

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO EN CUIDADOS PALIATIVOS

Miguel Ángel Benítez-Rosario
Alberto Alonso Babarro
Toribio González Guillermo

Título: **PROTOSCOLOS DE TRATAMIENTO EN CUIDADOS PALIATIVOS**

© Copyright 2023. **Miguel Ángel Benítez-Rosario, Alberto Alonso Babarro y Toribio González Guillermo**

Primera edición: diciembre 2023

Edita:

MEDICAL DOSPLUS, S.L.

Balmes, 243, 5.º 4.ª 08006 Barcelona

www.dosplus.es

El contenido de esta publicación se presenta como un servicio a la profesión médica, reflejando las opiniones, conclusiones o hallazgos de los autores. Se reproducen respetando los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos. Los contenidos pueden no coincidir necesariamente con la documentación científica o ficha técnica correspondiente aprobada por las autoridades sanitarias competentes para algunos medicamentos, recomendándose su contraste con la mencionada información. Ferrer se limita exclusivamente a la publicación y difusión de este material.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

ISBN: 978-84-09-48822-3

Con el patrocinio de Ferrer Farma Hospitales

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones propias de los autores y no representan necesariamente las de Ferrer Farma, S.A.

PROTOSCOLOS DE TRATAMIENTO EN CUIDADOS PALIATIVOS

Miguel Angel Benítez-Rosario

Médico. Unidad de Cuidados Paliativos.
Hospital Universitario NS La Candelaria. Tenerife

Alberto Alonso Babarro

Médico. Unidad de Cuidados Paliativos.
Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid.

Toribio González Guillermo

Médico. Unidad de Cuidados Paliativos.
Hospital Universitario NS La Candelaria. Tenerife

SUMARIO

AUTORES	5
PRÓLOGO	9
1. CUIDADOS PALIATIVOS: CONCEPTOS	11
Miguel Ángel Benítez-Rosario	
2. TOMA DE DECISIONES SEGÚN LOS INDICADORES PRONÓSTICOS	13
Yolanda Vilches Aguirre, Juan Luis Torres Tenor, Aránzazu Castellano Candalija	
3. PLANIFICACIÓN DE DECISIONES ANTICIPADAS	33
Alberto Alonso Babarro, María Varela Cerdeira	
4. TRATAMIENTO DEL DOLOR	45
4.1 Conducta terapéutica general en los principales síndromes dolorosos	47
Miguel Ángel Benítez-Rosario	
4.2 Actuación terapéutica en el dolor irruptivo/incidental	65
Miguel Ángel Benítez-Rosario	
4.3 Actuación terapéutica en el dolor nociceptivo	87
Miguel Ángel Benítez-Rosario	
4.4 Actuación terapéutica en el dolor neuropático	109
Miguel Angel Benítez-Rosario	
4.5 Cambio de opioides, cambio de vías de administración de los opioides	125
Miguel Angel Benítez-Rosario	
4.6 Uso de la ketamina como coanalgésico	149
Miguel Angel Benítez-Rosario	

5	SÍNTOMAS RESPIRATORIOS	159
5.1	Cuidados de la traqueostomía	161
	María del Carmen Pérez Afonso, José María Tomás Pellicer Valverde, José María Reyes Pérez	
5.2	Disnea	171
	Daniel Gainza Miranda, Miguel Ángel Cuervo Pinna	
5.3	Tos	193
	Jaime Blanco Blanco	
5.4	Hipo	209
	Jaime Blanco Blanco	
6	COMPLICACIONES DIGESTIVAS	219
6.1	Cuidados de la boca y alteraciones de la deglución	221
	Raquel Miranda Cáceres, Miguel Angel Benítez-Rosario	
6.2	Cuidados de las gastrostomías y colostomías	235
	Raquel Miranda Cáceres	
6.3	Náuseas y vómitos	247
	Inés González Bolaños	
6.4	Estreñimiento, Íleo paralítico, Síndrome opioide intestinal	261
	Inmaculada Rosa González	
6.5	Obstrucción intestinal	281
	Sandra Villamil Montufar	
6.6	Diarreas	297
	Marta González Cordero, María José Redondo Moralo	
6.7	Ascitis	311
	Miguel Angel Benítez-Rosario, Inmaculada Rosa González	
7	SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS	325
7.1	Delirium	327
	Miguel Angel Benítez-Rosario, Alberto Alonso Babarro	
7.2	Convulsiones	347
	María Varela Cerdeira	
7.3	Uso de esteroides en procesos tumorales intracraneales	365
	Manuel Ramón Castillo Padrós	

8	SÍNTOMAS SISTÉMICOS	375
8.1	Síndrome caquexia-anorexia	377
	Juan Luis Torres Tenor, Aránzazu Castellano Candalija	
8.2	Sudoración, sofocos	387
	Miguel Ángel Benítez-Rosario, Toribio González Guillermo	
8.3	Febre - infecciones	397
	Alberto Alonso Babarro, Marta Mora Rillo	
9	COMPLICACIONES VASCULARES	409
9.1	Enfermedad tromboembólica: profilaxis	411
	Toribio González Guillermo, Belén Garrido Bernet	
9.2	Enfermedad tromboembólica: tratamiento	429
	Toribio González Guillermo, Belén Garrido Bernet	
9.3	Hemorragias	443
	Manuel Ramón Castillo Padrós	
10	ALTERACIONES METABÓLICAS / HIDROELECTROLÍTICAS	457
10.1	Alteraciones del calcio	459
	Belén Garrido Bernet	
10.2	Alteraciones de la glucemia	469
	Belén Garrido Bernet	
10.3	Alteraciones del sodio, potasio y magnesio	477
	Belén Garrido Bernet	
11	ALTERACIONES CUTÁNEAS	489
11.1	Cuidados de las úlceras cutáneas	491
	Rosa María García García, Carmen Fernández Ortiz, Monserrat Hernández Juan	
11.2	Linfedema y edemas	501
	Diana Carolina Forero Vega, Luis Renato May Málaga, María Nabal Vicuña	
11.3	Prurito	515
	Belén Ascanio León	
12	ALTERACIONES PSICOLÓGICAS / PSIQUIÁTRICAS	525
12.1	Alteraciones de ansiedad-depresión	527
	María José Almaraz, Nerea Alonso	
12.2	Insomnio	543
	Javier Rocafort Gil, Alberto Alonso Babarro	

13	CUIDADOS DEL PROCESO DE MORIR	557
13.1	Cuidados generales del paciente durante el proceso de morir	559
	Miguel Angel Benítez-Rosario, Raquel Miranda Cáceres	
13.2	Sedación paliativa	571
	Miguel Angel Benítez-Rosario	
13.3	Tratamiento de los estertores	591
	Manuel Ramón Castillo Padrós	
14	ASPECTOS FARMACOLÓGICOS/ TERAPÉUTICOS GENERALES	601
14.1	Uso de opioides en insuficiencia renal	603
	Aurora Asensio Fraile, Miguel Ángel Benítez-Rosario	
14.2	Sobredosificación / intoxicación por opiáceos	609
	Aurora Asensio Fraile, Miguel Ángel Benítez-Rosario	
14.3	Fármacos de uso común en cuidados paliativos en insuficiencia renal e insuficiencia hepática	619
	Belén Ascanio León	
14.4	Interacciones farmacológicas	637
	Aurora Asensio Fraile, Miguel Ángel Benítez-Rosario	
14.5	Vías de administración de fármacos	667
	Montserrat Otero Tejera, María Candelaria Afonso Flores, Rosa María Heras Álvarez	
	GLOSARIO DE TÉRMINOS	681

AUTORES

- **María José Almaraz Ruiz de Eguilaz**
Médico. Unidad de Medicina Paliativa de la Organización Sanitaria Integrada Araba. Vitoria-Gasteiz
- **Alberto Alonso Babarro**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid.
- **Nerea Alonso González**
Psicóloga. Unidad de Medicina Paliativa de la Organización Sanitaria Integrada Araba. Fundación la Caixa. HSJD Santurtzi
- **Belén Ascanio León**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS La Candelaria. Tenerife
- **Aurora Asensio Fraile**
Médico. S.N.U. San Benito. La Laguna. Tenerife
- **M.^a Candelaria Afonso Flores**
Enfermera. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS La Candelaria. Tenerife
- **Miguel Angel Benítez-Rosario**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS La Candelaria. Tenerife
- **Jaime Blanco Blanco**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS La Candelaria. Tenerife
- **Aránzazu Castellano Candalija**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid.
- **Manuel Ramón Castillo Padrós**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS La Candelaria. Tenerife
- **Miguel Angel Cuervo Pinna**
Médico. Equipo de Cuidados paliativos de Badajoz. Hospital Universitario de Badajoz.
- **Diana Carolina Forero Vega**
Médico. Equipo de soporte de cuidados paliativos. Hospital universitario Santa María. Lleida.
- **Carmen Fernández Ortiz**
Enfermera. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS La Candelaria. Tenerife

- **Daniel Gainza Miranda**
Médico. Equipo de Soporte de Cuidados Paliativos Hospitalarios.
Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares
- **Rosa María García García**
Enfermera. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS
La Candelaria. Tenerife
- **Belén Garrido Bernet**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS
La Candelaria. Tenerife
- **Inés González Bolaños**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. CH Insular-Materno Infantil,
Las Palmas
- **Marta González Cordero**
Medico. Servicio Oncología médica: Hospital Universitario de Badajoz.
- **Toribio González Guillermo**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS
La Candelaria. Tenerife
- **Rosa M^a Heras Álvarez**
Enfermera. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS
La Candelaria. Tenerife
- **Montserrat Hernández Juan**
Enfermera. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS
La Candelaria. Tenerife.
- **Luis Renato May Málaga**
Médico. Equipo de soporte de cuidados paliativos. Hospital universitario
Santa María. Lleida.
- **Raquel Miranda Cáceres**
Enfermera. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS
La Candelaria. Tenerife
- **Marta Mora Rillo**
Médico. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario
La Paz-IdiPAZ. CIBER-Infec. Madrid.
- **María Nabal Vicuña**
Médico. Equipo de soporte de cuidados paliativos. Hospital Universitario
Arnau de Vilanova. Lleida.
- **Montserrat Otero Tejera**
Enfermera. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS
La Candelaria. Tenerife.
- **José María Tomás Pellicer Valverde**
Enfermero. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS
La Candelaria. Tenerife

- **María del Carmen Pérez Afonso**
Enfermera. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS
La Candelaria. Tenerife
- **María José Redondo Moralo**
Médico. Equipo de Cuidados Paliativos de Badajoz. Hospital Universitario
de Badajoz
- **José María Reyes Pérez**
Enfermero. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS
La Candelaria. Tenerife
- **Javier Rocafort Gil**
Médico de la Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Centro de Cuidados
Laguna. Madrid.
- **Inmaculada Rosa González**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS
La Candelaria. Tenerife
- **Juan Luis Torres Tenor**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario
La Paz-IdiPAZ. Madrid.
- **María Valera Cerdeira**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario
La Paz-IdiPAZ. Madrid.
- **Yolanda Vilches Aguirre.**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario
La Paz-IdiPAZ. Madrid.
- **Sandra Villamil Montufar**
Médico. Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario NS
La Candelaria. Tenerife

PRÓLOGO

El Dr. Juan Pablo Leiva mostró entusiasmo por convertir este libro en el manual, o uno de los manuales, para el alivio del sufrimiento de las personas con enfermedades en fase terminal, de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Correspondía, por tanto, que escribiera un prólogo de introducción al libro. La edición del manual se retrasó. Ello fue responsable de la demora en la confección del prólogo, que finalmente fue escrito por el Dr. Leiva en los que resultaron ser los últimos días de su vida. Es para nosotros muy entrañable mantener su prólogo en el libro, cuya edición final desafortunadamente no leerá.

Miguel Ángel Benítez Rosario
Alberto Alonso Babarro
Toribio González Guillermo

La historia nos ha demostrado que el futuro envuelve poca certidumbre, las circunstancias cambian con rapidez. Cicely Saunders fue una pionera, una líder con capacidad de poner en valor lo que significaba el cuidado de las personas en las etapas finales de la vida. Su visión transformó el mundo de los cuidados y la atención a los pacientes. El sufrimiento y la muerte no necesitan una explicación sino una presencia. Transformar esa luz y esa presencia en una ciencia fue su principal legado. Su visión compartida con todos nosotros ha ido constituyendo con el paso del tiempo el cuerpo académico de los Cuidados Paliativos.

¿Cómo podemos los profesionales recibir el legado de Cicely Saunders? Permitiéndonos ser guiados por otros compañeros que han dedicado tiempo y esfuerzo a conocer y estudiar la ciencia y arte del alivio del sufrimiento. Sufrimiento relacionado con las enfermedades avanzadas e incurables que no tienen opción a tratamientos curativos. El abordaje interdisciplinar de la experiencia del sufrimiento necesita de guías tanto clínicas como organizativas. La educación y formación en cuidados paliativos es esencial tanto para los estudiantes de la salud en el pregrado como en el postgrado.

“El control de síntomas es la llave de los Cuidados Paliativos”, me dijo un día un profesor a quien tengo alta estima. Y seguía: “Si no controlas el dolor, la disnea o el delirium poco podrás acercarte al paciente para que puedas abordar las necesidades emocionales y espirituales”. El liderazgo de Miguel Ángel Benítez

ha sido nuevamente capaz de brindar a los estudiosos de la ciencia del alivio del sufrimiento un recurso de consulta clínica excelente, que generosamente ofrece a la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) como manual con propia identidad **SECPAL**. En nombre de nuestra sociedad científica, agradezco y celebro este compartir de la ciencia.

El manual aquí presentado por los profesores Miguel Ángel Benítez-Rosario, Alberto Alonso Babarro y Toribio González Guillermo, acompañados por un equipo de autores con sólida trayectoria en el ejercicio de la Medicina Paliativa, concentrado en forma de **Protocolos de Tratamiento en Cuidados Paliativos**, debe ser luz para los profesionales, que como Cicely Saunders tratan en sus entornos clínicos de aliviar la oscuridad del sufrimiento relacionado con la enfermedad avanzada y el final de vida.

Juan Pablo Leiva

Presidente de la Sociedad Española de Cuidados
Paliativos (SECPAL) y Fundación SECPAL
www.secpal.org

CUIDADOS PALIATIVOS: CONCEPTOS

Miguel Ángel Benítez-Rosario

La muerte es objeto de múltiples interpretaciones dependiendo de las culturas,¹⁻⁶ pero la que se asocia a las enfermedades terminales, especialmente al cáncer, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y las neumopatías, es especialmente temida por su asociación invariable a situaciones de sufrimiento.^{1,3-7}

La enfermedad en fase terminal es aquella que no tiene tratamiento curativo y que amenaza la vida, con una evolución hacia la muerte en un tiempo corto, generalmente inferior a un año. Estas enfermedades, y especialmente el cáncer, son vividas por los pacientes, los familiares y los profesionales sanitarios “como situaciones límites”, en las que el trayecto vital inexorable a la muerte se produce con sufrimiento físico, psicológico y espiritual, que íntimamente interrelacionados generan una situación de “dolor total”.^{3,4,7,8}

La atención a las personas con enfermedades en fase terminal constituye un reto para la atención sanitaria actual. Entre los diferentes aspectos que se contraponen al cuidado de las personas con enfermedades avanzadas incurables destacan:^{1,3,5,9,10-12} a) las concepciones y la potenciación, de una medicina centrada en la tecnología y en la enfermedad, b) las actitudes que asumen el “no hay nada que hacer” ante las situaciones clínicas de enfermedad en fase terminal, c) las actitudes que infravaloran la trascendencia del estudio del sufrimiento humano y su alivio.

Los Cuidados Paliativos son “el cuidado activo y total de las personas con enfermedades que no tienen respuesta al tratamiento curativo, con el objetivo de conseguir la mejor calidad de vida posible controlando los síntomas físico-psíquicos y las necesidades espirituales y sociales de los pacientes”.¹¹⁻¹³ Son sus fundamentos básicos el que: a) afirman la vida y consideran la muerte como un proceso normal dentro de aquélla, ni adelantan ni posponen la muerte; b) proporcionan alivio de los síntomas y actúan sobre los aspectos psicológicos y espirituales de los pacientes; c) ofrecen un soporte para ayudar a vivir tan activamente como sea posible hasta la muerte, en el entorno natural del paciente, que es su domicilio; d) proporcionan un sistema de ayuda a la familia durante la enfermedad y durante el duelo.

El objetivo de los cuidados paliativos es conseguir la mejor calidad de vida para las personas afectadas por enfermedades incurables avanzadas y en fase terminal, entendiendo por ello que obtengan alivio de su sufrimiento físico, psicológico, social y espiritual, al sentirse atendidos, respetados, acompañados y no abandonados. El alivio de los síntomas se realiza mediante intervenciones terapéuticas intensas cuyo beneficio -el alivio del sufrimiento- es superior al malestar

provocado por las actuaciones. La toma de decisiones se basa así en el principio de que ni la inactividad terapéutica ni las intervenciones suponen un incremento del sufrimiento o un déficit de su alivio. La valoración del paciente es integral, sin que sobre ella se proyecten las preferencias, o los déficits, del profesional. La familia ocupa un papel preponderante en la actividad de los profesionales. De las múltiples razones que pueden darse como justificación para trabajar con la familia no hay ninguna más trascendente que su sufrimiento al vivir una situación límite, y la repercusión de sus vivencias en la situación del paciente. El cuidado de la familia se extiende tras la muerte del ser querido, intentando favorecer una resolución adecuada del duelo. El cuerpo de conocimientos de los cuidados paliativos está evolucionando e incrementando continuamente. La investigación afecta a múltiples áreas, desde las modificaciones de la respuesta biológica y psicológica al sufrimiento y a las intervenciones terapéuticas, hasta la evaluación de la calidad prestada por los servicios. La aparición de equipos de investigación multidisciplinarios e internacionales también es un hecho. Este fenómeno permite aproximarnos, cada vez de forma más eficaz y eficiente, al alivio del sufrimiento de las personas afectadas por una enfermedad en fase terminal; en definitiva, a lo que se ha promulgado como también objetivos de la medicina.^{9,10}

Referencias bibliográficas

1. Nuland SB. *Cómo morimos. Reflexiones sobre el último capítulo de la vida*. Madrid: Alianza Editorial, 1993.
2. Arregui JV. *El horror de morir. El valor de la muerte en la vida humana*. Barcelona: Tibidabo Ediciones, 1992.
3. Bayés R. *Afrontando la vida, esperando la muerte*. Madrid: Alianza Editorial, 2006.
4. Bayés R. *Psicología del sufrimiento y de la muerte*. Barcelona: Martínez Roca, 2001.
5. Sallnow L, Smith R, Ahmedzai SH, Bhadelia A, Chamberlain C, Cong Y, et al; Lancet Commission on the Value of Death. Report of the Lancet Commission on the Value of Death: bringing death back into life. *Lancet*. 2022;399:837-884.
6. Finkelstein EA, Bhadelia A, Goh C, Baid D, Singh R, Bhatnagar S, et al. Cross Country Comparison of Expert Assessments of the Quality of Death and Dying 2021. *J Pain Symptom Manage*. 2022;63:419-429.
7. La enfermedad grave. Aspectos médicos y psicosociales. Kauffmann A, Aiach P, Weissman R (eds). Madrid: McGraw Hill, 1990.8. Saunders CM. La filosofía del cuidado terminal. En: Saunders CM (ed). *Cuidados de la enfermedad maligna terminal*. Barcelona: Salvat, 1980.9. Cassell EJ. The nature of suffering and the goals of medicine. *N Engl J Med*. 1982;306:639-645.
8. Callahan D. Death and the research imperative. *N Engl J Med*. 2000;342: 654-65.
9. World Health Organization. *Cancer pain relief and palliative care. Technical report series 804*. Geneva: WHO, 1990.12. Organización Mundial de la Salud. *Cuidados paliativos*. 2020. En <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>. Acceso diciembre 2022.
10. Radbruch L, De Lima L, Knaut F, Wenk R, Ali Z, Bhatnagar S, et al. Redefining Palliative Care-A New Consensus-Based Definition. *J Pain Symptom Manage*. 2020;60:754-764.

Capítulo 2

TOMA DE DECISIONES SEGÚN LOS INDICADORES PRONÓSTICOS

Yolanda Vilches Aguirre, Juan Luis Torres Tenor,
Aránzazu Castellano Candalija

INTRODUCCIÓN	15
SITUACIONES CLÍNICAS	22
2.0 Paciente que puede requerir la realización de un tratamiento paliativo invasivo	22
2.1 Pacientes con indicadores de pronóstico superior a 4 semanas	22
2.2 Pacientes con indicadores de pronóstico incierto de supervivencia de 4 semanas	23
2.3 Pacientes con mal pronóstico (indicadores pronósticos de supervivencia de pocas semanas)	24
ANEXOS	25

Capítulo 2

INTRODUCCIÓN

Introducción

Los profesionales que atendemos a pacientes con enfermedades avanzadas nos enfrentamos diariamente a la difícil toma de decisiones sobre la forma de utilizar de manera racional y beneficiosa para el paciente los recursos diagnósticos y terapéuticos disponibles. Además, tenemos que decidir, de acuerdo con la situación clínica y con el deseo del paciente y de su familia, el sitio más adecuado para la continuidad de los cuidados. Por último, los pacientes y sus familiares pueden querer ser informados acerca del tiempo que les queda, para, entre otras cosas, resolver asuntos pendientes y tomar decisiones en consonancia con sus preferencias.

Una adecuada estimación pronóstica también ayudaría a la derivación precoz de pacientes con cáncer avanzado a programas de cuidados paliativos. Esta integración temprana, recomendada por las distintas sociedades de oncología,^{1,2} mejora el control sintomático, la calidad de vida y reduce la utilización de tratamientos agresivos al final de la vida.

Factores pronósticos

La predicción clínica de supervivencia (PCS) es la estimación subjetiva de supervivencia realizada por el profesional.

Hay cuatro maneras de realizar esta PCS:

1. Mediante la experiencia clínica, el conocimiento de la historia natural de la enfermedad y la valoración general del paciente³.
2. Realizando una predicción probabilística, estimando la probabilidad de que un paciente sobreviva un tiempo determinado. Por ejemplo, este paciente tiene un 70% de posibilidades de vivir más de un mes.
3. Realizando una predicción temporal, en la que se establece un plazo de tiempo determinado. Por ejemplo, este paciente va a vivir dos meses. La predicción probabilística es más precisa que la temporal⁴⁻⁷. Sin embargo, aunque en ocasiones se correlacionan bien con la supervivencia real, en muchos casos se observa una tendencia al optimismo, sobreestimando la supervivencia entre 2 y 5 veces⁶. La PCS puede ser más exacta en pacientes con menor supervivencia⁸ y cuanto más cerca esté el final de la vida (efecto horizonte).
4. Utilizando la pregunta sorpresa: “¿Me sorprendería que este paciente falleciera en los próximos 6 o 12 meses?”. Esta pregunta, sensible pero poco específica, se ha utilizado para identificar a pacientes oncológi-

cos y pacientes con enfermedades crónicas avanzadas susceptibles de atención paliativa.⁹

Dada la importancia que tiene realizar una adecuada PCS, proponemos hacernos cinco preguntas a la hora de evaluar al paciente. Estas preguntas están basadas en los distintos factores pronósticos de supervivencia descritos^{6,10} y pueden ayudar a disminuir la subjetividad en la predicción de la supervivencia. Esta PCS sistemática puede complementar un índice pronóstico o ser más práctica, ya que se realiza de manera más rápida (tabla 1):

- ¿Qué actividad es capaz de realizar el enfermo? La situación funcional del paciente medida mediante distintas escalas (tabla 1) es el factor aislado que con más frecuencia nos ayuda a realizar la PCS¹¹⁻¹³. Se ha visto que una caída de la funcionalidad mayor del 30% entre la primera valoración y las dos semanas siguientes predice una supervivencia muy corta¹⁴. La escala de valoración funcional PPS es la que más se utiliza en el ámbito de los cuidados paliativos, pero las escalas de valoración funcional utilizadas en geriatría son algo más sensibles para detectar cambios en pacientes avanzados¹⁵.
- ¿Qué síntomas tiene? Algunos síntomas tienen clara relación con la supervivencia,¹⁴ fundamentalmente la astenia, la anorexia, la disfagia, la pérdida de peso y la disnea. No solo la presencia del síntoma, sino el número de síntomas y su intensidad empeoran el pronóstico.
- ¿Cuál es la situación cognitiva del paciente? El delirium es un problema frecuente al final de la vida y se asocia a mal pronóstico^{16,17}. Si la edad es avanzada, la causa del delirium es la insuficiencia orgánica, el delirium es grave y su etiología es irreversible, el impacto negativo en la supervivencia es mayor.¹⁸
- ¿Cuál es la situación nutricional del enfermo? La situación nutricional, evaluada mediante distintas escalas como la VGS¹⁹ o mediante el ángulo de fase,²⁰ la pérdida de peso, la caquexia e incluso los edemas secundarios a hipoproteïnemia, es crucial en la estimación de la supervivencia.
- ¿Cómo están los análisis? Los parámetros que más se han estudiado^{6,11} son los iones en sangre, como el sodio, los parámetros relacionados con el estado nutricional y la inflamación como la PCR, la albumina y la LDH y los datos obtenidos del hemograma como los leucocitos y linfocitos (tabla 1). Aunque son más objetivos que la PCS o los síntomas, pueden estar alterados por eventos médicos agudos tales como infecciones o fármacos.

Otros factores como la edad, el tipo de tumor, la histología, las localizaciones metastásicas, la comorbilidad, o la respuesta al tratamiento en el caso del cáncer, tienen más repercusión pronóstica en las fases iniciales de la enfermedad. En pacientes no oncológicos, con enfermedades crónicas avanzadas y pluripatológicos, la edad, los ingresos previos por descompensación aguda y la comorbilidad pueden tener mayor impacto en la supervivencia.

Modelos predictivos

Para facilitar la estimación de la supervivencia en pacientes con cáncer avanzado se han desarrollado distintos modelos predictivos, utilizando algunos de

2. TOMA DE DECISIONES SEGÚN LOS INDICADORES PRONÓSTICOS

los factores que han demostrado relación con la supervivencia. Posteriormente, estas escalas se han validado en pacientes con enfermedades no oncológicas avanzadas y en distintos ámbitos de atención.

A pesar de que se han desarrollado hace más de 20 años, los dos modelos predictivos más utilizados, validados y, por este motivo, recomendados por la EAPC, son el *Palliative Prognostic Score*²² (PaP Score) y el *Palliative Prognostic Index* (PPI)²³.

El PaP Score establece tres grupos de riesgo con probabilidad de menos del 30% (PaP Score C), del 30-70% (PaP Score B) o mayor del 70% (PaP Score A) de sobrevivir un mes. Incluye seis variables que son PCS, IK, anorexia, disnea, leucocitos y porcentaje de linfocitos. Uno de los problemas de esta escala es

TABLA 1. Guía para realizar la estimación clínica de supervivencia

Evaluar en el paciente	Escala	Factores asociados con peor pronóstico
Situación funcional	IK, PPS, ECOG, escalas geriátricas (Índice de Barthel, Índice de Katz o de Lawton-Brody)	Menor funcionalidad Pérdida de funcionalidad $\geq 30\%$ en dos momentos*
Síntomas	ESAS Puede ser útil hacerlo en momentos evolutivos distintos**	Mayor intensidad y mayor carga sintomática
Exploración física	Edemas, frecuencia cardíaca (FC)	Mayor intensidad de edemas y elevada FC
Situación cognitiva	Cuestionario de Pfeiffer, delirium (CAM, MDAS)	Mayor deterioro cognitivo y MDAS >7
Situación nutricional	VGS, MNA	Mayor desnutrición, caquexia avanzada
Alteraciones analíticas	Leucocitos, linfocitos, Na, PCR, LDH, albúmina	Leucocitosis, linfopenia, hiponatremia, hipernatremia, aumento de PCR y LDH e hipoalbuminemia

*En la primera valoración y a las dos semanas o en el mes previo y al ingreso.

**La valoración repetida de la intensidad del síntoma en distintos momentos mejora la estimación pronóstica.

***Carga sintomática: la suma de todos los síntomas del ESAS, excepto el insomnio.

IK: Índice de Karnofsky; **PPS:** Palliative Performance Scale; **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **ESAS:** Edmonton Symptom Assessment System; **CAM:** Confusion Assessment Method; **MDAS:** Memorial Delirium Assessment Scale; **VGS:** Valoración Global Subjetiva; **MNA:** Mini Nutritional Assessment.

que la PCS, con la subjetividad y margen de error que conlleva, tiene demasiado peso, casi un 50%, sobre la puntuación final obtenida. Otra de las características de esta escala es que no contempla el delirium ni otra medida de capacidad cognitiva como síntoma con valor pronóstico. Por este motivo, se desarrolló posteriormente el delirium PaP Score, que mejora ligeramente la capacidad predictiva del PaP Score.²⁴

El PPI²³ establece el pronóstico entre 3 y 6 semanas. Incluye cinco variables (PPS, ingesta oral, presencia o ausencia de disnea, edemas y delirium). Una ventaja es que no necesita datos analíticos ni incluye la PCS. El modelo estratifica en tres grupos: supervivencia menor de 3 semanas (score >6), menor de 6 semanas (score 5-6) o mayor de 6 semanas (score <5). El PPI puede ser útil en pacientes con corta expectativa de vida (<1 mes), pero tiene una capacidad predictiva similar a la PCS en pacientes con expectativa de vida mayor de 3 meses²⁵.

Hay otras escalas pronósticas para el paciente oncológico, como el Glasgow Prognostic Score (GPS),²⁶ que combina PCR y albúmina, el Nomograma Pronóstico de Feliu²⁷, que utiliza cinco variables (ECOG, albúmina, LDH, linfocitos y tiempo desde el diagnóstico a la fase terminal) y predice la probabilidad de sobrevivir a 15, 30 y 60 días y el *Prognosis in Palliative Care Study (PiPS, www.pips.sgul.ac.uk)*²⁸ que predice supervivencia en días (<14 días), semanas (entre 14 y 56 días) y meses (>56 días). El PiPS A incluye 13 variables clínicas (tipo de tumor y metástasis, evaluación funcional [ECOG]) y cognitiva, anorexia, disnea, disfagia, pérdida de peso, pulso y salud global) y el PiPS B incluye además variables analíticas (leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, urea, GPT, fosfatasa alcalina, albúmina y PCR).

En pacientes con enfermedades crónicas avanzadas no oncológicas y pluripatológicas se han elaborado también modelos predictivos de supervivencia a 6-12 meses, que pueden ayudar a identificar a pacientes con necesidades paliativas. Algunas de estas escalas se han desarrollado en España en el ámbito hospitalario, como la escala PROFUND²⁹ en pacientes pluripatológicos, que establece el riesgo de fallecimiento en un año. Incluye nueve variables (edad, índice de Barthel, disnea grado III-IV, comorbilidad como existencia de una neoplasia activa o demencia, delirium en el último ingreso, hemoglobina, cuatro o más hospitalizaciones en el último año y situación social respecto a la existencia o no de cuidador), escala PALIAR³⁰ para pacientes con enfermedades crónicas avanzadas, que estima la supervivencia a seis meses e incluye seis variables (edad, ECOG, anorexia, disnea, úlceras por presión, albúmina) y la escala NECPAL, que incluye datos de funcionalidad, situación nutricional, problemas emocionales, síndromes geriátricos (delirium, disfagia, úlceras por presión, caídas), de comorbilidad, de vulnerabilidad social, de utilización de recursos, e indicadores específicos de enfermedad avanzada tanto oncológica como no oncológica³¹.

Recientemente se han comparado estas escalas con la PCS^{25,32-35}, y se ha observado que estas escalas no son mejores que la PCS realizada por profesionales

expertos, sobre todo en pacientes con menor expectativa de vida y probablemente en pacientes hospitalizados. Sin embargo, su utilidad radica en que son más objetivas y reproducibles y pueden ser adecuadas para la toma de decisiones en manos de profesionales menos expertos y con un objetivo docente.

Por tanto, la utilización de escalas o modelos pronósticos validados junto con nuestra capacidad predictiva realizada de manera sistemática (funcionalidad, síntomas, capacidad cognitiva, situación nutricional y datos analíticos) puede mejorar la estimación de supervivencia y ayudar en la difícil toma de decisiones, redundando en el beneficio del paciente, de su familia y del sistema sanitario ^{25,32,33,36}.

Referencias bibliográficas

1. Ferrel BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35:96-112.
2. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol*. 2018;29:36-43.
3. Glare P, Sinclair C. Palliative medicine review: prognostication. *J Palliat Med*. 2008;11:84-103.
4. Christakis NA, Lamont EB. Extent and determinants of error in doctors prognoses in terminally ill patients : prospective cohort study. *BMJ*. 2000;320(7233):469-472. doi:10.1136/bmj.320.7233.469.
5. Hui D, Kilgore K, Nguyen L, et al. The accuracy of probabilistic versus temporal clinician prediction of survival for patients with advanced cancer: a preliminary report. *Oncologist*. 2011;16:1642-1648.
6. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations- a study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol*. 2005;23:6240-6248.
7. White N, Reid F, Harris A, Harries P, Stone P. A Systematic Review of Predictions of Survival in Palliative Care: How Accurate Are Clinicians and Who Are the Experts? *PLoS One*. 2016;11(8):e0161407.
8. Hui D, Ross J, Park M, et al. Predicting survival in patients with advanced cancer in the last weeks of life : How accurate are prognostic models compared to clinicians' estimates? *Palliat Med*. 2019; 34:126-133.
9. White N, Kupeli N, Vickerstaff V, Stone P. How accurate is the "Surprise Question" at identifying patients at the end of life? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2017;15:1-14.
10. Vilches-Aguirre Y. Desarrollo de un modelo predictivo de supervivencia en pacientes con cáncer avanzado. Tesis Doctoral Univ Autónoma Madrid. 2017.
11. Chow E, Harth T, Hruby G, Finkelstein J, Wu J, Danjoux C. How Accurate are Physicians' Clinical Predictions of Survival and the Available Prognostic Tools in Estimating Survival Times in Terminally Ill Cancer Patients ? A Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2001;13:209-218.

12. Clarkson R, Selby D, Myers J. A qualitative analysis of the elements used by palliative care clinicians when formulating a survival estimate. *BMJ Support Palliat Care*. 2012;3:330-334.
13. Fairchild A, Debenham B, Danielson B, Huang F, Ghosh S. Comparative multidisciplinary prediction of survival in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2014;22:611-617.
14. Seow H, Barbera L, Sutradhar R, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol*. 2011;29:1151-1158.
15. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2002;20:494-502.
16. Caraceni A, Nanni O, Maltoni M, et al. Impact of Delirium on the Short Term Prognosis of Advanced Cancer Patients on Palliative Care. *Cancer*. 2000;89:1145-1149.
17. Tarumi Y, Watanabe SM, Lau F, et al. Evaluation of the Palliative Prognostic Score (PaP) and routinely collected clinical data in prognostication of survival for patients referred to a palliative care consultation service in an acute care hospital. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42:419-431.
18. Leonard M, Raju B, Conroy M, et al. Reversibility of delirium in terminally ill patients and predictors of mortality. *Palliat Med*. 2008;22:848-854.
19. Ottery FD. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition*. 1996;12(1 Suppl):S15-9.
20. Hui D, Bansal S, Morgado M, Dev R, Chisholm G, Bruera E. Phase angle for prognostication of survival in patients with advanced cancer: Preliminary findings. *Cancer*. 2014;120:2207-2214.
21. Salpeter SR, Luo EJ, Malter DS, Stuart B. Systematic review of noncancer presentations with a median survival of 6 months or less. *Am J Med*. 2012;125:512.e1-512.e16.
22. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, et al. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17:240-7.
23. Yamada T, Morita T, Maeda I, Inoue S, Ikenaga M, Matsumoto Y, et al. A prospective, multicenter cohort study to validate a simple performance status-based survival prediction system for oncologists. *Cancer*. 2017;123:1442-1452.
24. Scarpi E, Maltoni M, Miceli R, Mariani L, Caraceni A, Amadori D, et al. Survival prediction for terminally ill cancer patients: revision of the palliative prognostic score with incorporation of delirium. *Oncologist*. 2011;16:1793-9.
25. Farinholt P, Park M, Guo Y, Bruera E, Hui D. A Comparison of the Accuracy of Clinician Prediction of Survival Versus the Palliative Prognostic Index. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55:792-797.
26. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, Angerson WJ, Dunlop DJ. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003;89:1028-1030.
27. Feliu J, Jiménez-Gordo AM, Madero R, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for terminally ill cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1613-1620.

2. TOMA DE DECISIONES SEGÚN LOS INDICADORES PRONÓSTICOS

28. Gwilliam B, Keeley V, Todd C, et al. Development of prognosis in palliative care study (PIPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343(1):d4920. doi:10.1136/bmjspcare.2012.d4920rep
29. Bernabeu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Moreno-Gaviño L, et al. Development of a new predictive model for polypathological patients . The PROFUND index. *Eur J Intern Med*. 2011;22:311-317.
30. Bernabeu-Wittel M, Murcia-Zaragoza J, Hernández-Quiles C, et al. Development of a Six-Month Prognostic Index in Patients With Advanced Chronic Medical Conditions: The PALIAR Score. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47:551-565.
31. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, et al. Identifying patients with chronic conditions in need of palliative care in the general population: development of the NECPAL tool and preliminary prevalence rates in Catalonia. *BMJ Support Palliat Care*. 2013;3:300-308.
32. Hui D, Park M, Liu D, et al. Clinician prediction of survival versus the Palliative Prognostic Score: Which approach is more accurate? *Eur J Cancer*. 2016;64:89-95.
33. Yoon S, Suh S, Hui D, Choi S, Tataru R. Accuracy of the Palliative Prognostic Score With or Without Clinicians' Prediction of Survival in Patients With Far Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2021;61:1180-1187.
34. Stone P, Vickerstaff V, Kalpakidou A, et al. Prognostic tools or clinical predictions: Which are better in palliative care? *PLoS One*. 2021;16:1-18.
35. Stone P, White N, Oostendorp LJM, Llewellyn H, Vickerstaff V. Comparing the performance of the palliative prognostic (PaP) score with clinical predictions of survival : A systematic review. *Eur J Cancer*. 2021;158:27-35.
36. Stone P, Kalpakidou A, Todd C, et al. The Prognosis in Palliative care Study II (PIPS2): A prospective observational validation study of a prognostic tool with an embedded qualitative evaluation. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249297.

SITUACIONES CLÍNICAS (SEGÚN LOS INDICADORES PRONÓSTICOS)

2.0 Paciente que puede requerir la realización de un tratamiento paliativo invasivo

- Utilizar un índice pronóstico validado para la toma de decisiones.
- La predicción clínica de supervivencia realizada de manera sistemática (funcionalidad, síntomas, capacidad cognitiva, situación nutricional y datos analíticos) puede complementar el resultado del índice pronóstico.
- Valorar siempre el deseo del paciente de someterse a técnicas invasivas.
- Explicar el objetivo y el riesgo de aquéllas al paciente y la familia.
- Valorar la accesibilidad al tratamiento paliativo invasivo, necesidad de derivación a hospital, lejanía.
- Valorar el soporte social.
- Trabajar con el paciente y la familia la planificación anticipada que ayude a la toma de decisiones ante complicaciones previsibles.
- Tomar siempre la decisión en equipo multidisciplinar:
 - Miembros del equipo de cuidados paliativos.
 - Consensuar con los especialistas que van a realizar la técnica.
 - Para los tratamientos o técnicas dirigidas a prolongar la supervivencia, consensuar con el especialista que derivó al paciente.

2.1 Pacientes con indicadores de pronóstico superior a 4 semanas

PaP Score A (más del 70% de posibilidades de vivir más de un mes).
 Delirium-PaP Score A (más del 70% de posibilidades de vivir más de un mes).
 PPI <5 puntos (alta probabilidad de supervivencia superior a las 6 semanas).

Podrían ser candidatos a:

- **Tratamientos dirigidos a controlar los síntomas:**
 - Stent esofágico / biliar / traqueal / intestinal.
 - Pleurodesis.
 - Gastrostomía de descarga.
 - Catéter pleural o abdominal para el drenaje continuo de los derrames.
 - Embolización arterial.

2. TOMA DE DECISIONES SEGÚN LOS INDICADORES PRONÓSTICOS

- Radioterapia hemostática/antiálgica en compresión medular o metástasis cerebrales sintomáticas. Recomendable consensuar con radioterapia, si es posible, esquemas de tratamiento cortos. Es recomendable utilizar escalas pronósticas específicas para metástasis cerebrales.
- Vertebroplastia/cifoplastia.
- Bloqueo/neurólisis de plexos y ganglios nerviosos o nervios.
- **Tratamiento con isótopos radiactivos para metástasis óseas (samario).**
 - VMNI.
- **Tratamientos dirigidos a prolongar la supervivencia:**
 - Lo deseable es que la supervivencia fuera superior a tres meses, aunque estas intervenciones se pueden valorar en supervivencias más cortas superiores a 4 semanas en función del deseo del paciente, riesgos, accesibilidad a la técnica, soporte social y opinión del equipo y especialistas).
 - Nefrostomía
 - Gastrostomía de alimentación
 - Traqueostomía
 - Colostomía
 - Nutrición parenteral domiciliaria (si es esperable una supervivencia >3 meses).

2.2 Pacientes con indicadores de pronóstico incierto de supervivencia de 4 semanas

Intervenciones en pacientes que presenten indicadores de pronóstico incierto de supervivencia de 4 semanas como: PaP Score B (probabilidad de supervivencia de un mes entre el 30 y el 70%), Delirium-PaP Score B (probabilidad de supervivencia de un mes entre el 30 y el 70%). PPI 5-6 puntos (probabilidad de supervivencia menor de 6 semanas).

Podrían ser candidatos a tratamientos dirigidos al control de síntomas:

- Stent esofágico, biliar, traqueal o intestinal.
- Pleurodesis.
- Gastrostomía de descarga.
- Catéter pleural o abdominal para drenaje continuo de derrames.
- Embolización arterial si el sangrado es importante y constituye un problema clínico y de calidad de vida intenso.
- Radioterapia hemostática, antiálgica, en compresión medular. Es recomendable consensuar con el equipo de radioterapia, si es posible, esquemas de tratamiento cortos. Es cuestionable la reali-

zación de esquemas de tratamiento radioterápico que conlleven más de 5 días.

- Vertebroplastia/cifoplastia si la lesión vertebral constituye un problema clínico de muy difícil control, sin respuesta o toxicidad a analgesia con opioides.
- Bloqueo/neurólisis de plexos y ganglios nerviosos o nervios.
- VMNI en un episodio de reagudización.

Candidatos dudosos a tratamientos para prolongar la supervivencia (nefrostomía, gastrostomía, traqueostomía, colostomía).

No candidatos a:

- RT holocraneal.
- Tratamiento con isótopos radiactivos
- Nutrición parenteral

2.3 **Pacientes con mal pronóstico (indicadores pronósticos de supervivencia de pocas semanas)**

Pacientes con mal pronóstico (indicadores pronósticos de supervivencia de pocas semanas): PaP Score C (menos del 30% de posibilidades de vivir más de un mes), Delirium-PaP Score C (menos del 30% de posibilidades de vivir más de un mes), PPI > 6 puntos (probabilidad de supervivencia menor a 3 semanas).

Candidatos a:

- Tratamiento farmacológico exclusivo para el control de síntomas.

No candidatos a:

- Las medidas terapéuticas consideradas en la situación clínica 2.1.

ANEXO 1. ESCALAS DE FUNCIONALIDAD

Escala de Karnofsky

Escala	Valoración funcional
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo una actividad normal, pero con signos o síntomas leves
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo una actividad normal o un trabajo activo
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo, aunque la muerte no es inminente
20	Hospitalización necesaria, muy gravemente enfermo, necesita tratamiento de soporte activo
10	Moribundo, el proceso progresa rápidamente
0	Fallecido

Escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Grado	ECOG performance status
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo actividad física sin restricciones
1	Restricción en actividad física extenuante, pero es ambulatorio y capaz de realizar sus actividades cotidianas, laborales y trabajos ligeros
2	Ambulatorio y capaz de autocuidarse, pero incapaz de desempeñar ningún trabajo. Permanece en silla o en cama durante varias horas al día, sin superar el 50%
3	Capaz de realizar su autocuidado con limitaciones. Confinado en la silla o en la cama más del 50% de las horas del día
4	Incapaz de realizar ninguna actividad de la vida diaria. Confinado en la silla o en la cama el 100% del día
5	Muerte inminente

Traducidas de <https://oncologypro.esmo.org/oncology-in-practice/practice-tools/performance-scales>

Palliative Performance Scale (PPS)

%	Deambulaci3n	Actividad/evidencia enfermedad	Autocuidado	Ingesta	Nivel de conciencia
100	Completa	Normal/no evidencia enfermedad	Completo	Normal	Completo
90	Completa	Normal/alguna evidencia enfermedad	Completo	Normal	Completo
80	Completa	Normal con esfuerzo/ alguna evidencia enfermedad	Completo	Normal o reducida	Completo
70	Reducida	Incapacidad laboral/ enfermedad significativa	Completo	Normal o reducida	Completo
60	Reducida	Incapacidad para trabajo dom3stico o hobby/ enfermedad significativa	Necesita ayuda ocasionalmente	Normal o reducida	Completo o confuso
50	Principalmente recostado o sentado	Incapacidad total/ enfermedad extensa	Necesita ayuda considerable	Normal o reducida	Completo o confuso
40	Fundamentalmente cama	Ídem	Fundamentalmente ayuda	Normal o reducida	Completo o confuso u obnubilado
30	Encamado	Ídem	Cuidado total	Normal o reducida	Completo o confuso u obnubilado
20	Ídem	Ídem	Ídem	Mínimos sorbos	Completo o confuso u obnubilado
10	Ídem	Ídem	Ídem	Cuidados boca	Obnubilado o coma
0	Fallecido	-	-	-	-

Tomado y modificado de Vila Arias JM, Pereira Santelesforo S, López Álvarez E, Méndez Muñoz M, Guzmán Gutiérrez J, Sanmartín Moreira J. Utilidad del Palliative Performance Scale v2 para la estimaci3n de la supervivencia en enfermos con c3ncer avanzado Med Pal. 2021. DOI: 10.1016/j.medipa.2012.01.009.

Índice de Barthel

ALIMENTACIÓN	
Independiente: Capaz de usar cualquier instrumento, come en un tiempo razonable	10
Ayuda: Necesita ayuda para cortar la carne, el pan, extender la mantequilla	5
Dependiente	0
Independiente: Se lava completo en baño o ducha. Entra, sale solo del baño	5
Ayuda	0
VESTIRSE	
Independiente: Se viste y desviste solo, abotonarse, se pone los zapatos	10
Ayuda: Necesita ayuda, pero casi la mitad de las tareas las hace en un tiempo razonable	5
Dependiente	0
ASEO PERSONAL	
Independiente: Se lava cara, manos y dientes. Se peina, maquilla sin ayuda	5
Dependiente	0
DEPOSICIÓN	
Continente: No hay episodios de incontinencia. Se pone solo enema, supositorio	10
Incontinente ocasional: Ocasionalmente algún episodio. Ayuda para enema supositorio	5
Incontinente	0
MICCIÓN	
Continente: No hay episodios de incontinencia. Maneja solo la sonda o el colector	10
Incontinente ocasional: Ocasionales episodios de incontinencia. Ayuda para la sonda	5
Incontinente	0
USO DEL RETRETE	
Independiente: Va solo al WC, usa cuña u orinal. Se sienta y levanta solo o con barras. Se limpia y pone la ropa solo	10
Ayuda: Necesita ayuda para mantener el equilibrio, limpiarse y ponerse la ropa	5
Dependiente	0

CONTINÚA >>

CONTINUACIÓN

Índice de Barthel

TRASLADO SILLÓN-CAMA	
Independiente: Ninguna ayuda. Silla de ruedas independientemente	15
Mínima ayuda: Necesita mínima ayuda física o supervisión	10
Gran ayuda: Capaz de sentarse con gran ayuda, mueve silla de ruedas al menos 50 metros	5
Dependiente	0
DEAMBULAR	
Independiente: Camina al menos 50 m independiente o con ayuda de bastón o andador	15
Ayuda: Puede caminar al menos 50 metros, pero necesita ayuda y supervisión	10
Independiente silla de ruedas: Mueve su silla de ruedas al menos 50 metros	5
Dependiente	0
ESCALERAS	
Independiente: Sube o baja sin ayuda ni supervisión; usa barandilla o bastón	10
Ayuda: Necesita ayuda física o supervisión	5
Dependiente	0
PUNTUACIÓN TOTAL	
Fuente: https://www.huvn.es > publico > Cuestionarios	

ESCALAS DE VALORACIÓN DE SÍNTOMAS

Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)	Puntuación: 0-10
Dolor	
Disnea	
Náuseas-vómitos	
Astenia	
Anorexia	
Tristeza	
Ansiedad	
Somnolencia	
Insomnio	
Malestar general	

Modificado de Carvajal Valcárcel A, Martínez García M, Centeno Cortés C. Versión española del *Edmonton Symptom Assessment Sytem* (ESAS): un instrumento de referencia para la valoración sintomática del paciente con cáncer avanzado. Med Pal. 2013. DOI: 10.1016/j.medipa.2013.02.001.

MODELOS PREDICTIVOS

PALLIATIVE PROGNOSTIC SCORE (PaP Score)		
Disnea	Ausente	0,0
	Presente	1,0
Anorexia	Ausente	0,0
	Presente	1,5
Índice de Karnofsky	>20	0
	10-20	2,5
Predicción clínica de supervivencia		
	>12	0,0
	11-12	2,0
	9-10	2,5
	7-8	2,5
	5-6	4,5
	3-4	6,0
	1-2	8,5
Leucocitos		
	4.800-8.500/mm ³	0,0
	8.501-10.000/mm ³	0,5
	>11.000/mm ³	1,5
Porcentaje de linfocitos		
	20-40%	0,0
	12-19%	1,0
	<12%	2,5
PAP score Grupos	Score total	Probabilidad de supervivencia 30 días
A	0,0-5,5	>70%
B	5,6-11,0	30-70%
C	11,1-17,5	< 30%

Fuentes: - Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, et al. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. J Pain Symptom Manage. 1999;17(4):240-7. - Fernández Rendón L, Rodríguez González Fa, Aguayo Canela M, Royo Aguado JL. Estudio comparativo de la escala Palliative Prognostic Score y la estimación de los médicos en la supervivencia de la enfermedad oncológica terminal. Med Pal. 2013. DOI: 10.1016/j.medipa.2013.06.005

DELIRIUM-PALLIATIVE PROGNOSTIC SCORE		
D-PAP SCORE		
Disnea	Ausente	0,0
	Presente	1,0
Anorexia	Ausente	0,0
	Presente	1,5
Índice de Karnofsky	>20	0
	10-20	2,5
Predicción clínica de supervivencia		
	>12	0,0
	11-12	2,0
	9-10	2,5
	7-8	2,5
	5-6	4,5
	3-4	6,0
	1-2	8,5
Leucocitos		
	4.800-8.500/mm ³	0,0
	8.501-10.000/mm ³	0,5
	>11.000/mm ³	1,5
Porcentaje de linfocitos		
	20-40%	0,0
	12-19%	1,0
	<12%	2,5
Delirium	No	0
	Sí	2
D-PAP score Grupos	Score total	Probabilidad de supervivencia 30 días
A	0,0-7	>70%
B	7,1-12,5	30-70%
C	12,6-19,5	< 30%

Traducido de: Scarpi E, Maltoni M, Miceli R, Mariani L, Caraceni A, Amadori D, et al. Survival prediction for terminally ill cancer patients: revision of the palliative prognostic score with incorporation of delirium. *Oncologist*. 2011;16(12):1793-1799.

2. TOMA DE DECISIONES SEGÚN LOS INDICADORES PRONÓSTICOS

PALLIATIVE PROGNOSTIC INDEX (PPI)	
Palliative Performance Status	
10-20	4
30-50	2,5
≥60	0
Ingesta oral	
Normal	0
Moderadamente reducida	1
Gravemente reducida	2,5
Edema	1
Disnea en reposo	3,5
Delirium	4
Puntuación	Supervivencia
<5	>6 semanas
5-6	<6 semanas
>6	<3 semanas

Yamada T, Morita T, Maeda I, Inoue S, Ikenaga M, Matsumoto Y, et al. A prospective, multicenter cohort study to validate a simple performance status-based survival prediction system for oncologists. *Cancer*. 2017;123:1442-1452. (traducido y permiso autores uso internacional)

Capítulo 3

PLANIFICACIÓN DE DECISIONES ANTICIPADAS

Alberto Alonso Babarro, María Varela Cerdeira

INTRODUCCIÓN	35
SITUACIONES CLÍNICAS	40
3.1 Conducta general ante un paciente remitido para seguimiento a cuidados paliativos	40
3.2 PDA en pacientes con cáncer avanzado	41
3.3 PDA en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar crónica avanzada	41
3.4 PDA en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada	42
3.5 PDA en pacientes con demencia avanzada	43
3.6 PDA en pacientes con ELA y otras enfermedades neurodegenerativas	44

Capítulo 3

INTRODUCCIÓN

La planificación de decisiones anticipada (PDA) se ha definido como el procedimiento que *“permite a los individuos definir objetivos y preferencias para tratamientos y atención médica futuros, discutir estos con familiares y profesionales sanitarios y registrar y revisar esas preferencias si es necesario”*^{1,2}. Esta definición refleja un cambio de estrategia desde la mera documentación de las voluntades anticipadas a un enfoque más clínico y dinámico, centrado en la comunicación y apoyo al paciente para la toma de decisiones, teniendo en cuenta su mundo de valores y las distintas perspectivas de su situación.³ El énfasis ya no se pone en tomar decisiones clínicas cuando el paciente no está capacitado, sino más bien en reflexionar conjuntamente sobre qué tipo de atención sanitaria prestar ante situaciones graves, especialmente en caso de una enfermedad avanzada. La PDA es, en este sentido, un intento de volver a llevar al ámbito asistencial algo que es imprescindible e inherente a una medicina centrada en el paciente.^{4,5}

Beneficios

Los objetivos específicos del desarrollo de la PDA son mejorar la calidad de los cuidados, reforzar la relación asistencial, preparar al paciente y familiares para el final de la vida y evitar el sobret ratamiento, todo ello respetando la autonomía del paciente.⁶ Las revisiones sistemáticas publicadas muestran beneficios de la PDA, especialmente en lo referente a conversaciones sobre el final de vida, mejoría de la documentación sobre preferencias y objetivos del cuidado, concordancia entre el lugar de muerte preferido por el paciente y el que finalmente se produce, calidad de vida y ahorro de costes.⁷⁻⁹ Además, en las revisiones se observa que cuantos más elementos y temas sobre la toma de decisiones y la etapa final de la vida se incluyen en la intervención, mejores resultados respecto a la adecuación de los cuidados se obtienen en la práctica clínica.⁷ Sin embargo, en los últimos años se han cuestionado los esfuerzos realizados, fundamentalmente en los países anglosajones, tendentes a fomentar su realización.¹⁰

Las controversias sobre la PDA derivan de tres puntos fundamentales. En primer lugar, la ausencia hasta hace muy pocos años de una definición adecuada, lo que ha provocado una confusión importante sobre los diferentes términos utilizados y su aplicación práctica^{1,2}. En segundo lugar, su utilización en escenarios clínicos muy amplios con diversos objetivos⁶. Por último, la ausencia de una metodología definida exigible a cualquier procedimiento clínico.

Realización

El proceso de PDA incluye un uso general para un abordaje de tipo poblacional y otro específico para pacientes con enfermedades avanzadas.

La PDA se puede utilizar en la población general sana o con problemas menores de salud, en lo que podemos denominar abordaje de tipo poblacional. Las perspectivas poblacionales enfatizan la importancia de que toda la población se concientice de la necesidad de pensar en la etapa final de la vida y determinar las preferencias genéricas sobre la atención. El ejemplo más documentado de esta perspectiva es el programa “*Respecting Choices*” que ha demostrado ya su utilidad en la práctica clínica para la toma de conciencia sobre el final de la vida y la elaboración de instrucciones previas.¹¹ En todos estos programas la responsabilidad principal de la PDA recae en la Atención Primaria, aunque todos los profesionales deberían estar implicados en su realización.

La PDA se puede utilizar de forma específica ante un diagnóstico de enfermedad progresiva e incurable, en lo que significa un *abordaje en pacientes con patologías avanzadas*. En este caso deben utilizarse modelos que respondan a las necesidades de toma de decisiones en cada enfermedad. Las estrategias de desarrollo para la implementación de estos modelos tendrían que recaer de manera preferente en los profesionales de cuidados paliativos, aunque en cualquier ámbito especializado todos los profesionales deberían ser corresponsables de su puesta en práctica. De hecho, algunos estudios demuestran que la realización de PDA es el motivo principal de derivación a cuidados paliativos en el ámbito hospitalario¹² y que la colaboración del ámbito de cuidados paliativos mejora específicamente la implementación de la PDA y la consecución de sus objetivos^{13,14}.

Se han elaborado indicadores para evaluar la realización de la PDA que también pueden servir como guía para su ejecución.¹⁵ Estos indicadores incluyen la realización y documentación de la PDA en la historia clínica, la especificación de los objetivos de los cuidados, la explicación de la toma de decisiones sobre problemas específicos, la determinación del lugar preferido para los cuidados y el lugar de la muerte, el porcentaje de pacientes con concordancia entre sus objetivos y su trayectoria de final de la vida y la satisfacción con su realización.

Aplicación

El principal problema para la generalización del uso de la PDA es la ausencia de una metodología específica para el aprendizaje y para su aplicación en la práctica clínica.^{16,17} En este sentido, se han publicado numerosos modelos operativos sin que exista gran experiencia sobre la utilidad de cada uno de ellos. En general, la existencia de guías clínicas y métodos específicos tiende a fomentar la realización de la PDA en la práctica clínica y a facilitar la consecución de sus objetivos¹⁸⁻²⁶.

3. PLANIFICACIÓN DE DECISIONES ANTICIPADAS

El programa LagunAdvance²¹ es una metodología para la realización de la PDA centrada en fases avanzadas de la enfermedad (cáncer, insuficiencias orgánicas y enfermedades neurodegenerativas). El modelo parte de una concepción metodológica global por escalones para, a partir de ahí, desarrollar hojas de ruta específicas para cada patología, en función de las decisiones que hay que tomar en las diferentes trayectorias de la enfermedad. Pone el foco en conseguir los objetivos de la PDA dividiéndolos en distintas fases (figura 1). La primera fase o escalón debería dedicarse a compartir la información diagnóstica y pronóstica de la situación del paciente. Los pacientes que disponen de una adecuada información son los que se involucran en la PDA^{22,23}. En el segundo escalón se identificarían los objetivos de los cuidados y se respondería a las decisiones a tomar en la previsible trayectoria de la enfermedad. El tercer escalón sería el correspondiente a la estrategia del final de la vida y completaría la fase anterior respecto a las medidas de adecuación del esfuerzo terapéutico. Para la realización de todas las fases es imprescindible conocer la historia de valores del paciente y su situación de apoyo sociofamiliar, ya que son los mayores condicionantes en esa planificación tanto desde el punto de vista metodológico (por ejemplo, los pacientes necesitan un tiempo para comprender su situación) como desde el conocimiento de los factores que pueden/deben influir en sus decisiones (red de apoyo, condicionantes). Como cualquier metodología basada en las habilidades de comunicación, esta estrategia necesita un aprendizaje reglado para lograr una adecuada capacitación.

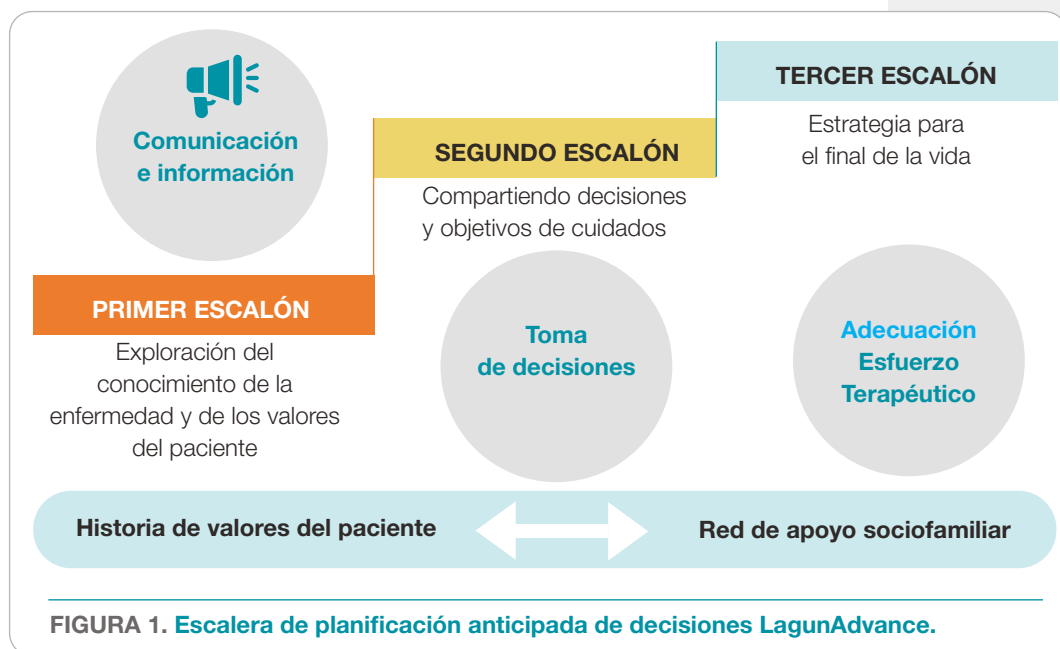


FIGURA 1. Escalera de planificación anticipada de decisiones LagunAdvance.

La PDA es un instrumento dinámico por cuanto las preferencias de los pacientes pueden variar en el tiempo y siempre pueden surgir nuevas situaciones clínicas no contempladas previamente. Sin embargo, varios estudios sugieren que esas preferencias se mantienen constantes en los pacientes con enfermedades avanzadas^{24;25}.

Los diversos temas discutidos y decididos en la PDA deben figurar en un lugar específico de la historia clínica del paciente^{1,2,15}. En cualquier caso, vale la pena recordar que, al margen de las decisiones adoptadas, la PDA fomenta un proceso de diálogo con el paciente que es beneficioso en sí mismo, ya que facilita la adaptación al final de la vida y una medicina centrada en el paciente^{4-6,26}.

Referencias bibliográficas

1. Rietjens JAC, Sudore RL, Connolly M, et al. European Association for Palliative Care. Definition and recommendations for advance care planning: an international consensus supported by the European Association for Palliative Care. *Lancet Oncol*. 2017;18:e543-e551.
2. Lasmarías Martínez C, Delgado Girón S, Rietjens JAC, Korfage IJ, Gómez-Batiste X. Definición y recomendaciones para la Planificación de Decisiones Anticipadas: un consenso internacional apoyado por la European Association for Palliative Care (EAPC). *Med Palliat*. 2019;26:236-249.
3. Sudore RL, Fried TR. Redefining the "planning" in advance care planning: preparing for end-of-life decision making. *Ann Intern Med*. 2010;153:256-261.
4. Bardes CL. Defining "patient-centered medicine". *N Engl J Med*. 2012;366:782-3.
5. Rolnick JA, Asch DA, Halpern SD. Delegalizing Advance Directives - Facilitating Advance Care Planning. *N Engl J Med*. 2017;376:2105-2107.
6. Fleuren N, Depla MFIA, Janssen DJA, Huisman M, Hertogh CPM. Underlying goals of advance care planning (ACP): a qualitative analysis of the literature. *BMC Palliat Care*. 2020;19:27.
7. Brinkman-Stoppelenburg A, Rietjens JA, van der Heide A. The effects of advance care planning on end-of-life care: a systematic review. *Palliat Med*. 2014;28:1000-25.
8. Jimenez G, Tan WS, Virk AK, Low CK, Car J, Ho AHY. Overview of Systematic Reviews of Advance Care Planning: Summary of Evidence and Global Lessons. *J Pain Symptom Manage*. 2018;56:436-459.e25.
9. McMahan RD, Tellez I, Sudore RL. Deconstructing the complexities of advance care planning outcomes: what do we know and where do we go?; a scoping review. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69:234-244.
10. Morrison RS, Meier DE, Arnold RM. What's Wrong With Advance Care Planning? *JAMA*. 2021;326:1575-1576.
11. MacKenzie MA, Smith-Howell E, Bomba PA, Meghani SH Respecting Choices and Related Models of Advance Care Planning: A Systematic Review of Published Evidence. *Am J Hosp Palliat Care*, 2018;35:897-907.

3. PLANIFICACIÓN DE DECISIONES ANTICIPADAS

12. Bischoff K, O’Riordan DL, Marks AK, Sudore R, Pantilat SZ. Care Planning for Inpatients Referred for Palliative Care Consultation. *JAMA Intern Med.* 2018;178:48-54.
13. Ranganathan A, Gunnarsson O, Casarett D. Palliative care and advance care planning for patients with advanced malignancies. *Ann Palliat Med.* 2014;3:144-149.
14. Huang HL, Tsai JS, Yao CA, Cheng SY, Hu WY, Chiu TY. Shared decision making with oncologists and palliative care specialists effectively increases the documentation of the preferences for do not resuscitate and artificial nutrition and hydration in patients with advanced cancer: a model testing study. *BMC Palliat Care.* 2020;19:17.
15. Xiao J, Simon J, Wityk Martin TL, Biondo P, Fassbender K. Advance care planning dashboard: quality indicators and usability testing. *BMJ Support Palliat Care.* 2021 Nov 23: bmjspcare-2021-003071. Epub ahead of print.
16. Rietjens J, Korlage I, van der Heide A. Advance care planning: Not a panacea. *Palliat Med.* 2016;30:421-422.
17. Alonso-Babarro A, Altisent R. Planificación anticipada de decisiones: un instrumento clínico esencial para la calidad asistencial. *Med Palliat.* 2019;26:187-189
18. Fahner JC, Beunders AJM, van der Heide A, et al. Interventions Guiding Advance Care Planning Conversations: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20:227-248.
19. Bestvina CM, Polite BN. Implementation of Advance Care Planning in Oncology: A Review of the Literature. *J Oncol Pract.* 2017;13:657-662.
20. Schrijvers D, Cherny NI; ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines on palliative care: advanced care planning. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii138-42.
21. Villavicencio-Chavez C, Alonso-Babarro A, Rocafort J, et al. .LagunAdvance Planification Steps (LAP-S). Advance Care Planning in Patients with advanced disease. Individualizing the approach: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Dementia and Cancer. 10th World Research Congress of the European Association for Palliative Care. Bern, Switzerland. *Palliat Med.* 2018;32 (IS):278-279.
22. Enzinger AC, Zhang B, Schrag D, Prigerson HG. Outcomes of Prognostic Disclosure: Associations With Prognostic Understanding, Distress, and Relationship With Physician Among Patients With Advanced Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33:3809-3816.
23. Yoo SH, Lee J, Kang JH, et al. Association of illness understanding with advance care planning and end-of-life care preferences for advanced cancer patients and their family members. *Support Care Cancer.* 2020;28:2959-2967.
24. Auriemma CL, Nguyen CA, Bronheim R, et al. Stability of end-of-life preferences: a systematic review of the evidence. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1085-1092.
25. Tang ST, Wen FH, Chang WC, et al. Preferences for Life-Sustaining Treatments Examined by Hidden Markov Modeling Are Mostly Stable in Terminally Ill Cancer Patients’ Last Six Months of Life. *J Pain Symptom Manage.* 2017;54:628-636.e2.
26. Curtis JR. Three Stories About the Value of Advance Care Planning. *JAMA.* 2021;326:2133-2134.

SITUACIONES CLÍNICAS

3.1 Conducta general ante un paciente remitido para seguimiento a cuidados paliativos

El proceso de la PDA debe adaptarse a cada paciente de una forma dinámica. En general se requieren varias visitas para completar la PDA, pero el ritmo va a diferir mucho de unos pacientes a otros en función de las situaciones clínicas y de sus características personales. El esquema puede servir como guía, pero el proceso debe ser muy individualizado.

¿Tiene voluntades anticipadas registradas o realizadas y sin registrar?

- **Sí:** Comenzar conversaciones a partir de lo expresado en las voluntades anticipadas. Tener en cuenta que a menudo el significado de algunas expresiones formuladas no es el mismo para el paciente que para los profesionales sanitarios. Tratar de definir los planteamientos generales ante la situación concreta: seguir los pasos enunciados debajo.
- **No:** Continuar el proceso de planificación de acuerdo con los pasos establecidos. Considerar la determinación de voluntades anticipadas de acuerdo con el paciente y familiares.

Primer escalón: Grado de información diagnóstica y pronóstica de su enfermedad

- El proceso de información es dinámico y el ritmo debe ser marcado por el paciente.
- Comprender el mundo de valores y creencias del paciente.
- Identificar la red de apoyo sociofamiliar.
- ¿Quiere participar el paciente en la toma de decisiones o preferiría delegar en alguien?
- Animar al paciente a elegir un representante por si llega el momento en que él no se encuentre capacitado para decidir. ¿Coincide esta figura con la del cuidador principal?
- Valorar la necesidad de una reunión familiar.

Segundo escalón: Determinar objetivos de cuidado y compartir decisiones de tratamiento en función de la previsible trayectoria de la enfermedad

- Identificar los objetivos de cuidado. ¿Prima el paciente su supervivencia o su calidad de vida?

- Analizar la probable trayectoria de la enfermedad y las decisiones sobre tratamiento más importantes a las que tendrá que hacer frente. ¿Qué decisiones querría tomar ante las situaciones concretas que van probablemente a presentarse?
- Valorar la necesidad de una reunión familiar.

Tercer escalón: Definir la estrategia para el final de la vida

- Definir el lugar de preferencia de cuidados y de muerte. Contrastarlos con la opinión del cuidador principal: ¿se siente capacitado para cuidar del paciente en su domicilio?
- Valorar respuestas ante un sufrimiento intolerable. Retirada de tratamientos. Deseo de adelantar la muerte. Sedación paliativa.
- Valorar la necesidad de una reunión familiar.

Consignar cada paso en la historia clínica en un lugar específico

- Renovar el texto de acuerdo con cada conversación.
- Valorar los cambios sobre preferencias. ¿Por qué se producen? ¿Qué significan en la práctica clínica?

Evaluar el grado de satisfacción del paciente y de los familiares/allegados con la realización de la PDA

3.2 PDA en pacientes con cáncer avanzado

- Realizar el procedimiento según conducta general 3.1.
- Compartir la información con el oncólogo de referencia y el médico de atención primaria.
- Particularidades del segundo escalón:
 - Determinar el límite de los tratamientos oncológicos que el paciente quiere recibir. Especificar que los tratamientos que intentan controlar el avance de la enfermedad pueden producir importantes toxicidades y valorar cuál es el límite de estos efectos secundarios que estaría dispuesto a asumir.
 - Si hubiera una situación grave de emergencia vital, ¿qué querría en cuanto a intervenciones médicas?

3.3 PDA en pacientes con insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar crónica avanzada

Por lo general se trata de pacientes con un deterioro funcional muy importante que son seguidos por los equipos domiciliarios y que solo acuden al hospital ante exacerbaciones.

- Realizar el procedimiento según conducta general 3.1.

- Compartir la información con el médico de atención primaria.
- Particularidades del primer escalón:
 - Transmitir la información de que se ha llegado al “techo terapéutico”.
 - Valorar cómo define tanto el paciente como sus familiares su calidad de vida actual.
 - Dada la incertidumbre pronóstica, en estas patologías es fundamental conocer y dialogar sobre cómo cree el paciente que está su enfermedad y cómo cree que va a evolucionar.
- Particularidades del segundo escalón:
 - Considerando la situación actual de su enfermedad pulmonar, ¿qué tratamientos está dispuesto a asumir? (ATB, ingresos, VMNI).
 - Si hubiera una situación grave, ¿ha pensado cómo quiere que se proceda en sus cuidados?, ¿qué quiere en cuanto a intervenciones médicas?
 - Ante la siguiente exacerbación, ¿preferiría no ser ya trasladado al hospital?
- Particularidades del tercer escalón:
 - ¿Sería importante para usted que se deje reflejado el momento en que considera la retirada de tratamientos instaurados de soporte vital (VMNI, DAI) que pudiesen prolongar su vida por si la comunicación no fuera posible en el contexto de la evolución de su enfermedad?

3.4 PDA en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada

Por lo general el primer contacto se establece en el hospital al decidir sobre la posibilidad de tratamiento conservador frente a sustitutivo:

- Realizar el procedimiento según conducta general 3.1.
- Compartir la información con el médico de atención primaria.
- Particularidades del primer escalón/segundo escalón: lo más frecuente es que en la primera/s entrevista/s se hable sobre la situación actual de la enfermedad y sobre la toma de decisiones entre tratamiento conservador y sustitutivo.
 - Considerar una reunión familiar junto con los responsables del paciente del Servicio de Nefrología de referencia y de la UCP.
 - Explicar la gravedad de la enfermedad y sus trayectorias tanto en el caso de tratamiento conservador como del sustitutivo.
 - Comprender el mundo de valores y creencias del paciente.
 - Identificar la red de apoyo sociofamiliar.
 - Toma de decisión sobre tratamiento conservador frente a sustitutivo.
 - Determinar el lugar de seguimiento de acuerdo con la situación del paciente y su previsible trayectoria.

Situación de paciente con hemodiálisis y mal estado general al que se consulta para valorar el abandono del tratamiento sustitutivo:

- Realizar el procedimiento según conducta general 3.1.
- Compartir la información con el médico de atención primaria.
- Las reuniones familiares son imprescindibles para el seguimiento dada la carga de la enfermedad.
- Particularidades del primer escalón:
 - Cómo define tanto el paciente como sus familiares su calidad de vida actual.
 - ¿Sabe que la diálisis es un tratamiento de soporte vital y lo que eso significa?
- Particularidades del segundo escalón:
 - Cuáles deberían ser los objetivos de los cuidados. ¿Se ha planteado la posibilidad de abandonar la diálisis? ¿En qué circunstancias?
- Particularidades del tercer escalón:
 - ¿Preferiría tras la retirada de la diálisis continuar los cuidados en un hospital, en su domicilio o en una UCP de media estancia?
 - Si existe alguna sintomatología refractaria o complicación tras la retirada, ¿preferiría iniciar sedación paliativa?

3.5 PDA en pacientes con demencia avanzada

Por lo general se consulta a los equipos de cuidados paliativos ante una complicación en el contexto de una demencia avanzada con el fin de tomar decisiones sobre tratamiento. Se trata de un paciente incapaz de tomar decisiones.

- Si el paciente tiene establecidas voluntades anticipadas, proceder de acuerdo con las instrucciones expresadas en ellas.
- Compartir la información con el médico de atención primaria.
- Las reuniones familiares son imprescindibles para el seguimiento dada la carga de la enfermedad.
- Realizar el procedimiento según conducta general 3.1 pero tratando de llegar a un acuerdo con los familiares teniendo en cuenta el mundo de valores del paciente:
 - Si su familiar pudiese tomar decisiones, ¿cree usted que querría seguir tratando de prolongar su vida y querría que permitiéramos su muerte natural?
 - Ante la próxima complicación, ¿querría que ingresáramos de nuevo a su familiar o lo tratáramos solamente con los medios posibles en su domicilio o residencia geriátrica evitando nuevos ingresos?
 - ¿Saben que en el curso de la enfermedad llegará un momento en que rechace la ingesta y que no está indicada la nutrición artificial?

3.6 PDA en pacientes con ELA y otras enfermedades neurodegenerativas

Realizar el procedimiento según conducta general 3.1.

- Compartir la información con el neurólogo de referencia y el médico de atención primaria.
- Las reuniones familiares son imprescindibles para el seguimiento dada la carga de la enfermedad.
- Particularidades del primer escalón:
 - ¿Qué es lo que da sentido a su vida con la enfermedad?
 - ¿A partir de dónde su vida empezaría a no tener sentido?
- Particularidades del segundo escalón:
 - Ante la presencia de alteraciones para tragar en el contexto de la evolución de su enfermedad, ¿contemplaría la opción de implantar una gastrostomía para nutrición artificial?
 - Ante el avance de la insuficiencia respiratoria, ¿consideraría la posibilidad de establecer ventilación mecánica no invasiva?
 - Si en la situación anterior la ventilación mecánica no invasiva no fuera suficiente o el paciente sufriera una complicación, ¿consideraría la realización de una traqueotomía para iniciar ventilación mecánica invasiva? ¿Qué cree que podría aportarle?
- Particularidades del tercer escalón:
 - ¿Sería importante para usted que dejemos reflejado el momento en que considera la retirada de tratamientos instaurados de soporte vital (VMNI, VMI, nutrición enteral) que pudiesen prolongar su vida, por si la comunicación no fuera posible en el contexto de la evolución de su enfermedad?

4

TRATAMIENTO DEL DOLOR

CONDUCTA TERAPÉUTICA GENERAL EN LOS PRINCIPALES SÍNDROMES DOLOROSOS

Miguel Ángel Benítez-Rosario

INTRODUCCIÓN	49
SITUACIONES CLÍNICAS	54
Síndromes dolorosos según la localización del tumor	54
4.1.0 Tumor de cualquier localización	54
4.1.1 Tumor de cualquier localización con infiltración neoplásica primaria o secundaria del sistema nervioso central	54
4.1.2 Tumor de cabeza y cuello sin lesiones cerebrales	54
4.1.3 Tumor de origen pulmonar	54
4.1.4 Tumor de mama	55
4.1.5 Tumor de origen digestivo no pancreático	55
4.1.6 Tumor digestivo de origen pancreático	55
4.1.7 Tumor de origen urinario	55
4.1.8 Tumor de origen ginecológico	55
Conducta terapéutica general según las características del dolor	56
4.1.9 Cefalea por lesión orgánica cerebral: cefalea episódica o continua de cualquier localización, opresiva o pulsátil, que puede asociar exacerbaciones relacionadas con las maniobras de Valsalva, y déficits neurológicos	56
4.1.10 Dolor óseo por metástasis óseas: dolor profundo, constante, sordo, que puede tener episodios punzantes de exacerbación transitoria basal o relacionados con el movimiento (y otras características de dolor somático óseo), en zona corporal relacionada con una estructura ósea cuya presión aumenta el dolor en intensidad variable	56
4.1.11 Dolor óseo por metástasis vertebrales: dolor profundo, opresivo, quemante (y otras características de dolor somático óseo), en columna vertebral cervical, dorsal o lumbar, que se irradia en cinturón completo / incompleto / bilateral / unilateral, desde la espalda hacia delante, cuya intensidad puede aumentar en decúbito supino, con la presión de los cuerpos vertebrales, o con los movimientos, sin otros signos neurológicos	57
4.1.12 Dolor óseo por metástasis vertebrales y compresión medular: dolor profundo, opresivo, quemante, en zona cervical, dorsal o lumbar, que se irradia en cinturón completo / incompleto / o de forma unilateral, desde la espalda hacia delante, cuya intensidad puede aumentar en decúbito supino, con la presión de los cuerpos vertebrales, o con los movimientos, que asocia episodios de dolor transitorios que se irradian hacia los miembros superiores o inferiores, como latigazos o corrientes, con / sin hormigueos, con / sin déficit de fuerza uni o bilateral, con / sin alteraciones de la sensibilidad	57

4.1.13	Dolor postoracotomía / posmastectomía: dolor quemante, latigazos o corrientes, episódico o continuo, con/sin hormigueos, con/sin alteraciones de la sensibilidad, irradiado de forma ipsilateral en hemitórax, en paciente con antecedentes de toracotomía o mastectomía	58
4.1.14	Síndrome del psoas: dolor profundo, opresivo, quemante, en zona lumbar uni o bilateral, que se irradia de forma unilateral desde la espalda hacia la cadera y la zona proximal de la pierna hasta la rodilla, cuya intensidad puede aumentar en decúbito supino, con los movimientos de la cadera, o con la presión en la zona dolorosa	58
4.1.15	Dolor por cáncer de páncreas: dolor profundo, opresivo, quemante, en epigastrio, que se irradia en banda, completa o incompleta o de forma unilateral, o de forma profunda hacia la espalda	59
4.1.16	Dolor tenesmoide recto-vesical: dolor profundo, opresivo, quemante, en zona rectal o vesical, con/sin tenesmo rectal o vesical, con/sin disuria, en paciente con carcinoma de cérvix, o lesión neoplásica vesical / rectal / prostática primaria o secundaria	59
4.1.17	Dolor por afectación hepática: dolor abdominal profundo, opresivo, en hipocondrio derecho, con irradiación completa o incompleta a resto del abdomen, cuya intensidad varía con el aumento de la presión abdominal (defecación, vómitos, tos) y la palpación/presión de la zona hepática, con/sin náuseas y/o vómitos acompañantes, con hepatomegalia	59
4.1.18	Dolor abdominal secundario a estreñimiento: dolor profundo, sordo, difuso, que puede ser expresado en barra en el abdomen inferior, que aumenta con la presión profunda, con/sin signos leves de irritación peritoneal sin fiebre asociada, con/sin antecedentes de estreñimiento, con/sin tratamiento laxante, con/sin vómitos, en paciente sin lesiones neoplásicas intestinales primarias o secundarias	60
4.1.19	Dolor abdominal en paciente con neoplasia intestinal: dolor profundo, sordo, difuso, que puede ser expresado en barra en el abdomen inferior, que aumenta con la presión profunda, con/sin signos leves de irritación peritoneal sin fiebre asociada, con/sin antecedentes de estreñimiento, con/sin tratamiento laxante, con/sin vómitos, en paciente con lesiones neoplásicas intestinales primarias o secundarias	60
4.1.20	Dolor por plexopatía sacra: dolor profundo, sordo, quemante, difuso, con/sin hormigueos, en zona sacra, recto y perineo, que empeora con la sedestación, el decúbito supino o maniobras de defecación en paciente con lesiones neoplásicas intestinales o de la cavidad pélvica	60
4.1.21	Dolor por plexopatía axilar: dolor profundo, quemante o lancinante, que puede asociar hormigueos y déficit neurológico, en hombro, axila y miembro superior	61
4.1.22	Paciente con quejas de dolor, fundamentalmente nocturnas, sin características neuropáticas, o quejas relacionadas con situaciones de ansiedad, o quejas que no sigan un patrón anatómico coherente	61
ANEXOS	62

Capítulo 4.1

INTRODUCCIÓN

El dolor es considerado una experiencia sensorial y emocional desagradable, producto de una lesión real o potencial de los tejidos, cuya expresión es inherente a las características de cada persona ^{1,3}. En los pacientes con cáncer el dolor está presente en el 30% de ellos en el momento del diagnóstico y en el 70% de los que padecen la enfermedad en fase terminal.²

En las personas afectadas por un cáncer en fase terminal, todas las dimensiones del dolor -física, psíquica y social- interaccionan entre sí con gran intensidad originando una situación clínica descrita por la Dra. Cecil Sanders como “*dolor total*”.³

El diagnóstico del dolor debe incluir:³⁻⁷ a) el conocimiento de su cualidad, que permite identificarlo como nociceptivo (somático o visceral), o neuropático; b) su curso temporal, que identifica el dolor basal y las crisis de dolor o dolor irruptivo; c) su intensidad, habitualmente evaluada por el paciente en escalas unidimensionales.

El *dolor somático* suele ser expresado como una presión, aplastamiento, o quemor continuo. Está bien localizado. Aumenta con la presión en la zona afectada. Cuando es producto de una metástasis ósea, su intensidad puede aumentar con los movimientos o el descanso corporal sobre la zona de la lesión.^{3,5,6} No tiene una distribución horaria específica; está presente por el día y por la noche. Puede ser provocado por cualquier tumor, directamente o por lesiones óseas. El dolor por afectación metastásica vertebral suele expresarse como dolor en la espalda, localizado en el área de las vértebras afectadas, con irradiación hacia delante en cinturón, completo o incompleto, bilateral o unilateral. Puede acompañarse de alteraciones de la sensibilidad en toda el área de la irradiación.

El *dolor visceral*^{3,5,6} puede ser expresado como profundo, apretón, o presión. Se refiere de forma difusa sobre una zona corporal dada, mal localizado, con/sin irradiación a distancia siguiendo la distribución metamérica de la víscera afectada. Puede ser continuo o presentar exacerbaciones consideradas “cólicos”. La presión sobre la zona dolorosa puede desencadenar el dolor. Al igual que el dolor somático, no tiene una distribución horaria específica. Puede estar presente en afectaciones pleurales, gástricas, intestinales, ureterales o vesicales. Los tumores renales, vesicales y de cérvix pueden presentar dolor visceral irradiado a la zona renal, uréter o vejiga.

El dolor neuropático^{3,5,6,8,9} suele ser descrito como parestesias, corrientes, latigazos. Suele ser difuso e irradiado siguiendo la distribución del sistema nervioso

periférico. Puede ser continuo, paroxístico, o mixto, presente a lo largo del día o con mayor incidencia nocturna. Puede asociar otra focalidad neurológica como alteración de la fuerza o de la sensibilidad (hipostesia, anestesia, disestesia, alodinia o hiperalgesia). Puede presentarse de forma conjunta con un dolor nociceptivo, constituyendo un dolor mixto. Esto es frecuente en los tumores de cuello y cara, orales, y de cérvix.

Un síndrome doloroso específico con características somáticas más expresión de dolor neuropático por plexopatía lumbosacra es el síndrome del psoas.¹⁰ Se localiza en la zona lumbar, central o lateral, y se irradia a la cadera y a la zona alta del miembro inferior, como una ciática cortada. El dolor puede aumentar ante la movilización de la cadera.

Los dolores rectales y vesicales expresados como prurito, sensación de ocupación o tenesmo, con cambios en la intensidad por la defecación o micción, son dolores neuropáticos por afectación del sistema nervioso central o periférico. Suelen estar presentes en los carcinomas de cérvix, vagina, vejiga o recto.⁸

La distribución temporal del dolor informa sobre su intensidad (cuando altera el descanso nocturno), o su desencadenamiento con determinadas actividades (episodios conocidos como dolor incidental). El dolor de predominio nocturno puede ser de origen neuropático o isquémico. Otras circunstancias que favorecen una concentración de las quejas de dolor en la noche son la presencia de psicopatología, el deterioro cognitivo y el delirium.

Los pacientes con un tratamiento basal adecuado del dolor pueden presentar a lo largo del día episodios dolorosos.^{11,12} Estas crisis de dolor de “escape” del tratamiento analgésico reciben el nombre de *dolor irruptivo*, si no está asociado a una actividad específica que desencadene el episodio doloroso, o *incidental* si existe un desencadenante.^{11,12} (véase el capítulo 4.2).

La intensidad del dolor debe ser valorada por el paciente para evitar situaciones de sobre o infradiagnóstico. En la práctica se utilizan escalas unidimensionales.^{5,6} Estas comprenden, entre otras: a) la escala cualitativa verbal, que caracteriza el dolor entre ausente – leve – moderado – intenso; b) la numérica que caracteriza al dolor desde 0 (ausente) hasta 10 (dolor intenso), y c) la visual analógica, en la que el paciente marca la intensidad en una línea de 10 cm, en la que un extremo representa la ausencia de dolor y el otro el dolor máximo. En ocasiones, la escala visual dispone, además, de la escala numérica escrita sobre ella. En la escala numérica verbal y en la analógica se considera que puntuaciones de 0 a 3 corresponden con un dolor leve, entre 4 y 6 moderado, e igual o mayor de 7 un dolor intenso.^{1,5,6} En ocasiones, sorprende que las puntuaciones en las escalas no disminuyan pese a que el paciente reconozca mejoría en la intensidad del dolor. Así, la evaluación debería comprender, además, el porcentaje de mejoría del dolor tras el tratamiento.

4.1. CONDUCTA TERAPÉUTICA GENERAL EN LOS PRINCIPALES SÍNDROMES DOLOROSOS

En la valoración del alivio del dolor es importante conocer los deseos del paciente respecto a qué intensidad es “tolerable”. Así, en la valoración del paciente con dolor debería conocerse cuál es el objetivo real del paciente en lo que respecta a alivio del dolor,¹³⁻¹⁵. Este suele establecerse preguntando al paciente que, en la circunstancia de no poder conseguir un alivio completo del dolor, dolor cero, cuál sería la intensidad de dolor con la que él se sentiría comfortable, en la que sentiría que el dolor ha sido aliviado adecuadamente.¹³⁻¹⁵ Este objetivo personalizado del paciente favorece un mejor tratamiento del dolor.

Las características que predicen las dificultades para el control rápido del dolor oncológico son características neuropáticas, dolor incidental (especialmente el secundario a lesiones óseas), concomitante con psicopatología, alteración de las funciones cognitivas, y/o adicción activa o reciente al alcohol y/o a drogas ^{16,17}.

En el capítulo se describen diversos cuadros dolorosos considerando dos ópticas, los tipos de dolor que pueden aparecer según la localización del tumor, y el tratamiento que debería aplicarse cuando las características del dolor concuerdan con las descritas en las situaciones clínicas. La clasificación que se presenta es una extrapolación de la utilizada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), considerando dos ejes para la descripción del dolor, la localización y su mecanismo.³ En el anexo se describen las escalas habitualmente utilizadas para la valoración de la intensidad del dolor, y el sistema ESC-CP en la descripción del dolor.¹⁷

Referencias bibliográficas

1. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(8):977-1007.
2. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51:1070-90.
3. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):38-44.
4. Strasser F, Walker P, Bruera E. Palliative pain management when both pain and suffering hurt. *J Palliat Care*. 2005;21:69-79.
5. Caraceni A, Shkodra M. Cancer Pain Assessment and Classification. *Cancers (Basel)*. 2019;11(4):510. doi: 10.3390/cancers11040510.
6. Fink RM, Brant JM. Complex Cancer Pain Assessment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(3):353-369.
7. Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, Bhaskar A, O'Brien T, Mercadante S, Krceviski Škvarc N, Vissers K, Wirz S, Wells C, Morlion B. Standards for the management of cancer-related pain across Europe-A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *Eur J Pain*. 2019;23(4):660-668.

8. Ralf Baron R, Tölle TR. Assessment and diagnosis of neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008;2:1–8.
9. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al; Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-59.
10. Agar M, Broadbent A, Chye R. The management of malignant psoas syndrome: case reports and literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28:282-93.
11. Løhre ET, Klepstad P, Bennett MI, Brunelli C, Caraceni A, Fainsinger RL, et al; European Association for Palliative Care Research Network. From "Breakthrough" to "Episodic" Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Toward a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1013-19.
12. Pantano F, Manca P, Armento G, Zeppola T, Onorato A, Iuliani M, et al. Breakthrough Cancer Pain Clinical Features and Differential Opioids Response: A Machine Learning Approach in Patients With Cancer From the IOPS-MS Study. *JCO Precis Oncol*. 2020 Nov 4;4:PO.20.00158. doi: 10.1200/PO.20.00158
13. Dalal S, Hui D, Nguyen L, Chacko R, Scott C, Roberts L, Bruera E. Achievement of personalized pain goal in cancer patients referred to a supportive care clinic at a comprehensive cancer center. *Cancer*. 2012;118(15):3869-77.
14. Arthur J, Tanco K, Park M, Haider A, Maligi C, Dalal S, Naqvi SMA, Liu D, Bruera E. Personalized Pain Goal as an Outcome Measure in Routine Cancer Pain Assessment. *J Pain Symptom Manage*. 2018;56(1):80-87.
15. Watanabe YS, Miura T, Okizaki A, Tagami K, Matsumoto Y, Fujimori M, Morita T, Kinoshita H. Comparison of Indicators for Achievement of Pain Control With a Personalized Pain Goal in a Comprehensive Cancer Center. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(4):1159-1164.
16. Fainsinger RL, Nekolaichuk C, Lawlor P, Hagen N, Bercovitch M, Fisch M, Galloway L, Kaye G, Landman W, Spruyt O, Zhukovsky D, Bruera E, Hanson J. An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. *Eur J Cancer*. 2010;46(16):2896-904.
17. Knudsen AK, Brunelli C, Kaasa S, Apolone G, Corli O, Montanari M, Fainsinger R, Aass N, Fayers P, Caraceni A, Klepstad P; European Palliative Care Research Collaborative; European Pharmacogenetic Study. Which variables are associated with pain intensity and treatment response in advanced cancer patients?-Implications for a future classification system for cancer pain. *Eur J Pain*. 2011;15(3):320-7.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES.

Diagnóstico del dolor oncológico crónico. Conducta general

<p>Diagnóstico del síndrome doloroso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar síndrome doloroso según la localización del tumor • Reconocimiento y diagnóstico del dolor en somático, visceral o neuropático • Considerar si hay otros tipos de dolor: estreñimiento, dolor previo no oncológico 	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar solicitud de pruebas complementarias si se sospecha dolor por: <ul style="list-style-type: none"> • Estreñimiento • Metástasis óseas no estudiadas • Compresión medular
<p>Diagnóstico de la evolución temporal del síndrome doloroso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Caracterizar el dolor según: <ul style="list-style-type: none"> • Dolor basal • Dolor irruptivo • Dolor incidental 	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de las circunstancias asociadas a las crisis de dolor: <ul style="list-style-type: none"> • Actividades • Emociones • Sin causas aparentes
<p>Diagnóstico de la intensidad del síndrome doloroso</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar la intensidad del dolor en escala numérica 0-10, o cualitativa • Evaluar repercusión en la vida diaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de circunstancias que empeoran el pronóstico de adecuado control del dolor: <ul style="list-style-type: none"> • ESC-CP • Uso de la clasificación TNM del dolor si procede

SITUACIONES CLÍNICAS

SÍNDROMES DOLOROSOS SEGÚN LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

4.1.0 Tumor de cualquier localización

Presentará un síndrome doloroso según la localización, y puede haber dolor abdominal secundario a estreñimiento (situación clínica 4.1.15).

4.1.1 Tumor de cualquier localización con infiltración neoplásica primaria o secundaria del sistema nervioso central

Considerar cefalea secundaria a afectación cerebral (situación clínica 4.1.6). Aplicar el protocolo de tratamiento del dolor nociceptivo. Considerar, además, según las características del dolor todas las situaciones clínicas expuestas en el capítulo.

4.1.2 Tumor de cabeza y cuello sin lesiones cerebrales

Considerar dolor en cabeza y cuello de características mixtas, somático y neuropático. Aplicar el protocolo del tratamiento del dolor neuropático (capítulo 4.4). Considerar, además, las otras situaciones clínicas expuestas en el capítulo para dolores en otras localizaciones.

4.1.3 Tumor de origen pulmonar

Considerar dolor torácico visceral no óseo. Aplicar el protocolo de tratamiento del dolor nociceptivo.

Puede haber infiltración del plexo braquial que provoque un dolor neuropático en los miembros superiores. En pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente puede haber un dolor torácico neuropático postoracotomía.

El dolor óseo no torácico por metástasis óseas es frecuente, con afectación neurológica (y dolor neuropático) si hay lesión medular (Situaciones clínicas 4.1.6-11 y 4.1.14).

4.1.4 Tumor de mama

Considerar dolor somático no óseo en la zona tumoral. Aplicar el protocolo de tratamiento del dolor nociceptivo.

El dolor óseo por metástasis óseas es frecuente, con afectación neurológica (y dolor neuropático) si hay lesión medular (Situaciones clínicas 4.1.6-11 y 4.1.14). Puede haber dolor abdominal secundario a infiltración hepática.

4.1.5 Tumor de origen digestivo no pancreático

Considerar dolor abdominal visceral que irradia por el abdomen, secundario a la neoplasia o a obstrucción intestinal. Aplicar el protocolo de tratamiento del dolor nociceptivo. El dolor óseo por metástasis óseas no es muy frecuente.

4.1.6 Tumor digestivo de origen pancreático

Considerar dolor abdominal visceral. Aplicar el protocolo de tratamiento del dolor neuropático, considerando según la disponibilidad de bloqueo/neurólisis del plexo celiaco.

Puede haber dolor abdominal visceral secundario a obstrucción intestinal. El dolor óseo por metástasis óseas no es muy frecuente.

4.1.7 Tumor de origen urinario

Considerar dolor abdominal bajo visceral. Puede existir dolor visceral ureteral y somático lumbar por infiltración renal o retroperitoneal. Aplicar el protocolo de tratamiento del dolor nociceptivo.

Con frecuencia hay un dolor neuropático expresado como tenesmo vesical. Aplicar el protocolo de tratamiento del dolor neuropático.

4.1.8 Tumor de origen ginecológico

Considerar: a) síndrome pélvico de características mixtas, somático y neuropático, especialmente en el cáncer de cérvix. Aplicar el protocolo de tratamiento del dolor neuropático; b) dolor somático abdominal secundario a la neoplasia; c) dolor abdominal visceral secundario a obstrucción intestinal.

CONDUCTA TERAPÉUTICA GENERAL SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS DEL DOLOR

4.1.9 Cefalea por lesión orgánica cerebral: cefalea episódica o continua de cualquier localización, opresiva o pulsátil, que puede asociar exacerbaciones relacionadas con las maniobras de Valsalva, y déficits neurológicos

- Valorar confirmar diagnóstico mediante TAC con contraste o resonancia magnética nuclear, para considerar instaurar radioterapia paliativa si el pronóstico vital estimado es superior a 1 mes (PaP Score A o PPI ≤ 4 puntos)-
- Si el pronóstico es peor al descrito en el punto anterior:
 - Iniciar la administración de dexametasona 8 mg/día, y ajustar la dosis según necesidades.
 - Aplicar protocolo de dolor nociceptivo (véase el capítulo 4.3.) y del tratamiento de las convulsiones si las ha habido (capítulo 7.2).

4.1.10 Dolor óseo por metástasis óseas: dolor profundo, constante, sordo, que puede tener episodios punzantes de exacerbación transitoria basal o relacionados con el movimiento (y otras características de dolor somático óseo), en zona corporal relacionada con una estructura ósea cuya presión aumenta el dolor en intensidad variable

- Valorar estudios de imagen con radiología simple, gammagrafía ósea (si existen diferentes localizaciones dolorosas) o TAC.
- Considerar instaurar radioterapia antiálgica si el pronóstico vital estimado es de 3-4 semanas (PaP Score A-B o PPI < 6 pts), o administración de radioisótopos si es superior a 6 semanas (PaP Score A y PPI < 4 pts) (véase capítulo 2).
- Aplicar protocolo de tratamiento del dolor somático óseo.
- En pacientes con dolor en el hemitórax secundario a metástasis óseas costales, considerar la infiltración con anestésicos locales de los espacios intercostales afectados, y si la respuesta es adecuada, considerar realizar la neurólisis.

4.1.11 Dolor óseo por metástasis vertebrales: dolor profundo, opresivo, quemante (y otras características de dolor somático óseo), en columna vertebral cervical, dorsal o lumbar, que se irradia en cinturón completo / incompleto / bilateral / unilateral, desde la espalda hacia delante, cuya intensidad puede aumentar en decúbito supino, con la presión de los cuerpos vertebrales, o con los movimientos, sin otros signos neurológicos

- Valorar la realización de estudios de imagen mediante radiología simple (técnica diagnóstica de baja sensibilidad), TAC o resonancia nuclear magnética (si hay semiología de compresión medular) según el pronóstico del paciente y las implicaciones terapéuticas.
- Según el pronóstico vital estimado, considerar radioterapia antiálgica o la administración de radioisótopos si la afectación vertebral es múltiple o están presentes otras lesiones óseas (considerar según el pronóstico. Véase capítulo 2).
- Aplicar protocolo de tratamiento del dolor somático óseo.

4.1.12 Dolor óseo por metástasis vertebrales y compresión medular: dolor profundo, opresivo, quemante, en zona cervical, dorsal o lumbar, que se irradia en cinturón completo / incompleto / o de forma unilateral, desde la espalda hacia delante, cuya intensidad puede aumentar en decúbito supino, con la presión de los cuerpos vertebrales, o con los movimientos, que asocia episodios de dolor transitorios que se irradian hacia los miembros superiores o inferiores, como latigazos o corrientes, con/sin hormigueos, con / sin déficit de fuerza uni o bilateral, con/sin alteraciones de la sensibilidad

- Considerar dolor somático óseo y dolor neuropático secundario.
- Si el pronóstico clínico estimado es superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI ≤ 4 pts), realizar tratamiento radioterápico y farmacológico del dolor somático óseo y neuropático.

- Si el pronóstico clínico estimado es de menos de 3-4 semanas (PaP Score C, y/o PPI >6 pts), aplicar protocolo de tratamiento del dolor somático óseo y neuropático sin irradiación antiálgica.
- Considerar en las situaciones anteriores, especialmente en pacientes no candidatos a radioterapia, la posibilidad de bloqueo nervioso-neurólítico de las raíces nerviosas afectadas para el control de un dolor neuropático con respuesta insatisfactoria al esquema terapéutico propuesto en el protocolo de tratamiento del dolor neuropático..

4.1.13 Dolor postoracotomía / posmastectomía: dolor quemante, latigazos o corrientes, episódico o continuo, con/sin hormigueos, con/sin alteraciones de la sensibilidad, irradiado de forma ipsilateral en hemitórax, en paciente con antecedentes de toracotomía o mastectomía

- Considerar realizar una infiltración con anestésicos locales, y posterior neurólisis, de los espacios intercostales afectados.
- Aplicar protocolo de tratamiento del dolor neuropático. Si la zona dolorosa no es muy extensa, considerar la aplicación de capsaicina en ella.

4.1.14 Síndrome del psoas: dolor profundo, opresivo, quemante, en zona lumbar uni o bilateral, que se irradia de forma unilateral desde la espalda hacia la cadera y la zona proximal de la pierna hasta la rodilla, cuya intensidad puede aumentar en decúbito supino, con los movimientos de la cadera, o con la presión en la zona dolorosa

- Considerar que se trata de un dolor mixto (somático y neuropático) por afectación del psoas. Aplicar el protocolo de tratamiento del dolor neuropático (capítulo 4.4).
- Si el pronóstico clínico estimado es superior a 3-4 semanas (PaP Score B o A, con PPI <6 pts), considerar la práctica de estudio mediante ecografía, TAC o resonancia magnética nuclear para descartar infecciones localizadas, hematomas tratables con punción/evacuación dirigida, o masas tumorales susceptibles de responder a irradiación paliativa.

4.1.15 Dolor por cáncer de páncreas: dolor profundo, opresivo, quemante, en epigastrio, que se irradia en banda, completa o incompleta o de forma unilateral, o de forma profunda hacia la espalda

- en caso de pronóstico vital estimado de más de 3-4 semanas (PaP Score A o B, PPI ≤ 6 pts), o pronóstico vital menor pero con mala respuesta del dolor al tratamiento analgésico, realizar neurlisis del plexo celiaco.
- plicar protocolo de tratamiento de dolor neuropático (capítulo 4.4).

4.1.16 Dolor tenesmoide recto-vesical: dolor profundo, opresivo, quemante, en zona rectal o vesical, con/sin tenesmo rectal o vesical, con/sin disuria, en paciente con carcinoma de cérvix, o lesión neoplásica vesical / rectal / prostática primaria o secundaria

- En caso de pronóstico vital estimado de más de 3-4 semanas (PaP Score A o B, PPI ≤ 6 pts), o pronóstico vital menor pero con mala respuesta del dolor al tratamiento analgésico, considerar neurlisis del plexo hipogástrico superior, o raíces sacras, entre otros.
- Aplicar protocolo de tratamiento de dolor neuropático (capítulo 4.4).

4.1.17 Dolor por afectación hepática: dolor abdominal profundo, opresivo, en hipocondrio derecho, con irradiación completa o incompleta a resto del abdomen, cuya intensidad varía con el aumento de la presión abdominal (defecación, vómitos, tos) y la palpación/presión de la zona hepática, con/sin náuseas y/o vómitos acompañantes, con hepatomegalia

Considerar dolor hepático. Aplicar el protocolo de dolor nociceptivo (capítulo 4.3).

4.1.18 Dolor abdominal secundario a estreñimiento: dolor profundo, sordo, difuso, que puede ser expresado en barra en el abdomen inferior, que aumenta con la presión profunda, con/sin signos leves de irritación peritoneal sin fiebre asociada, con/sin antecedentes de estreñimiento, con/sin tratamiento laxante, con/sin vómitos, en paciente sin lesiones neoplásicas intestinales primarias o secundarias

Realizar estudio radiológico simple si procede. Aplicar protocolo de tratamiento del estreñimiento (capítulo 6.4).

4.1.19 Dolor abdominal en paciente con neoplasia intestinal: dolor profundo, sordo, difuso, que puede ser expresado en barra en el abdomen inferior, que aumenta con la presión profunda, con/sin signos leves de irritación peritoneal sin fiebre asociada, con/sin antecedentes de estreñimiento, con/sin tratamiento laxante, con/sin vómitos, en paciente con lesiones neoplásicas intestinales primarias o secundarias

- Descartar dolor secundario a estreñimiento mediante estudio radiológico simple de abdomen.
- Considerar que es un dolor visceral si no hay estreñimiento, y aplicar el protocolo de dolor nociceptivo (capítulo 4.3) y de obstrucción intestinal si procede (capítulo 6.5).

4.1.20 Dolor por plexopatía sacra: dolor profundo, sordo, quemante, difuso, con/sin hormigueos, en zona sacra, recto y perineo, que empeora con la sedestación, el decúbito supino o maniobras de defecación en paciente con lesiones neoplásicas intestinales o de la cavidad pélvica

- En caso de pronóstico vital estimado de más de 3-4 semanas (PaP Score A o B, PPI ≤ 6 pts), o pronóstico vital menor pero con mala

4.1. CONDUCTA TERAPÉUTICA GENERAL EN LOS PRINCIPALES SÍNDROMES DOLOROSOS

respuesta del dolor al tratamiento analgésico, considerar la práctica de una neurólisis, del plexo hipogástrico o de las raíces sacras.

- Aplicar el protocolo del dolor neuropático (capítulo 4.4).

4.1.21 **Dolor por plexopatía axilar: dolor profundo, quemante o lancinante, que puede asociar hormigueos y déficit neurológico, en hombro, axila y miembro superior**

- En caso de pronóstico vital estimado de más de 3-4 semanas (PaP Score A o B, PPI ≤ 6 pts), o pronóstico vital menor pero con mala respuesta del dolor al tratamiento analgésico, considerar la práctica de una neurólisis del ganglio estrellado, del plexo braquial o de nervios individuales.
- Aplicar el protocolo del dolor neuropático (capítulo 4.4).

4.1.22 **Paciente con quejas de dolor, fundamentalmente nocturnas, sin características neuropáticas, o quejas relacionadas con situaciones de ansiedad, o quejas que no sigan un patrón anatómico coherente**

Descartar la existencia de psicopatología (capítulo 12.1) o de delirium (capítulo 7.1).

ANEXO 1. ESCALAS PARA LA VALORACIÓN DE LA INTENSIDAD DEL DOLOR

Escala nominal

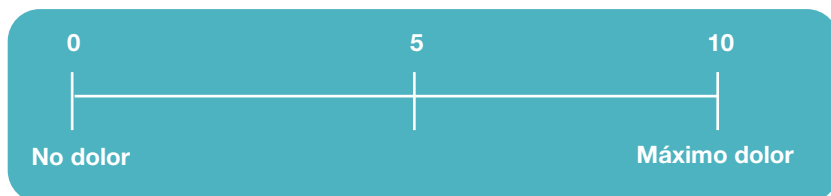
El paciente señala la intensidad del dolor entre ninguno – leve – moderado – intenso.

Escala verbal

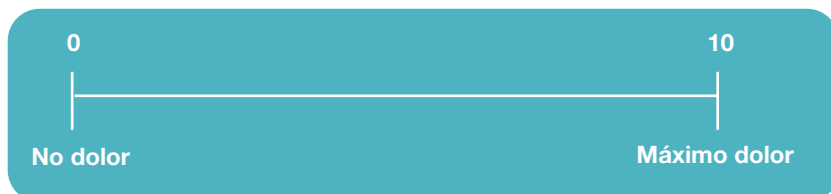
El paciente indica la intensidad del dolor entre 0 (ausencia de dolor) y 10 (máximo dolor).

Escala visual

El paciente marca en una línea de 10 centímetros de largo la intensidad de su dolor entre dos marcas que señalan la ausencia de dolor (marca de la izquierda) y el máximo dolor (marca de la derecha). Pueden estar representados sobre la línea los distintos valores numéricos



----- 10 cm -----



ANEXO 2. EDMONTON CLASSIFICATION SYSTEM FOR CANCER PAIN (ECS-CP)

Mecanismo del dolor	
No	No dolor
Nc	Dolor nociceptivo (cualquier combinación de dolor somático y/o visceral)
Ne	Dolor neuropático con/sin combinación con dolor nociceptivo
Nx	Información insuficiente para clasificar el dolor
Dolor incidental	
Io	No
Ii	Sí
Ix	Insuficiente información para clasificarlo
Psicopatología (distrés psicológico)	
Po	No
Pp	Sí
Px	Insuficiente información para clasificarlo
Conducta aditiva	
Ao	No
Aa	Sí
Ax	Insuficiente información para clasificarla
Función cognitiva	
Co	No deterioro
Ci	Deterioro parcial suficiente para afectar a la capacidad de describir el dolor
Cu	Deterioro grave, delirium
Cx	Información insuficiente para clasificarlo

Capítulo 4.2

ACTUACIÓN TERAPÉUTICA EN EL DOLOR IRRUPTIVO/INCIDENTAL

Miguel Ángel Benítez-Rosario

INTRODUCCIÓN	67
SITUACIONES CLÍNICAS	77
4.2.0 Aproximación al diagnóstico del dolor irruptivo/incidental en un paciente con crisis de dolor moderado intenso	77
4.2.1 Tratamiento de las crisis de dolor nociceptivo en un paciente sin tratamiento analgésico previo (estas crisis de dolor no deben ser consideradas dolor irruptivo)	78
4.2.2 Tratamiento de las crisis de dolor nociceptivo procedimental (secundarias a la cura de úlceras, a las movilizaciones, o a la colocación de catéteres urinarios) en paciente sin tratamiento analgésico previo	79
4.2.3 Tratamiento de las crisis de dolor nociceptivo procedimental (secundarias a la cura de úlceras/lesiones malignas, movilizaciones en paciente encamado con lesiones óseas neoplásicas, o colocación muy dolorosa de sondas vesicales) en pacientes con tratamiento analgésico previo	80
4.2.4 Tratamiento de las crisis de dolor nociceptivo (irruptivo/incidental) en paciente con tratamiento analgésico opioide previo (tratamiento del dolor irruptivo con dosis de rescate)	81
4.2.5 Tratamiento de las crisis de dolor incidental/irruptivo neuropático	83
4.2.6 Tratamiento de las crisis de dolor incidental secundarias a:	84
4.2.7 Paciente con consumo excesivo de dosis de rescate (≥ 5 -6/día)	85
4.2.8 Uso del fentanilo de acción muy rápida en pacientes que inician tratamiento con opioides para el alivio del dolor basal	85

INTRODUCCIÓN

Concepto

El dolor irruptivo es una “crisis transitoria de dolor cuyo alivio se escapa del efecto del tratamiento analgésico basal” (de ahí el término de dolor irruptivo, o en la literatura anglosajona de *breakthrough*). Así, se considera una crisis transitoria de dolor en un paciente cuyo dolor basal está adecuadamente controlado con opioides.¹⁻⁶ Esta definición general no es lo suficientemente explícita y da lugar a diferentes interpretaciones.³⁻⁹ Es controvertido lo que debe considerarse dolor basal adecuadamente controlado y si solo se considera la existencia de dolor irruptivo cuando el dolor basal está controlado con opioides y no con otros analgésicos.

El término de “dolor irruptivo” es difícil de interpretar, por lo que se ha propuesto el concepto de dolor episódico.^{3,5} Este se considera un síndrome doloroso independiente, caracterizado por crisis transitorias recurrentes de dolor intenso que se superpone sobre el dolor basal adecuadamente tratado con opioides. Esta aproximación, aunque no hay un consenso al respecto, contempla que la existencia de más de tres crisis dolorosas al día, aunque también se plantean cuatro o más crisis, debería considerarse un dolor basal no controlado y, por tanto, independientemente de que se utilicen dosis de rescate, habría que mejorar la eficacia del tratamiento analgésico basal.^{10,11}

El dolor episódico comprende:^{3,5,6,8,10,11}

- a.** El dolor incidental: desencadenado por una acción o movimiento. Puede ser: 1) volitivo, cuando se desencadena por una actividad voluntaria del paciente (p. ej., subir escaleras, movimientos en la cama), 2) no-volitivo, cuando es desencadenado por una actividad no voluntaria (como la tos).
- b.** El dolor incidental provocado por un procedimiento sanitario (dolor procedimental^{12,13}), como la cura de las úlceras por presión o malignas.
- c.** El dolor irruptivo propiamente dicho, que es espontáneo y del que no se identifica un desencadenante.

Todos se caracterizan por ser crisis dolorosas que alcanzan rápidamente una intensidad moderada–alta, y generalmente de una duración inferior a 60 minutos, con un promedio de unos 45 minutos.^{6,10,11} La tipología del dolor irruptivo (nociceptivo, neuropático o mixto) y su intensidad puede no guardar relación con las características del dolor basal. Los episodios de dolor que se producen como consecuencia de la pérdida de la analgesia por final de dosis (dolores que aparecen antes de la administración de la siguiente dosis de analgésico) no deben ser considerados como un dolor episódico.

La presentación del dolor episódico es variable, de manera que pueden cambiar su frecuencia y características a lo largo del tiempo.¹⁰ La frecuencia del dolor episódico y su intensidad se relaciona directamente con el control del dolor basal: a mejor control de este menor número de dolores episódicos y de menor intensidad.^{10,11} Además, los pacientes que precisan menos cantidad de opioides para su dolor basal- menos de 60 mg/día de morfina o dosis equivalente de otro opioide- también presentan menor número de dolores episódicos y de menor intensidad, aunque los pacientes manifiestan mayor insatisfacción con el control del dolor.^{14,15}

Las características del dolor episódico son muy variables. Ello se ha objetivado en dos estudios prospectivos que, con diferentes análisis de sus datos, permitieron constatar que las características del dolor episódico pueden agruparse en 12 tipos diferentes, o bien en 4 fenotipos. Todo ello según las circunstancias en que aparece el dolor, su intensidad global, el tiempo que tarda en llegar a la máxima intensidad, los factores que alivian y la respuesta del dolor a los opioides. Estos subgrupos clínicos de dolor episódico describen desde situaciones de dolores intensos de corta duración a dolores menos intensos de larga duración, predecibles o no, y dolores que responden a los opioides y otros que no.^{11,16} La repercusión clínica de estos hallazgos es, fundamentalmente, que se debería optimizar el alivio del dolor basal, y una vez conseguido, considerar cualquier crisis de dolor, independientemente de sus características, como un dolor episódico que precisa tratamiento.

En relación a lo expuesto, es fácilmente entendible que la prevalencia del dolor episódico varíe según los criterios diagnósticos utilizados en los estudios. En cualquier caso, ha de esperarse que entre el 30 y el 85% de los pacientes con cáncer avanzado presenten dolor episódico.^{10,11,17} Su presencia origina una alteración importante de la calidad de vida.¹⁸⁻¹⁹ y es motivo frecuente de demanda de asistencia sanitaria con un incremento importante del gasto sanitario.²⁰ Todo ello justifica las acciones dirigidas a mejorar el diagnóstico y el tratamiento de este síndrome doloroso.^{5,21,22}

Diagnóstico

El diagnóstico del dolor episódico se realiza mediante la entrevista clínica. En ella se puede poner de manifiesto la presencia de dolor basal, su grado de control y la aparición de crisis dolorosas episódicas. Esta graduación de la información conduce al diagnóstico del dolor episódico según el algoritmo desarrollado por Webber, Davies y Cowie.²³ Se han diseñado otros instrumentos para ayudar al diagnóstico, de ellos, el BAT²⁴ (Breakthrough Assessment Tool) es el que ha obtenido mayor número de validaciones en diferentes idiomas y mejores propiedades psicométricas, aunque no todas contrastadas.²⁵ El BAT es un cuestionario de 14 preguntas sobre las características del dolor episódico y su impacto en la calidad de vida del paciente. Presenta adecuada correlación con el Brief Inventory Pain, pero si bien no es en sí un instrumento que ayude a detectar y diagnosticar el dolor episódico, sí ayuda a dimensionar su repercusión en el paciente.

Tratamiento: principios generales

En relación a la información disponible, el tratamiento del dolor episódico comprende la optimización del tratamiento del dolor basal más el uso de dosis extra de analgésicos cuando se presenta la crisis dolorosa.^{10,11,21}

El tratamiento adecuado del dolor basal da lugar a su alivio intenso o completo y en consecuencia disminuye la frecuencia e intensidad de los dolores episódicos.^{10,11,16,21} Aunque no hay descritas directrices al respecto, podría plantearse que la presencia de 3 o más episodios al día de dolor episódico justificaría un incremento del tratamiento opioide basal. La excepción sería la presencia de episodios de dolor no incidental de corta duración y con escaso impacto en la calidad de vida del paciente. En los casos de duda, ayuda la opinión del paciente sobre si precisa más analgesia y, por tanto, su satisfacción con el tratamiento. En otras palabras, la individualización del tratamiento, en una relación clínica centrada en el paciente, en la que se incrementen las dosis basales de opioides y se usen analgésicos extras cuando aparezca el dolor, da lugar a un mejor control del dolor del paciente.^{5,10,26}

El uso de analgésicos extras para yugular las crisis dolorosas es conocido como el uso de analgésicos de rescate. Las características que debe reunir el analgésico de rescate son un inicio de acción y una consecución del efecto máximo en poco tiempo, y una vida media de corta duración que no favorezca su acumulación en el cuerpo.^{2,5,8}

Los analgésicos disponibles en España para uso como “rescate” son: a) las presentaciones para administración parenteral de morfina, fentanilo, alfentanilo, sulfentanilo, buprenorfina, metadona u oxycodona; b) los analgésicos orales de liberación rápida de morfina y oxycodona; c) los analgésicos de absorción transmucosa oral (bucal y sublingual) y nasal de fentanilo.

Existen pocas diferencias, de minutos, en cuanto al inicio de la acción y la duración del efecto de los diferentes opioides parenterales, a excepción de la metadona. Esta tiene un inicio de efecto rápido pero una vida media prolongada y variable, por lo que no se recomienda su uso como analgésico de rescate excepto en pacientes que están en tratamiento con metadona.

Los opioides orales de liberación rápida (morfina, oxycodona) pueden iniciar su acción a los 45-60 minutos después de su toma, con un efecto máximo a los 60-90 minutos. Es posible que las formulaciones orales líquidas tengan un efecto más rápido que los comprimidos. Existe controversia respecto a si estos analgésicos son realmente eficaces para el alivio del dolor episódico, dado que el dolor podría desaparecer antes que la morfina y la oxycodona oral hicieran efecto. Y en el caso de que lo fueran, se discute cuál es la dosis que se ha de utilizar, y cada cuanto tiempo.^{5,21,27-31}

Las presentaciones de fentanilo transmucosa oral y nasal se caracterizan por una absorción muy rápida del fármaco y, en consecuencia, la obtención muy rápida

(antes o más o menos igual que con la vía subcutánea, y antes que con la ingesta oral) del efecto analgésico.^{5,32}

El citrato de fentanilo transmucosa, en sus diferentes formas galénicas oral y nasal, es el fármaco de elección para el tratamiento del dolor episódico.^{1,5,21,32,33} Su rapidez de acción, su vida media corta y su adecuada tolerabilidad justifican su elección, independientemente del tratamiento opioide basal que se esté administrando. Por el contrario, el perfil del inicio y duración del efecto de la morfina y oxicodona oral de liberación rápida no es el más adecuado para el control de una crisis de dolor que rápidamente alcanza una intensidad moderad-alta y de duración relativamente corta.

Selección de las dosis de morfina / oxicodona / hidromorfona oral de liberación rápida en el tratamiento del dolor irruptivo

Los resultados de los dos estudios en los que se evalúa la eficacia de la morfina oral de liberación rápida en el tratamiento del dolor episódico muestran datos no completamente concordantes. Por un lado ponen de manifiesto que la morfina, la oxicodona y la hidromorfona en una dosis equivalente a 1/10 de la dosis opioide diaria es considerada por casi el 90% de 600 pacientes encuestados, con dolor basal $\leq 3/10$ tratado con opioides, como eficaz para el control del dolor irruptivo.²⁷ Por otro lado, revelan que no hay diferencias en el alivio del dolor conseguido por la morfina oral de liberación rápida en dosis equivalentes a 1/6, 1/8, 1/12 de la dosis diaria de opioide, pero el máximo efecto aparecía a los 120 minutos.²⁸ Este hallazgo lleva a cuestionarse si el efecto fue por la medicación o por la transitoriedad del dolor episódico.^{29,31}

El protocolo propone el uso de la morfina y la oxicodona oral de liberación rápida en pacientes en los que se están ajustando la dosis de opioides para control del dolor basal, y en pacientes con una dosis inferior a 60 mg/día de morfina oral o dosis equivalente de otro opioide como tratamiento del dolor basal. Ello en consonancia con las directrices de las fichas técnicas de los fentanilos de liberación rápida y sus restricciones en los sistemas de prescripción electrónica.

La dosis que se recomienda como inicial de morfina y oxicodona oral o parenteral es la equivalente a 1/10 de la dosis diaria de opioides, cuya eficacia precisa ser evaluada. Si no es eficaz, se debería aumentar la dosis a equivalentes a 1/6, 1/5, 1/4 de la dosis total diaria hasta conocer la que consigue el alivio más rápido e intenso del dolor episódico.

Selección de la formulación de fentanilo para el tratamiento del dolor irruptivo

No existen estudios que hayan comparado la eficacia de las diferentes formulaciones del citrato de fentanilo transmucosa entre sí. Las conclusiones obtenidas en un metanálisis en red (comparación indirecta de los efectos de las diferentes formulaciones de fentanilo obtenidos en ensayos clínicos realizados frente a placebo) han sido ampliamente criticadas por errores metodológicos del estudio.³⁴

Sí que existen estudios que describen preferencias de uso de una u otra formulación de fentanilo de acción muy rápida según la opinión de los pacientes. Dado que esta información es variable según el tipo de estudio y su financiación, en este capítulo se prescinde de realizar una descripción pormenorizada de ellos. Sí debe recomendarse que la selección de la formulación dependa de la capacidad del paciente y de su aptitud para utilizar una formulación dada.

Utilización de las formulaciones de liberación muy rápida de fentanilo

El uso de las formulaciones de fentanilo de acción muy rápida requiere el ajuste de sus dosis en cada paciente. Como norma general ha de considerarse que las dosis de las distintas formulaciones no son intercambiables entre sí, y no se han descrito relaciones de equivalencia.

La titulación clásica, recomendada para todas las formulaciones, es iniciar el tratamiento con la menor dosis y repetir la dosis a los 30-45 minutos si no se ha aliviado el dolor.^{5,26,32,33} La dosis efectiva sería la equivalente a la acumulada tras el uso reiterado del fármaco, si se precisara, para el alivio de un episodio de dolor.

Una alternativa a la titulación pormenorizada es seleccionar la dosis inicial de fentanilo transmucosa según la dosis basal del opiode que recibe el paciente (expresada en miligramos de morfina), pero esta práctica no está ampliamente aceptada.^{21,35} Este planteamiento considera que la menor dosis de cualquier formulación de fentanilo transmucosa es la dosis mínima de rescate para un tratamiento basal de 60 mg/día de morfina oral (dado que esta es la dosis mínima necesaria de opiáceo basal para considerar a un paciente tolerante a los efectos secundarios de los opiáceos y poder recibir fentanilos de acción muy rápida). Por tanto, para un paciente que está en tratamiento con 120 mg/día de morfina (o su dosis equivalente para otros opioides) le correspondería el doble de la menor dosis disponible de fentanilo transmucosa, y así sucesivamente. Nuestro protocolo admite este tipo de ajuste, por lo que se describen las relaciones de dosis propuestas según los estudios existentes.³⁶⁻⁴³

El fentanilo transmucosa no se recomienda, según las fichas técnicas de los fármacos, en pacientes que no hayan desarrollado tolerancia a los efectos secundarios agudos de los opioides: que no estén en tratamiento con opioides, y en general si la dosis de opioides que se administran es inferior a 60 mg/día de morfina o una dosis equivalente de otro opiode). No obstante, existen estudios que muestran el uso sin problemas del fentanilo de acción rápida en pacientes no expuestos a opioides.

En los casos de dolor incidental volitivo y procedimental, las dosis de rescate se deben administrar antes de que acontezca la situación que desencadena el dolor, entre 15-30 minutos, según sea la formulación utilizada de citrato de fentanilo transmucoso (por ejemplo, antes del aseo, de un esfuerzo o de un procedimiento sanitario doloroso como cura de úlceras y movilizaciones, entre otros).^{5,12}

Ajuste de la dosis del opioide de rescate en el tratamiento del dolor episódico

En relación a lo expuesto en los epígrafes previos, debería considerarse que el tratamiento de las primeras crisis de dolor episódico se podría realizar con: a) morfina u oxycodona, oral o parenteral, con dosis de 1/10 de la dosis diaria de opioides; b) uso de fentanilos de acción rápida inicialmente con la menor dosis o dosis mayores según la cuantía del tratamiento opioide basal. Posteriormente, debería evaluarse la eficacia de estas dosis: 1) incrementar la dosis para obtener una mayor rapidez y una mayor cuantía del alivio, independientemente de la dosis basal de opioides; 2) disminuir la dosis para obtener aquella, si procede, con menos efectos secundarios.

Utilización de los analgésicos de acción rápida en pacientes en fase de ajuste inicial de opioides para el control del dolor basal

Las crisis de dolor en este contexto son consecuencia de un dolor basal no controlado, y el uso de analgésicos de rescate tiene como finalidad proporcionar dosis extras hasta que el tratamiento analgésico basal controle el dolor. Ello acontece fundamentalmente cuando la modalidad para determinar las necesidades de opioides se lleva a cabo utilizando analgésicos de liberación prolongada o perfusiones continuas de analgésicos cuyas dosis no son modificadas en períodos cortos de tiempo.

En los pacientes que están iniciando su tratamiento con opioides, los analgésicos de rescate a utilizar, por las limitaciones en la prescripción de los fentanilos de acción rápida, serían las presentaciones orales de liberación rápida de morfina y oxycodona, o su administración parenteral. Según las directrices de prescripción de opioides para el dolor irruptivo en España, la prescripción de fentanilos de acción rápida solo está autorizada en los pacientes que han estado en tratamiento una semana o más con al menos 60 mg/día de morfina. Esta recomendación es la presente en la ficha técnica y procede de las recomendaciones que se establecieron en los estudios clínicos de evaluación de los fentanilos de acción rápida para su comercialización.

Otras consideraciones sobre la utilización del citrato de fentanilo de acción muy rápida

El uso del citrato de fentanilo transmucosa oral y nasal es controvertido. Los detractores de su uso aducen la ausencia de datos respecto a sus efectos adversos a largo plazo, la posibilidad de que estos efectos sean más intensos que los de la morfina oral, la teórica capacidad de estos fármacos de provocar más adicción que la morfina y la oxycodona oral debido a su rápida absorción, y un coste más elevado que el de las formulaciones orales de liberación rápida de morfina y oxycodona.

Existen datos suficientes que avalan una eficacia superior de los citratos de fentanilo a la de la morfina oral de liberación rápida sin una incidencia mayor de efectos secundarios a corto ni a largo plazo.^{5,32, 44,45}

La adicción al tratamiento analgésico opioide puede aparecer en pacientes con “perfil adictivo” que tiendan a compensar su angustia con sustancias químicas como el alcohol, drogas o ansiolíticos, y en pacientes con una elevada carga sintomática por el dolor inadecuadamente controlado.⁴⁵⁻⁴⁷ En este sentido debería diferenciarse entre una adicción real y una seudoadicción por un dolor basal infratratado (el alto consumo de dosis de rescate es secundario a un dolor persistente).

Aunque no hay estudios sobre la adicción provocada por los opioides de liberación rápida, no puede descartarse el riesgo de un consumo excesivo, especialmente con los fentanilos de acción rápida. Los pacientes que presentan un “perfil potencialmente adictivo” a los opioides no son buenos candidatos para recibir opioides de liberación rápida.⁴⁷ En estos casos deberían evitarse en lo posible los fentanilos de acción rápida.

Tratamiento farmacológico no opioide del dolor episódico

No se dispone de datos de calidad que muestren la eficacia de tratamientos farmacológicos no opioides en el tratamiento del dolor episódico.⁴⁸ Por otro lado, no parece lógico utilizar en pacientes en tratamiento con opioides AINE o paracetamol como analgésicos de rescate.

Tratamiento no farmacológico del dolor episódico

No se dispone de resultados procedentes de estudios con adecuada calidad metodológica que muestren la eficacia de alguna intervención no farmacológica en el tratamiento del dolor episódico.⁴⁸

Referencias bibliográficas

1. Zucco F, Bonezzi C, Fornasari D. cancer pain (BTcP): a synthesis of taxonomy, pathogenesis, therapy, and good clinical practice in adult patients in Italy. *Adv Ther*. 2014;31(7):657-82.
2. Mercadante S, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. *Pain*. 2016;157(12):2657-2663.
3. Løhre ET, Klepstad P, Bennett MI, et al; European Association for Palliative Care Research Network. From "Breakthrough" to "Episodic" Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Toward a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(6):1013-9.
4. Davies AN, Elsner F, Filbet MJ, Porta-Sales J, Ripamonti C, Santini D, Webber K. Breakthrough cancer pain (BTcP) management: a review of international and national guidelines. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8(3):241-249.
5. Løhre ET, Thronæs M, Klepstad P. Breakthrough cancer pain in 2020. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020;14(2):94-99.
6. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Mammucari M, Caraceni A; IOPS MS study Group. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations

- of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):961-8.
7. Porta-Sales J, Pérez C, Escobar Y, Martínez V. Diagnosis and management of breakthrough cancer pain: Have all the questions been resolved? A Delphi-based consensus assessment (DOIRON). *Clin Transl Oncol*. 2016;18(9):945-54.
 8. Working Group Nientemale DEL, Vellucci R, Fanelli G, Pannuti R, et al. What to Do, and What Not to Do. When Diagnosing and Treating Breakthrough Cancer Pain (BTcP): Expert Opinion. *Drugs*. 2016;76(3):315-30.
 9. O'Hagan P, Mercadante S. Breakthrough cancer pain: The importance of the right treatment at the right time. *Eur J Pain*. 2018;22(7):1362-1374.
 10. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Caraceni A, Mediati RD, Vellucci R, et al; IOPS-MS Study Group. Factors Influencing the Clinical Presentation of Breakthrough Pain in Cancer Patients. *Cancers (Basel)*. 2018;10(6):175. doi: 10.3390/cancers10060175.
 11. Pantano F, Manca P, Armento G, Zeppola T, Onorato A, Iuliani M, et al. Breakthrough Cancer Pain Clinical Features and Differential Opioids Response: A Machine Learning Approach in Patients with Cancer From the IOPS-MS Study. *JCO Precis Oncol*. 2020;4:PO.20.00158. doi: 10.1200/PO.20.00158.
 12. Gallagher, R. The management of wound-related procedural pain (volitional incident pain) in advanced illness. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2013, 7(1): 80–85.
 13. Magnani C, Giannarelli D, Casale G. Procedural Pain in Palliative Care: Is It Breakthrough Pain? A Multicenter National Prospective Study to Assess Prevalence, Intensity, and Treatment of Procedure-related Pain in Patients With Advanced Disease. *Clin J Pain*. 2017;33(8):707-714.
 14. Mercadante S, Caraceni A, Masedu F, Scipioni T, Aielli F. Breakthrough Cancer Pain in Patients Receiving Low Doses of Opioids for Background Pain. *Oncologist*. 2020;25(2):156-160.
 15. Mercadante S, Maltoni M, Russo D, Adile C, Ferrera P, Rossi R, Rosati M, Casuccio A. The Prevalence and Characteristics of Breakthrough Cancer Pain in Patients Receiving Low Doses of Opioids for Background Pain. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 2;13(5):1058. doi: 10.3390/cancers13051058.
 16. Cascella M, Crispo A, Esposito G, Forte CA, Coluccia S, Porciello G, Amore A, Bimonte S, Mercadante S, Caraceni A, Mammucari M, Marchetti P, Mediati RD, Natoli S, Tonini G, Cuomo A. Multidimensional Statistical Technique for Interpreting the Spontaneous Breakthrough Cancer Pain Phenomenon. A Secondary Analysis from the IOPS-MS Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 10;13(16):4018. doi: 10.3390/cancers13164018.
 17. Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(1):57-76.
 18. Narayana A, Katz N, Shillington AC, et al. National Breakthrough Pain Study: prevalence, characteristics, and associations with health outcomes. *Pain*. 2015;156(2):252-9.
 19. Hjermstad MJ, Kaasa S, Caraceni A, et al; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Characteristics of breakthrough cancer . and its influence on quality of life in an international cohort of patients with cancer. *BMJ Support Palliat Care*. 2016;6(3):344-52.
 20. Abernethy AP, Wheeler JL, Fortner BV. A health economic model of breakthrough pain. *Am J Manag Care*. 2008;14(5 Suppl 1): S129-40.

4.2. ACTUACIÓN TERAPÉUTICA EN EL DOLOR IRRUPTIVO/INCIDENTAL

21. Mercadante S, Portenoy RK. Understanding the Chameleonic Breakthrough Cancer Pain. *Drugs*. 2021;81(4):411-418.
22. Villegas Estévez F, López Alarcón MD, Alonso Babarro A, Olay Gayoso L, de Castro J, Lería-Gelabert M, Melogno-Klinkas M. Breakthrough cancer pain treatment in Spain: physicians' perception of current opioids utilization and prescription. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(8):1383-1391.
23. Webber K, Davies AN, Cowie MR. Accuracy of a Diagnostic Algorithm to Diagnose Breakthrough Cancer Pain as Compared with Clinical Assessment. *J Pain Symptom Manage*. 2015;50(4):495-500.
24. Webber K, Davies AN, Zeppetella G, Cowie MR. Development and validation of the breakthrough pain assessment tool (BAT) in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(4):619-31.
25. Lioffi C, Greenfield K, Schoth DE, Mott C, Jassal S, Fraser LK, Rajapakse D, Howard RF, Johnson M, Anderson AK, Harrop E. A Systematic Review of Measures of Breakthrough Pain and Their Psychometric Properties. *J Pain Symptom Manage*. 2021;62(5):1041-1064.
26. Tuca Rodríguez A, Núñez Viejo M, Maradey P, Canal-Sotelo J, Guardia Mancilla P, Gutiérrez Rivero S, Raja Casillas I, Herrera Abián M, López Bermudo C. Impact of individualized management of breakthrough cancer pain on quality of life in advanced cancer patients: CAVIDIOPAL study. *Support Care Cancer*. 2021;29(8):4799-4807.
27. Azhar A, Kim YJ, Haider A, Hui D, Balankari VR, Epner MC, Park M, Liu DD, Williams J, Frisbee-Hume SE, Allo JA, Bruera E. Response to Oral Immediate-Release Opioids for Breakthrough Pain in Patients with Advanced Cancer with Adequately Controlled Background Pain. *Oncologist*. 2019;24(1):125-131.
28. Currow DC, Clark K, Louw S, Fazekas B, Greene A, Sanderson CR. A randomized, double-blind, crossover, dose ranging study to determine the optimal dose of oral opioid to treat breakthrough pain for patients with advanced cancer already established on regular opioids. *Eur J Pain*. 2020;24(5):983-991.
29. Mercadante S. The Endless Question of Opioid Doses for Breakthrough Pain. *Oncologist*. 2020;25(7):e1134-e1135.
30. Currow DC, Clark K. Opioids for Breakthrough Cancer Pain. *Oncologist*. 2020;25(7):e1133.
31. Klepstad P, Thronaes M, Løhre ET. Breakthrough pain is not a fixed fraction of constant cancer pain. *Eur J Pain*. 2020;24(6):999-1000.
32. Janknegt R, van den Beuken M, Schiere S, Überall M, Knaggs R, Hanley J, et al. Rapid acting fentanyl formulations in breakthrough pain in cancer. Drug selection by means of the System of Objectified Judgement Analysis. *Eur J Hosp Pharm*. 2018 May;25(3):e2. doi: 10.1136/ejhpharm-2016-001127.
33. Cuomo A, Cascella M, Forte CA, Bimonte S, Esposito G, De Santis S, Cavanna L, Fusco F, Dauri M, Natoli S, Maltoni M, Morabito A, Mediati RD, Lorusso V, Barni S, Porzio G, Mercadante S, Crispo A. Careful Breakthrough Cancer Pain Treatment through Rapid-Onset Transmucosal Fentanyl Improves the Quality of Life in Cancer Patients: Results from the BEST Multicenter Study. *J Clin Med*. 2020;9(4):1003. doi: 10.3390/jcm9041003.
34. Meijler WJ. Reply: A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(6): e9-10.

35. Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: the challenge of its dosing. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;80(3):460-5.
36. Mercadante S, Ferrera P, Adile C, Casuccio A. Fentanyl buccal tablets for breakthrough pain in highly tolerant cancer patients: preliminary data on the proportionality between breakthrough pain dose and background dose. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(3):464-9.
37. Mercadante S, Gatti A, Porzio G, Lo Presti C, Aielli F, Adile C, Casuccio A. Dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: dose titration versus proportional doses. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):963-8.
38. Mercadante S, Porzio G, Aielli F, Averna L, Fiorella C, Casuccio A. The use of fentanyl buccal tablets for breakthrough pain by using doses proportional to opioid basal regimen in a home care setting. *Support Care Cancer*. 2013;21(8):2335-9.
39. Mercadante S, Prestia G, Casuccio A. The use of sublingual fentanyl for breakthrough pain by using doses proportional to opioid basal regimen. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(11):1527-32.
40. Mercadante S, Prestia G, Adile C, Casuccio A. Intranasal fentanyl versus fentanyl pectin nasal spray for the management of breakthrough cancer pain in doses proportional to basal opioid regimen. *J Pain*. 2014;15(6):602-7.
41. Mercadante S, Adile C, Cuomo A, Aielli F, Cortegiani A, Casuccio A, Porzio G. Fentanyl Buccal Tablet vs. Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Randomized, Crossover, Comparison Study. *J Pain Symptom Manage*. 2015;50(5):579-86.
42. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Costanzi A, Casuccio A. Fentanyl Pectin Nasal Spray Versus Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Comparative Study. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52(1):27-34.
43. Mercadante S, Adile C, Masedu F, Marchetti P, Costanzi A, Aielli F. Factors influencing the use of opioids for breakthrough cancer pain: A secondary analysis of the IOPS-MS study. *Eur J Pain*. 2019;23(4):719-726.
44. Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain: A Meta-Analysis of Comparative Trials. *Pain Symptom Manage* 2013, 46(4): 573–580.
45. Rogríguez D, Urrutia G, Escobar Y, Moya J, Murillo M. Efficacy and Safety of Oral or Nasal Fentanyl for Treatment of Breakthrough Pain in Cancer Patients: A Systematic Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015;29(3):228-46.
46. Del Fabbro E. Assessment and management of chemical coping in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(16):1734-8.
47. Carmichael AN, Morgan L, Del Fabbro E. Identifying and assessing the risk of opioid abuse in patients with cancer: an integrative review. *Subst Abuse Rehabil*. 2016; 7:71-9.
48. Mercadante S. Non pharmacological interventions and non-fentanyl pharmacological treatments for breakthrough cancer pain: A systematic and critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:60-63.

SITUACIONES CLÍNICAS

4.2.0 Aproximación al diagnóstico del dolor irruptivo/incidental en un paciente con crisis de dolor moderado intenso

Dolor basal adecuadamente controlado = intensidad ≤ 3 y < 3 rescates/día en las últimas 24 horas con tratamiento opioide*. (*Algunos autores consideran una situación de dolor basal no controlado cuando el consumo de dosis de rescates es ≥ 4 /día.)

¿Está el dolor basal adecuadamente controlado?

- **NO:** Descartar un incumplimiento terapéutico, errores de tratamiento, efecto fin de dosis, posibles interferencias en la percepción/expresión del dolor.

Considerar incrementar el tratamiento analgésico basal: a) 30% si el dolor es leve-moderado; b) 50% si el dolor es intenso (véanse los capítulos 4.3 y 4.4 de tratamiento del dolor somático y neuropático).

- **SÍ:** Considerar que el dolor es irruptivo si hay crisis/episodios de dolor intenso

Instaurar tratamiento específico según el tipo de dolor:

- Uso de citrato de fentanilo transmucosa oral o nasal en pacientes que toleran los opioides:
 - Antes de la aparición del dolor incidental (relacionado con los movimientos).
 - Antes del dolor procedimental (relacionado con curas o cambios posturales, entre otros).
 - Lo más pronto posible tras la aparición del dolor irruptivo.
- Uso de formulaciones parenterales de opioides antes o durante la crisis dolorosa en pacientes que reciben tratamiento analgésico parenteral.
- Si la situación de dolor es predecible pueden utilizarse formulaciones orales de liberación rápida de morfina u oxiconona 60 minutos antes de las maniobras que provocan el dolor procedimental.
- Uso de morfina u oxiconona oral de liberación rápida, 2,5-5 mg, en personas que no toleran los opioides: tratamiento opioide basal < 60 mg/día y/o menos de 7 días con tratamiento opioide.
- Selección, si procede, de la formulación de fentanilo de acción muy rápida según las características del paciente:
 1. Capacidad para entender las instrucciones de uso.
 2. Según las características de la mucosa oral o nasal.
 3. Según las preferencias del paciente.

4. Cambio de formulación si la adherencia al tratamiento es mala.
 5. En pacientes con antecedentes de adicción es preferible evitar la prescripción de fentanilos de acción muy rápida; considerar el uso de formulaciones de liberación rápida de morfina u oxycodona.
- Tratamiento con fentanilos de acción muy rápida como dosis de rescate:
 - Ajuste de la dosis hasta obtener la mínima efectiva.
 - Seguimiento clínico para valorar la adherencia al tratamiento.
 - Incremento de la dosis si se precisa para mejorar la eficacia (alivio completo del dolor).
 - No restricción del número de dosis a utilizar.
 - Las dosis extras pueden repetirse para controlar el mismo episodio de dolor a los 30-45 min. Pueden utilizarse tantas dosis extras de opioides al día como se precisen. El consumo de más de dos dosis extras en el mismo episodio debe conducir a una reevaluación de la crisis dolorosa (fracturas, delirium, interferencia afectiva).
 - Monitorizar que el paciente haga un uso adecuado del tratamiento opioide basal y del prescrito como analgésico de rescate. Se han de monitorizar dos situaciones:
 - Consumo excesivo de los opioides, que puede afectar especialmente al uso de dosis de rescate.
 - Incumplimiento terapéutico, cuya principal causa es la ausencia de eficacia satisfactoria del analgésico en relación con:
 - Infradosificación inadecuada aplicación del fármaco (uso mal entendido). Miedo a la sobredosificación.

4.2.1 **Tratamiento de las crisis de dolor nociceptivo en un paciente sin tratamiento analgésico previo (estas crisis de dolor no deben ser consideradas dolor irruptivo)**

- Episodio de dolor leve (intensidad $\leq 3/10$, o considerado leve por el paciente):
 - Administrar un AINE por vía oral.
 - Iniciar tratamiento analgésico continuado.
- Episodio de dolor moderado (intensidad de 4-6/10, o considerado moderado por el paciente):
 - Administrar tramadol 50 mg sc/im/iv. En personas de edad igual o superior a 80 años, administrar 5-10 minutos antes 10 mg de metoclopramida sc/im/iv.
 - Iniciar tratamiento analgésico continuado.

4.2. ACTUACIÓN TERAPÉUTICA EN EL DOLOR IRRUPTIVO/INCIDENTAL

- Episodio de dolor intenso (intensidad $\geq 7/10$, o considerado intenso por el paciente):
 - Administrar uno de los siguientes (no utilizar en pacientes que no tengan supervisión clínica por parte de profesionales sanitarios durante el uso de los opioides):
 - Cloruro mórfico 2,5 mg sc/iv. Repetir la dosis cada 15-20 minutos de la administración sc o 10-15 minutos de la iv (tiempo determinado según ausencia de respuesta o respuesta parcial, respectivamente) si no hay control del dolor.
 - Fentanilo (de elección en caso de insuficiencia renal): a) 0,03-0,05 mg sc/iv; repetir cada 15-20 minutos en caso de administración sc y cada 10-15 minutos si es iv; b) si se dispone, podría ensayarse citrato de fentanilo transmucosa en la dosis mínima, de forma puntual y como alternativa a la administración parenteral.
 - Oxiconona 2,5 mg sc/iv. Repetir la dosis cada 15-20 minutos de la administración sc o 10-15 min de la iv (tiempo determinado según ausencia de respuesta o respuesta parcial, respectivamente) si no hay control del dolor.
 - Especialmente en personas mayores o muy debilitadas, 3-5 minutos antes de los opioides administrar metoclopramida 10 mg ev/sc para evitar la aparición de vómitos
 - Iniciar tratamiento analgésico continuado.

4.2.2 Tratamiento de las crisis de dolor nociceptivo procedimental (secundarias a la cura de úlceras, a las movilizaciones, o a la colocación de catéteres urinarios) en paciente sin tratamiento analgésico previo

- Cura de úlceras: utilizar lidocaína al 2% tópica, irrigando la úlcera con la solución o utilizando un spray, 15-30 min antes de las curas. Si no hay respuesta, ensayar la infiltración de un anestésico local (en el perímetro y lecho de la úlcera). Si no hay respuesta, continuar con el protocolo descrito a continuación asociado al uso de la lidocaína.
- Alivio del dolor por las curas, las movilizaciones o la colocación de sondas vesicales. Administrar 45-60 min antes de las situaciones que provoquen dolor:
 - Cloruro mórfico o fentanilo parenteral o transmucosa oral según la situación clínica 4.2.1. Episodio de dolor intenso.
 - Si no hay buena respuesta del dolor incidental por cura de úlceras, a varias dosis de opioides, considerar la administración de 0,1-0,3 mg/kg de ketamina sc/iv. Administrar 0,25 mg de alpra-

zolam sublingual, o 2,5 mg sc/iv de midazolam 30 min antes de la ketamina para evitar efectos disfóricos. Utilizar en episodios posteriores la pauta que haya sido eficaz.

- Iniciar tratamiento analgésico continuado en presencia de dolor basal.

4.2.3 Tratamiento de las crisis de dolor nociceptivo procedimental (secundarias a la cura de úlceras/ lesiones malignas, movilizaciones en paciente encamado con lesiones óseas neoplásicas, o colocación muy dolorosa de sondas vesicales) en pacientes con tratamiento analgésico previo

- Cura de las úlceras. Aplicar directrices de la situación clínica 4.2.2.
- Selección del analgésico para el alivio del dolor causado por curas, movilizaciones o colocación de sondas vesicales (dolor moderado-intenso en la colocación de un catéter vesical cuando se presupone, constata, un procedimiento de difícil realización). Administrar uno de los siguientes opioides:
 - Quince minutos antes, morfina, oxidocona o fentanilo parenteral. Utilizar 1/10 de la dosis diaria del opioide basal (también se propone el uso de 1/6 de la dosis diaria en lugar de 1/10). El opioide administrado como extra no tiene por qué ser el mismo que el del tratamiento basal.
 - De 15 a 30 minutos antes, fentanilo transmucosa oral o nasal. Seleccionar la dosis útil que el paciente estaba recibiendo previamente. Si ha de utilizarse *de novo*, administrar la dosis más baja de la presentación elegida para pacientes con un tratamiento opioide basal inferior a 120 mg/día de morfina (o equivalentes en otros opioides), y el segundo escalón de dosis para pacientes con dosis diarias de morfina, o de otros opioides, más altas.
 - Sesenta minutos antes de las curas o movilizaciones que provoquen dolor, morfina, oxicodona o hidromorfona oral. Utilizar como dosis de rescate 1/10 de la dosis diaria del opioide que está tomando el paciente (también se propone el uso de 1/6 de la dosis diaria). Seleccionar esta opción en pacientes que no toleran los opioides.
 - Si no hay respuesta a los tratamientos previos, considerar la administración de ketamina sc/iv de acuerdo con la situación clínica 4.2.2 y 4.6.6.
 - Considerar, además, el uso de una de las siguientes opciones: a) en presencia de ansiedad, inquietud durante el procedimiento 0,25 mg de alprazolam sublingual, 1,5 mg de haloperidol, 3 mg de fenotiacinas o 1,5 mg de midazolam; b) si el paciente presenta

delirium 2,5 mg de haloperidol o 5-7 mg de fenotiacinas o 2,5 mg de midazolam.

- En los pacientes que precisan ≥ 3 dosis de rescate diarias por las movilizaciones considerar incrementar un 30-50% la dosis basal de opioides.

4.2.4 Tratamiento de las crisis de dolor nociceptivo (irruptivo/incidental) en paciente con tratamiento analgésico opioide previo (tratamiento del dolor irruptivo con dosis de rescate)

4.2.4.1 *En pacientes con tratamiento opioide basal por vía oral en dosis diaria, durante al menos 6 días, de 60 mg de morfina o dosis equivalente de otro opioide*

Seleccionar una formulación de fentanilo transmucosa oral (bucal o sublingual) o nasal. Aplicar las siguientes directrices:

- Seleccionar la formulación que permita, según el estado de la mucosa de la boca o nasal, una adecuada absorción del fármaco.
- En dolores incidentales/irruptivos de larga duración, de más de 30-45 min, ensayar citrato de fentanilo transmucosa bucal dado que tiene un efecto de mayor duración.
- Seleccionar la dosis eficaz:
 - Es necesario ajustar la dosis en cada paciente. Las dosis no son intercambiables entre las diferentes formulaciones de fentanilo transmucosa.
 - En la determinación de la dosis considerar una de las siguientes opciones:
 - Las directrices propuestas por el fabricante para cada forma galénica.
 - Un ajuste más intenso seleccionando la dosis inicial de fentanilo transmucosa en relación a la dosis del opioide basal, expresada en mg/día de morfina (tabla 1).

TABLA 1. Dosis de fentanilos de acción rápida en relación a la dosis diaria de morfina o equivalente

Morfina dosis diaria(mg/día)	FINS µg	FPIN µg	CFTO µg	FTB µg	FTSL µg	FCSL µg	FPB µg
20-59			200*			67	
60-119	50	100	200	100	100	133*	100*
120-179	100	200	400	200	200	267*	200 *
180-319	150	300	600	300	300	400*	300 *

*Selección de dosis por criterio general aplicado con las otras formulaciones, pero sin que haya de estudios al respecto.

FINS: fentanilo pulverizado nasal (Instanyl®); **FPIN:** fentanilo pulverizado nasal con pectina (Pecfent®); **CFTO:** fentanilo comprimido bucal (Actiq®, Abfentiq®); **FTB:** fentanilo comprimido sublingual efervescente (Effentora®); **FTSL:** fentanilo tableta sublingual (Abstral®, Kaptic®); **FCSL:** fentanilo comprimido sublingual (Avaric®); **FPB:** fentanilo película bucal (Breakyl®).

Aplicar según la experiencia del profesional y las posibilidades de control/seguimiento estrecho del paciente (en consulta o mediante control telefónico). Según la eficacia se mantendrá la dosis inicial del fentanilo elegido o se incrementará escalonadamente hasta conseguir la dosis óptima.

- Prescribir el uso de dosis extras de fentanilo transmucosa oral (bucal o sublingual) o nasal 30 minutos antes de realizar actividades que desencadenen el dolor (sobreesfuerzo físico, aseo, entre otras).
- Si se administran 3-4 dosis de rescate al día, optimizar el tratamiento opiáceo basal incrementando la dosis diaria: a) 30% en caso de 3-4 rescates/día por dolor moderado; b) 50% en caso de >3-4 rescates y/o dolor irruptivo intenso (véase el capítulo 4.4 de tratamiento del dolor somático y del dolor neuropático).
- Monitorizar el uso adecuado por parte del paciente del tratamiento opioide basal y del prescrito como analgésico de rescate (situación clínica 4.4.0).

4.2.4.2 En pacientes con tratamiento opioide basal parenteral

Seleccionar uno de los siguientes analgésicos como dosis de rescate: morfina, oxidocona o fentanilo parenteral.

Utilizar 1/10 de la dosis diaria del opioide basal (otros autores proponen el uso de 1/6 de la dosis diaria).

4.2. ACTUACIÓN TERAPÉUTICA EN EL DOLOR IRRUPTIVO/INCIDENTAL

El opioide administrado como extra no tiene por qué ser el mismo que el del tratamiento basal. Si no hay alivio, repetir cada 10-15 min la administración iv o 20-30 min la sc, según que haya ausencia de respuesta o eficacia parcial, respectivamente. Utilizar la dosis eficaz en los siguientes episodios independientemente de cuál sea su relación con la dosis basal de opioides (procedimiento de ajuste específico de la dosis de rescate según la respuesta del dolor irruptivo/incidental).

No se recomienda el uso de metadona como opioide de rescate por el riesgo de acumulación, lo que incrementa la toxicidad del tratamiento opioide basal.

Fentanilo transmucosa oral o nasal: Seleccionar la dosis según se ha descrito en la situación clínica 4.2.4.1. Si el paciente recibía previamente algún fentanilo transmucosa, utilizar la misma dosis y forma galénica en caso de que fuese efectiva. Si el alivio que producía fuese parcial, pasar a la dosis inmediatamente superior.

Incrementar la dosis analgésica diaria (véase capítulos del tratamiento del dolor somático y del dolor neuropático).

Monitorizar el uso adecuado por parte del paciente del tratamiento opioide basal y del prescrito como analgésico de rescate (situación clínica 4.2.0).

4.2.5 Tratamiento de las crisis de dolor incidental/irruptivo neuropático

4.2.5.1. Crisis aisladas de pocos minutos de duración

No precisa tratamiento analgésico de rescate,

4.2.5.2. Crisis de 20-30 min de duración, o crisis de corta duración que se repiten cada pocos minutos, en forma de “salvas”, sumando un período superior a los 20 minutos

- Utilizar citrato de fentanilo transmucosa al inicio de la crisis o antes del episodio desencadenante si el paciente presenta tolerancia a los opioides.
- Utilizar, si fuera posible, 60 min antes, morfina u oxycodona oral de liberación rápida, dosis equivalente a 1/10 de la dosis total diaria de opioides, en pacientes que no presentan tolerancia a los opioides.
- Incrementar el tratamiento analgésico basal según intensidad del dolor y número de crisis al día (véase capítulo del tratamiento del dolor neuropático).

- Monitorizar el uso adecuado por parte del paciente del tratamiento opioide basal y del prescrito como analgésico de rescate (situación clínica 4.4.0).

4.2.6 Tratamiento de las crisis de dolor incidental secundarias a:

4.2.6.1. Secundarias a metástasis/fractura ósea

Valorar: a) cirugía para fijar la fractura, b) cementación para las fracturas vertebrales y/o metástasis óseas, c) radioterapia analgésica, d) neurólisis según el área afectada (véase el capítulos del tratamiento del dolor somático y del dolor neuropático).

En caso de crisis de dolor de muy rápida aparición e intensidad alta, considerar ensayar inicialmente las formulaciones de fentanilo transmucosa que más rápidamente ejercen su efecto (sublingual, nasal). Seleccionar esta opción en pacientes con tolerancia a los opioides.

En pacientes sin tolerancia a los opioides, ensayar morfina u oxycodona oral de liberación rápida. Evaluar su eficacia, pues es posible que no sean muy eficaces dada las características del dolor episódico.

4.2.6.2. Tos

Realizar tratamiento de la tos con opioides (incrementar un 30% la dosis previa en caso de tratamiento basal con opioides).

No está clara la utilidad de dosis analgésicas extras, excepto si hay crisis tusígenas intensas de más de 20 minutos de duración.

4.2.6.3. Diarreas con dolor visceral por tumores intestinales

Tratamiento de las diarreas. Incremento de la dosis de opioide basal un 30-50% según el número episodios dolorosos asociados a la diarrea (véase capítulos del tratamiento del dolor somático y del dolor neuropático).

Uso de fentanilo transmucosa según el perfil/duración del dolor cólico en pacientes con tolerancia a los opioides u opioides orales de liberación rápida en pacientes sin tolerancia.

4.2.6.4. Dolor tenesmoide de duración igual o superior a 20 minutos tras defecación o micción

Uso antes o al inicio de la deposición/micción de fentanilo transmucosa en pacientes con tolerancia a los opioides, o 60 minutos antes la administración de opioides orales de liberación rápida en pacientes sin tolerancia.

Incremento de la dosis de opioide basal un 30-50% según el número de episodios dolorosos diarios asociados a la deposición y/o micción (véase capítulos del tratamiento del dolor somático y del dolor neuropático)

4.2.6.5. Episodios de dolor de duración igual o superior a 20 minutos tras ingesta en pacientes con tumores ORL/esófago

Uso antes o al inicio de la deposición/micción de fentanilo transmucosa en pacientes con tolerancia a los opioides, o 60 minutos antes de la toma de opioides orales de liberación rápida en pacientes sin tolerancia.

Incremento de la dosis de opioide basal en un 30-50% según el número de episodios dolorosos (véase capítulos del tratamiento del dolor somático y del dolor neuropático).

4.2.7 Paciente con consumo excesivo de dosis de rescate (≥ 5 -6/día)

Valorar:

- Mala adherencia a tratamiento analgésico basal.
- Errores en la administración del fármaco.
- Tratamiento analgésico basal insuficiente.
- Interferencia afectiva en la expresión del dolor (presencia de alteración emocional no reconocida por el paciente).
- Antecedentes de alcoholismo o uso de drogas, y otras características que sugieran un perfil adictivo.
- Delirium.
- Fractura ósea

4.2.8 Uso del fentanilo de acción muy rápida en pacientes que inician tratamiento con opioides para el alivio del dolor basal (las crisis de dolor no son consideradas dolor irruptivo; son situaciones de dolor basal no controlado)

Evitar, según las limitaciones a la prescripción, los fentanilos transmucosa durante los primeros 5-7 días si la dosis de opioide basal es inferior a 60 mg/día. Uso de las formulaciones de liberación rápida de morfina, oxiconona o hidromorfona. Puede plantearse cambiar a fentanilo transmucosas cuando el paciente lleve ≥ 6 días con opioides en dosis ≥ 60 mg/día.

Capítulo 4.3

ACTUACIÓN TERAPÉUTICA EN EL DOLOR NOCICEPTIVO

Miguel Ángel Benítez-Rosario

INTRODUCCIÓN	89
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	99
SITUACIONES CLÍNICAS	100
4.3.0 Aspectos generales del tratamiento del dolor	100
4.3.1 Paciente con dolor leve continuo, o varias crisis de dolor leve (intensidad igual o inferior a 3/10, o considerado leve por el paciente, sin alteración del descanso nocturno) sin analgésicos pautados	101
4.3.2 Paciente con dolor leve continuo, o varias crisis de dolor leve, que no responde a AINE, tramadol o tapentadol. Paciente con dolor moderado o varias crisis de dolor moderado, (intensidad 4-6/10, o considerado moderado por el paciente) sin tratamiento analgésico previo	102
4.3.3 Paciente con dolor continuo intenso, o varias crisis de dolor intenso o intensidad $\geq 7/10$ sin tratamiento analgésico previo	103
4.3.4 Paciente en el que persiste el dolor continuo, o varias crisis de dolor, con tratamiento opioide oral previo	104
4.3.5 Paciente en el que persiste un dolor de moderado a intenso continuo, o varias crisis de dolor moderado–intenso, o intensidad 5-10/10 y /o consumo de 3 o más dosis extras de opioides no controlado	104
4.3.6 Paciente con dolor, con o sin tratamiento analgésico, secundario a metástasis óseas	106
4.3.7 Paciente con otros cuadros clínicos de dolor, con/sin tratamiento analgésico	106
4.3.8 Paciente con dolor controlado que presenta náuseas persistentes y vómitos tras el inicio del tratamiento opioide	107
4.3.9 Paciente con dolor aliviado, o en el que persiste el dolor, y que presenta efectos secundarios indicativos de neurotoxicidad por el tratamiento opioide	107

Capítulo 4.3

INTRODUCCIÓN

Consideraciones generales

El dolor oncológico es una complicación de alta prevalencia; está presente hasta en un 65-70% de las personas con cáncer avanzado.¹

La selección del tratamiento analgésico del dolor nociceptivo (visceral y somático) se basa en la escalera analgésica de la OMS.²⁻⁶ Esta clasifica a los analgésicos según su eficacia en 3 niveles: antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para dolores leves, opioides débiles para dolores de leves a moderados y opioides fuertes para los dolores de moderados a intensos. Los AINE pueden asociarse al segundo o tercer escalón analgésico para aumentar la eficacia. No obstante, el uso de los AINE y de los opioides del segundo escalón está cuestionado y se propone la alternativa terapéutica de utilizar los opioides del tercer escalón desde el inicio en los pacientes con cáncer en fase terminal.^{3,4,7}

Nivel I de la escalera analgésica de la OMS

Lo componen los analgésicos eficaces para el control del dolor leve.

Los AINE son eficaces en el dolor nociceptivo de intensidad leve. Es controvertido que sus asociaciones con los opiáceos incrementen la eficacia analgésica.^{2-4,6,7} Su uso está especialmente contemplado en el dolor de intensidad leve por metástasis óseas, por afectación hepática, y en el secundario a tenesmo vesical o rectal, pero no son más eficaces que los opioides. El uso del paracetamol asociado a los opioides o como analgésico de rescate en pacientes que reciben tratamiento opioide no está avalado por los datos disponibles.⁷

La elección del AINE se hará atendiendo a su menor efecto gastrolesivo, la comodidad de su posología y su coste. No existe diferencia de eficacia entre ellos y no hay datos, en el contexto de los cuidados paliativos, que permitan determinar cuáles entrañan mayor riesgo de provocar efectos secundarios. No deberían utilizarse en pacientes con insuficiencia renal o afectación hepática con ascitis e hipertensión portal. Es recomendable prescribir, conjuntamente con los AINE, inhibidores de la bomba de protones, especialmente en personas mayores o con tumorações gastrointestinales.

El metamizol es una alternativa adecuada y carece del efecto secundario gastrolesivo.⁸

Los corticoides pueden aportar un efecto analgésico leve, aunque el grado de evidencia es bajo.^{7,9} No es de esperar que la asociación de corticoides y AINE aporte alguna mejora de la eficacia antiinflamatoria y analgésica, pero sí es importante el incremento del riesgo de provocar hemorragia digestiva.

Los efectos secundarios, especialmente el deterioro de la función renal y el daño gastroduodenal, así como la ausencia de beneficio analgésico evidente respecto a otras opciones, justifican evitar el uso de los AINE en pacientes con cáncer avanzado o en los que su uso sea de muy corta duración. Igual consideración debería hacerse respecto a los esteroides como coanalgésicos.

Nivel II de la escalera analgésica de la OMS

La codeína y la dihidrocodeína prácticamente han dejado de usarse en el tratamiento del dolor oncológico. El tramadol y el tapentadol son eficaces para el control del dolor moderado. No deberían utilizarse en caso de insuficiencia renal o de uso concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico).¹⁰ El tapentadol presenta una mejor tolerancia que el tramadol y podría ser una alternativa en personas de edad igual o superior a 80 años con dolor de leve a moderado. El hecho de que el tapentadol tenga techo analgésico lo caracteriza como menos eficaz que los opioides mayores y como fármaco del segundo escalón analgésico de la OMS.

Respecto al uso del segundo escalón analgésico en el tratamiento del dolor oncológico, la información disponible cuestiona su utilidad, pues no origina menos efectos secundarios que el uso de los opioides del tercer escalón analgésico en dosis bajas.^{2,3,11} Además, no parece lógico retrasar la introducción de los opioides del tercer escalón, pues los pacientes, cuando llegan a las unidades de cuidados paliativos, no presentan una supervivencia larga y la intensidad del dolor aumenta con la progresión del cáncer.

El grupo de expertos de la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos (EAPC)² propone prescindir de los opioides menores y reformular el segundo escalón analgésico para constituirlo con dosis bajas de los opioides mayores. Así, un paciente con dolor oncológico de leve a moderado sin respuesta a los analgésicos del primer escalón, o sin tratamiento analgésico, es candidato a ser tratado con un opioide eficaz para dolores de moderados a intensos del tercer escalón (se suprime el segundo escalón).^{2,3,7}

Nivel III de la escalera analgésica de la OMS

Dentro de este nivel se encuentran los opioides que no tienen techo analgésico, generalmente considerados opioides mayores u opioides de alta afinidad por los receptores. Su característica analgésica es que los incrementos de dosis siempre conllevan un aumento de analgesia, que no exista una dosis límite generalizada, o igual para toda la población, a partir de la que no se consiga más analgesia.

4.3. ACTUACIÓN TERAPÉUTICA EN EL DOLOR NOCICEPTIVO

Los opioides del tercer escalón disponibles en nuestro entorno son morfina, oxycodona, hidromorfona, fentanilo y metadona.² La buprenorfina presenta un límite teórico de dosis equivalente a la existencia de techo analgésico, que limitaría su clasificación como opioide del tercer escalón.

La información disponible pone de relieve que no existen diferencias entre la eficacia analgésica de la morfina, la oxycodona, el fentanilo transdérmico, la metadona, la hidromorfona y la buprenorfina transdérmica.²⁻⁶ Un estudio comparativo ha objetivado que:¹² a) la morfina es el opioide con el que se obtiene de una forma más rápida una dosis eficaz estable, pero es la que más efectos secundarios ocasiona; b) el fentanilo transdérmico tiene pocos efectos secundarios, pero precisa varios incrementos de dosis antes de que se consiga una dosis eficaz estable para el control del dolor; c) la oxycodona y la buprenorfina transdérmica presentan un perfil intermedio entre la morfina y el fentanilo transdérmico en los aspectos comentados.

Todos los opioides del tercer escalón pueden utilizarse como analgésicos de primera línea. La selección inicial de uno u otro dependerá de la situación clínica del paciente y de su tolerancia a los efectos secundarios, la experiencia del profesional con uno u otro opioide y de las presentaciones farmacéuticas que permitan un adecuado ajuste de la posología. Recientemente se ha constatado que la metadona, en dosis bajas de 2,5-6 mg/día administrada cada 8 horas, también puede ser utilizada como analgésico de primera línea.¹³⁻¹⁵

En la utilización de los opioides del tercer escalón ha de considerarse que:

- Los de administración transdérmica no son la mejor elección cuando se precise un ajuste rápido de las dosis por la existencia de un dolor de moderado a intenso.
- En los pacientes con dificultades para la ingesta oral las formulaciones transdérmicas de opioides son la mejor opción analgésica no invasiva.
- En presencia de insuficiencia renal el fentanilo, el alfentanilo, la metadona y la buprenorfina son relativamente seguros, y se cuestiona la seguridad de la hidromorfona.^{2,16,17} La morfina y la oxycodona deberían evitarse, o realizar un uso con precaución en presencia de insuficiencia renal de moderada a grave.
- En pacientes en tratamiento de diálisis está indicado el uso del fentanilo y la buprenorfina.^{16,17}
- En pacientes con estreñimiento intenso puede usarse la combinación farmacéutica de oxycodona-naloxona, o cualquier opioide asociado a un antagonista de los receptores mu periféricos (PAMORA por su acrónimo en inglés), tipo naloxegol o naldemedina.⁴ No se dispone de estudios de eficacia comparada entre los tratamientos analgésicos comentados.
- En pacientes en tratamiento con metadona de mantenimiento por antecedentes de adicción a opioides, la metadona debería mantenerse y usarse como el analgésico de elección.¹⁸
- La presencia de insuficiencia hepática no contraindica el uso de los opioides, aunque puede darse un incremento de su efecto por descenso de su eliminación.¹⁹

Ajuste de la dosis del opioide

El incremento de los estímulos dolorosos por la evolución del tumor genera la necesidad de aumentar las dosis de los opiáceos. No puede descartarse que el desarrollo de tolerancia al efecto analgésico sea también causa de que sea necesario incrementar las dosis.

Las dosis iniciales dependen de la edad del paciente, de su comorbilidad y del tratamiento previo con otro opioide. Una vez iniciado el opioide, sus dosis diarias deberían incrementarse entre el 30-50% hasta obtener una adecuada analgesia o hasta que aparezcan efectos secundarios que limiten el incremento de dosis.²⁰⁻²² Algunas guías consideran la posibilidad de un incremento del 100% de la dosis diaria en pacientes con dolor intenso en los días iniciales del tratamiento en los que la dosis de opioide no es alta.²⁰

Criterios de alivio del dolor

Los criterios de una analgesia adecuada son ausencia de dolor basal y crisis ocasionales de dolor irruptivo, ausencia de dolor en reposo con dolor leve en esfuerzos, o en su defecto dolor leve en reposo o con el movimiento, pero siempre que el paciente se encuentre satisfecho con el control del dolor.²³⁻²⁵

Los factores de mal pronóstico para obtener un rápido y satisfactorio alivio del dolor son el dolor incidental, el dolor neuropático, el dolor referido desde el inicio como intenso, la existencia de alteraciones emocionales o de las funciones cognitivas, los antecedentes de consumo previo o actual de drogas y/o alcohol. De ellos, solo se han relacionado, en un estudio observacional reciente, con un dolor de difícil alivio la existencia de crisis frecuentes de dolor irruptivo y el dolor secundario a lesión visceral y de tejidos blandos y el dolor mixto nociceptivo-neuropático.²⁵

La respuesta variable del paciente a los opioides afecta a su eficacia analgésica y al desarrollo de sus efectos secundarios. Ello está relacionado con la variabilidad genética que afecta a los subtipos de receptores opioides, las proteínas responsables del transporte del fármaco al sistema nervioso central, y los sistemas de biotransformación. No hay consenso acerca de la utilidad que puede tener en la práctica diaria determinar los polimorfismos del receptor opioide mu 1 (OPRM1), de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y del CYD2D6 para conocer la respuesta de los pacientes a los opioides.²⁶⁻²⁸ Los polimorfismos del OPRM1 y de la COMT afectan a la eficacia de los opioides en general. El genotipo del CYP2D6 afecta a la eficacia de la codeína y del tramadol, y con escasa trascendencia clínica a la de la oxycodona y la metadona.

El alivio del dolor con un tratamiento analgésico adecuado aparece tras 2 y 10 días de iniciado el tratamiento parenteral u oral, respectivamente. Las causas de un alivio no satisfactorio son la inadecuada selección del analgésico o de sus dosis, la mala adherencia del paciente al tratamiento y la presencia de un dolor

de difícil control. La aparición de efectos secundarios con el incremento de las dosis es el indicador principal de una respuesta analgésica inadecuada y de la necesidad de cambiar de opioide.

En la valoración de una mala respuesta del dolor a los opioides debe considerarse la presencia de: a) características de un dolor de difícil alivio, según se ha mencionado, b) alteraciones emocionales, c) delirium, d) incumplimiento terapéutico y e) antecedentes de consumo de alcohol y/o drogas.

Ajuste de la dosis de los opioides con formulaciones de liberación rápida o prolongada

La administración de los opioides debería hacerse preferentemente por vía oral o transdérmica. El control rápido de un dolor intenso requiere el uso de opioides por vía intravenosa o subcutánea.^{4,29} En ocasiones, el cambio de la administración oral a parenteral conlleva una mejora del dolor, probablemente por una mejor biodisponibilidad del fármaco.

No hay datos que demuestren que la dosificación inicial de los opioides orales sea más eficaz con las formulaciones orales de liberación rápida que con las formulaciones orales de liberación sostenida.^{2,6,30} Una aproximación práctica sería iniciar el tratamiento con formulaciones de liberación sostenida utilizando dosis extras del analgésico en formulaciones de liberación rápida si hay dolor.

Las formulaciones transdérmicas son un sistema de administración continua de los fármacos, con un inicio del efecto analgésico tardío, entre 17 y 24 horas. No son, por tanto, alternativas adecuadas para el alivio rápido del dolor de moderado a intenso.

Asociación de opioides

Esta modalidad terapéutica es de uso habitual cuando se combina un opioide para el tratamiento del dolor basal con uno distinto utilizado como tratamiento del dolor irruptivo. Es el caso de la asociación de los fentanilos de acción muy rápida, como opioide de rescate, a los tratamientos basales con morfina, oxicodona, hidromorfona o metadona. En estos casos, la asociación aporta un incremento transitorio de la analgesia sin aumentar sustancialmente los efectos secundarios.

La asociación de dos opioides de liberación y acción prolongada en el tratamiento basal puede ser una maniobra terapéutica atractiva, con el objetivo de conseguir una adecuada analgesia utilizando dosis bajas de dos opioides y, por tanto, con menores efectos secundarios.³¹⁻³³ Respecto a su uso puede cuestionarse que: a) es difícil conocer cuál de los dos opioides puede ser responsable de los efectos secundarios que aparezcan, b) cuál de los dos opioides debería incrementarse y en qué dosis si persiste el dolor, c) en qué dosis debería realizarse la asociación. Los datos disponibles son inciertos y no se puede concluir que sea más eficaz la asociación que la monoterapia opioide.³³

Una asociación relativamente novedosa es la adición de dosis bajas de metadona al tratamiento opioide, considerando en este caso, que la metadona ejercería un efecto co-analgésico.³⁴⁻³⁶ Las dosis utilizadas varían desde muy bajas, de 1 mg/día, con incrementos de 1 mg a la semana, hasta 5 mg/12 h. No suelen utilizarse dosis superiores a 20 mg/día. Podrían responder hasta un 75% de los pacientes con reducción de la intensidad del dolor igual o superior al 30%. El uso de esta asociación es una práctica utilizada con relativa frecuencia en algunos entornos de cuidados paliativos.³⁷ Uno de sus usos sería el alivio del dolor en pacientes cuyas expectativas vitales no son lo suficientemente prolongadas como para realizar un cambio de opioides a metadona o en pacientes con dolor de muy difícil alivio que por alguna razón se decide que no son candidatos al cambio del opioide a metadona.

Técnicas intervencionistas para el control del dolor

En diversas ocasiones es preciso recurrir a la neurólisis o a la administración de analgésicos por vía raquídea para el control del dolor.^{4,5,38} No existen muchos datos respecto a la eficacia de estas técnicas.⁷ La recomendación es el uso de forma individualizada y según las condiciones del paciente, ante un dolor de difícil alivio o persistencia de efectos secundarios con el tratamiento opioide oral.

Las neurólisis que con mayor frecuencia se realizan son para el control del dolor visceral en tumores abdominales, urológicos, ginecológicos y genitales.^{38,39} Las técnicas e indicaciones son:³⁸⁻⁴⁰ a) neurólisis del plexo celiaco en el cáncer de páncreas, gástrico y colangiocarcinoma; b) neurólisis del plexo hipogástrico en el cáncer de cérvix, útero, vejiga y ovario; c) neurólisis del ganglio impar en el cáncer anal, vulvar y rectal para alivio del dolor perineal.

Dolor óseo

El alivio completo del dolor óseo puede ser difícil, especialmente cuando este aparece con los movimientos. La primera opción terapéutica es la radioterapia paliativa,^{4,5,7,41} que puede ser administrada en una sola dosis con adecuada eficacia.⁴² Con la radioterapia se consigue disminuir las dosis del analgésico o entretener el aumento de las dosis de opioides. La vertebroplastia y la cifoplastia son buenas alternativas para aliviar el dolor y evitar las fracturas en las metástasis vertebrales^{4,5} y los radionúclidos como analgésicos en metástasis óseas múltiples.^{4,5} La administración de radionúclidos está indicada si hay dolor debido a metástasis óseas múltiples y en diferentes localizaciones. Su principal contraindicación es la infiltración neoplásica de la médula y una supervivencia inferior a 30-45 días. Su uso requiere el seguimiento clínico oportuno por el riesgo de desarrollo de aplasia medular.

El tratamiento analgésico farmacológico del dolor óseo sigue, por otra parte, directrices similares a la de otros síndromes dolorosos somáticos. El uso

mensual de los bifosfonatos parenterales o del denosumab se sigue recomendando como tratamiento del dolor por metástasis óseas,^{4,5,41,43} aunque no se dispone de evidencia científica de su eficacia en tratamientos cortos.⁴⁴ Estos tratamientos se mantendrían en los pacientes que ya los seguían, pero no está justificado iniciarlos en aquellos cuya supervivencia sea igual o inferior a 2-3 meses.

Cambio de opioides

La sustitución de un opioide por otro se realiza para aumentar la eficacia analgésica bien por resolución de los efectos secundarios del primer opioide o por una mejora de la analgesia tras la introducción de un nuevo analgésico (véase el capítulo 4.5 Cambio de opioides).⁴⁵

En la práctica clínica se contempla el cambio de opioide cuando el paciente no obtiene un adecuado alivio con el opioide prescrito. No se han definido criterios de cuándo ha de considerarse mala respuesta al opioide o qué se ha de considerar una situación de dolor de difícil control. El protocolo propuesto en este capítulo contempla el cambio de opioides cuando se alcanzan unas dosis moderadas-altas de opioides sin que haya un control satisfactorio del dolor, especialmente si se ha producido una escalada rápida de las dosis.

Referencias bibliográficas

1. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51:1070-1090.
2. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13: 58-68.
3. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:182-196
4. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv166-iv191.
5. Swarm RA, Paice JA, Anghelescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17:977-1007.
6. Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, Bhaskar A, O'Brien T, Mercadante S, et al. Standards for the management of cancer-related pain across Europe-A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *Eur J Pain.* 2019;23:660-668.
7. Chapman EJ, Edwards Z, Boland JW, Maddocks M, Fettes L, Malia C, et al. Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Palliat Med.* 2020;34:444-453.

8. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, et al. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliat Med.* 2017;31:26-34.
9. Haywood A, Good P, Khan S, Leupp A, Jenkins-Marsh S, Rickett K, et al. Corticosteroids for the management of cancer-related pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 24;(4):CD010756. doi: 10.1002/14651858.CD010756.
10. Roulet L, Rollason V, Desmeules J, Piguat V. Tapentadol Versus Tramadol: A Narrative and Comparative Review of Their Pharmacological, Efficacy and Safety Profiles in Adult Patients. *Drugs.* 2021;81:1257-1272.
11. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichetti D, Fanizza C, et al. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol.* 2016;34:436-442.
12. Corli O, Floriani I, Roberto A, Montanari M, Galli F, Greco MT, et al. On behalf of the CERP STUDY OF PAIN GROUP Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase 4 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol.* 2016;27:1107-1115.
13. Mercadante S, Bruera E. Methadone as a First-Line Opioid in Cancer Pain Management: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55:998-1003.
14. Mammana G, Bertolino M, Bruera E, Orellana F, Vega F, Peirano G, Bunge S, Armesto A, Dran G. First-line methadone for cancer pain: titration time analysis. *Support Care Cancer.* 2021;29:6335-6341.
15. Mercadante S, Adile C, Ferrera P, Pallotti MC, Ricci M, Bonanno G, Casuccio A. Methadone as First-line Opioid for the Management of Cancer Pain. *Oncologist.* 2022;27:323-327.
16. Owsiany MT, Hawley CE, Triantafylidis LK, Paik JM. Opioid Management in Older Adults with Chronic Kidney Disease: A Review. *Am J Med.* 2019;132:1386-1393.
17. Coluzzi F, Caputi FF, Billeci D, Pastore AL, Candeletti S, Rocco M, et al. Safe Use of Opioids in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis Patients: Tips and Tricks for Non-Pain Specialists. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:821-837.
18. Taveros MC, Chuang EJ. Pain management strategies for patients on methadone maintenance therapy: a systematic review of the literature. *BMJ Support Palliat Care.* 2017;7:383-389.
19. Bosilkovska M, Wander B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs.* 2012;72:1645-1669.
20. Prommer EE. Pharmacological Management of Cancer-Related Pain. *Cancer Control* 2015;22:412-425.
21. Dalal S, Tanco KC, Bruera E. State of art of managing pain in patients with cancer. *Cancer J.* 2013;19:379-389.
22. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:139-154.
23. Hui D, Park M, Shamieh O, Paiva CE, Perez-Cruz PE, Muckaden MA, Bruera E. Personalized symptom goals and response in patients with advanced cancer. *Cancer.* 2016;122:1774-1781.
24. Hui D, Bruera E. A Personalized Approach to Assessing and Managing Pain in Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:1640-1646.

4.3. ACTUACIÓN TERAPÉUTICA EN EL DOLOR NOCICEPTIVO

25. Shkodra M, Brunelli C, Zecca E, Infante G, Miceli R, Caputo M, et al. Cancer pain: Results of a prospective study on prognostic indicators of pain intensity including pain syndromes assessment. *Palliat Med.* 2022;36:1396-1407.
26. Yu Z, Wen L, Shen X, Zhang H. Effects of the OPRM1 A118G Polymorphism (rs1799971) on Opioid Analgesia in Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Pain.* 2019;35:77-86.
27. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110:888-896.
28. Smith DM, Figg WD. Evidence Regarding Pharmacogenetics in Pain Management and Cancer. *Oncologist.* 2023 Jan 30:oyac277. doi: 10.1093/oncolo/oyac277.
29. Mawatari H, Shinjo T, Morita T, Kohara H, Yomiya K. Revision of Pharmacological Treatment Recommendations for Cancer Pain: Clinical Guidelines from the Japanese Society of Palliative Medicine. *J Palliat Med.* 2022;25:1095-1114.
30. Zhou J, Wang Y, Jiang G. Oxycodone versus morphine for cancer pain titration: A systematic review and pharmaco-economic evaluation. *PLoS One.* 2020 Apr 17;15(4):e0231763. doi: 10.1371/journal.pone.0231763.
31. Pasternak GW. Preclinical pharmacology and opioid combinations. *Pain Med.* 2012;13 Suppl 1: S4-11.
32. Mercadante S. Opioid combination: rationale and possible clinical applications. *Ann Palliat Med* 2013;2:189-196.
33. Kim HJ, Kim YS, Park SH. Opioid rotation versus combination for cancer patients with chronic uncontrolled pain: a randomized study. *BMC Palliat Care.* 2015;41. doi: 10.1186/s12904-015-0038-7.
34. Fürst P. The Use of Low-Dose Methadone as Add-On to Ongoing Opioid Treatment in Palliative Cancer Care—An Underrated Treatment? *Life (Basel).* 2022 May 3;12(5):679. doi: 10.3390/life12050679.
35. Hanna V, Senderovich H. Methadone in Pain Management: A Systematic Review. *J Pain.* 2021;22:233-245.
36. McPherson ML, Walker KA, Davis MP, Bruera E, Reddy A, Paice J, et al. Safe and Appropriate Use of Methadone in Hospice and Palliative Care: Expert Consensus White Paper. *J Pain Symptom Manage.* 2019;57:635-645.
37. Fürst P, Lundström S, Strang P. Methadone in Swedish specialized palliative care—Is it the magic bullet in complex cancer-related pain? *PLoS One.* 2020 Apr 10;15(4):e0230845. doi: 10.1371/journal.pone.0230845.
38. Aman MM, Mahmoud A, Deer T, Sayed D, Hagedorn JM, Brogan SE, et al. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Best Practices and Guidelines for the Interventional Management of Cancer-Associated Pain. *J Pain Res.* 2021;14:2139-2164.
39. Mercadante S, Klepstad P, Kurita GP, Sjögren P, Giarratano A; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Sympathetic blocks for visceral cancer pain management: A systematic review and EAPC recommendations *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96:577-583.
40. Sindt JE, Brogan SE. Interventional Treatments of Cancer Pain. *Anesthesiology Clin.* 2016;34:317–339.
41. Zaj czkowska R, Kocot-K pska M, Leppert W, Wordliczek J. Bone Pain in Cancer Patients: Mechanisms and Current Treatment. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 30;20(23):6047. doi: 10.3390/ijms20236047.

42. Nguyen QN, Chun SG, Chow E, Komaki R, Liao Z, Zacharia R, et al. Single-Fraction Stereotactic vs Conventional Multifraction Radiotherapy for Pain Relief in Patients With Predominantly Nonspine Bone Metastases: A Randomized Phase 2 Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5:872-878.
43. Davies MP; Fingas S; Chantry, A. Mechanisms and treatment of bone pain in multiple myeloma. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care.* 2019;13: 408-416.
44. Porta-Sales J Garzón-Rodríguez C, Llorens-Torromé S, Brunelli C, Pigni A, Caraceni A. Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project. *Palliat Med.* 2017;31:5-25.
45. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;99:241-248.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Consideraciones	Actuación terapéutica
Dolor nociceptivo leve	Sin tratamiento previo	<ul style="list-style-type: none"> • Prescribir analgésicos. Seleccionar entre AINE, tramadol, tapentadol u opioides del tercer escalón en dosis bajas
	Con tratamiento previo	<ul style="list-style-type: none"> • Prescribir analgésicos de mayor eficacia según escalera de la OMS. • Considerar la utilización de opioides del tercer escalón
Dolor nociceptivo moderado	Sin tratamiento previo	<ul style="list-style-type: none"> • Prescribir analgésicos. Seleccionar entre tramadol, tapentadol en personas mayores de 80 años u opioides del tercer escalón en dosis bajas en todos los pacientes
	Con tratamiento previo	<ul style="list-style-type: none"> • Prescribir analgésicos de mayor eficacia según escalera de la OMS. • Incrementar un 50% la dosis diaria del tratamiento opioide previo
Dolor nociceptivo intenso	Independientemente del tratamiento previo	<ul style="list-style-type: none"> • Prescribir analgesia parenteral, ajustar la dosis hasta lograr el alivio completo o el máximo alivio deseado por el paciente
Dolor de moderado a intenso	Sin alivio adecuado pese al incremento de dosis de opioides del tercer escalón	<p>Considerar tratamiento invasivo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seleccionar entre: <ul style="list-style-type: none"> • Cambio de opioide. Considerar cambio a metadona • Asociar metadona en dosis bajas
Aparición de efectos secundarios a opioides	Independientemente de situación de dolor, presencia de neurotoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio de opioide. Considerar cambio a metadona
Dolor nociceptivo	Presencia de insuficiencia renal, FG <30 mL/min	<ul style="list-style-type: none"> • Prescribir uno de los siguientes analgésicos: fentanilo, buprenorfina, metadona
Dolor nociceptivo	Tratamiento con diálisis	<ul style="list-style-type: none"> • Prescribir fentanilo como analgésico

SITUACIONES CLÍNICAS

4.3.0 Aspectos generales del tratamiento del dolor

- Prescribir el analgésico con una posología regular. No prescribir el tratamiento analgésico para uso solo “a demanda” si hay dolor.
- Reevaluar la eficacia del tratamiento: a) a las 48 horas con las formulaciones orales de liberación sostenida; en el caso de la oxycodona a las 24 horas; b) a las 72 horas con las formulaciones transdérmicas; c) a las 4-6 horas con la administración intravenosa o subcutánea.
- Prescribir dosis extras de analgésicos, además de las pautadas regularmente, para utilizar en los episodios de dolor no controlado, dolor irruptivo o incidental (véase el capítulo 4.2. Dolor irruptivo).
- Asociar laxantes al iniciar el tratamiento opioide para evitar el estreñimiento. Considerar el uso de la oxycodona–naloxona o la asociación de un antagonista periférico de los receptores mu (PAMORA) al tratamiento opioide si el estreñimiento es un efecto secundario de difícil resolución (ausencia de respuesta a laxantes o intolerancia a estos).
- Al iniciar el tratamiento con opioides considerar asociar un antiemético durante las primeras 72 horas (especialmente indicado en personas a partir de los 75 años para evitar la aparición de vómitos por opiáceos). Elegir uno de los siguientes:
 - Metoclopramida 10-20 mg/6-8 h vo/sc/iv.
 - Domperidona 10 mg/8 h vo.
 - Haloperidol 2-3 mg/24 h vo/sc/iv.
 - Levomepromacina / clorpromacina vo 3-5 mg/24 h.
- El tratamiento de los dolores intensos debería efectuarse con analgésicos administrados por vía parenteral, intravenosa o subcutánea, para favorecer un ajuste de las dosis y un alivio del dolor en el menor tiempo posible.
- El fentanilo y el alfentanilo son los analgésicos de elección en caso de insuficiencia renal. La metadona y la buprenorfina pueden ser una alternativa. En insuficiencia renal de leve a moderada puede considerarse la hidromorfona si no hay disponibilidad de los anteriores.
- Selección del fentanilo como analgésico en pacientes con insuficiencia renal y tratamiento sustitutivo con diálisis.
- En pacientes en tratamiento con IRSS o IRSN, evitar en lo posible, o usar con precaución, el tramadol, el tapentadol, la oxycodona y el fentanilo. Hay riesgo de interacciones y de desarrollo de síndrome serotoninérgico.

- Tener en cuenta al prescribir metadona el riesgo de interacciones con fármacos metabolizados por CYP 1A2, 3A4, 1A2, con riesgo de efectos secundarios y/o alteración del segmento QT con riesgo de aparición de arritmias cardíacas.
- Los sistemas transdérmicos (“parches”) de fentanilo o buprenorfina no deberían cortarse por lo difícil que resulta obtener dosis exactas, salvo que estén específicamente marcados al respecto.

4.3.1 **Paciente con dolor leve continuo, o varias crisis de dolor leve (intensidad igual o inferior a 3/10, o considerado leve por el paciente, sin alteración del descanso nocturno) sin analgésicos pautados**

Seleccionar entre:

- Tratamiento con un AINE por vía oral administrado de forma regular. Asociar inhibidores de la bomba de protones si hay antecedentes de úlcera gastroduodenal, hemorragia digestiva, cáncer gástrico, o el paciente es mayor de 65 años. No utilizar los AINE en caso de insuficiencia renal o tratamiento con esteroides.
 - Uso de dosis extras de los analgésicos para el alivio de las crisis de dolor sin superar la dosis máxima del AINE. Si se supera la dosis máxima de este, plantearse establecer el tratamiento basal con opioides.
- Tratamiento con tramadol por vía oral, de liberación rápida o retardada, administrado de forma regular.
 - Uso de dosis extras de tramadol de liberación rápida para el alivio de las crisis de dolor sin superar la dosis máxima. Si se supera esta, plantearse establecer el tratamiento basal con opioides.
- Tratamiento con tapentadol por vía oral administrado de forma regular.
 - Uso de dosis extras de tramadol de liberación rápida para el alivio de las crisis de dolor sin superar la dosis máxima.
- Tratamiento con dosis bajas de opioides del tercer escalón administrados de forma regular. Seleccionar entre:
 - Morfina de liberación sostenida 10-15 mg/12 h.
 - Oxidona de liberación sostenida 5-10 mg/12 h u oxidona-naloxona en igual dosis de oxidona.
 - Fentanilo transdérmico 12,5 µg/h cada 72 horas.
 - Buprenorfina 18,5 µg/h cada 72-96 horas.
 - Hidromorfona de liberación sostenida 4 mg/24 h.
 - Metadona 1-1,5 mg/8 h.

Utilizar la menor dosis descrita en personas de 80 o más años o especialmente debilitadas.

Uso de dosis extras de morfina, 2,5 mg, u oxicodona, 2,5 mg, de liberación rápida vo para el alivio de las crisis de dolor sin superar la dosis máxima. No se recomienda el uso de dosis extra de metadona ni de fentanilo de liberación/acción rápida.

4.3.2 Paciente con dolor leve continuo, o varias crisis de dolor leve, que no responde a AINE, tramadol o tapentadol. Paciente con dolor moderado o varias crisis de dolor moderado, (intensidad 4-6/10, o considerado moderado por el paciente) sin tratamiento analgésico previo

- Inicio del tratamiento con opioides. Seleccionar entre:
 - Morfina de liberación sostenida 10-30 mg/12 h.
 - Oxicodona de liberación sostenida 5-20 mg/12 h u oxicodona-naloxona en igual dosis de oxicodona.
 - Fentanilo transdérmico 12,5-25 µg/h cada 72 horas.
 - Buprenorfina 18,5-35 µg/h cada 72-96 horas.
 - Hidromorfona de liberación sostenida 4-8 mg/24 h.
 - Tapentadol 50-100 mg /12 h.
 - Metadona 1,5-2 mg/8 h.

Utilizar la menor dosis descrita en personas de 80 o más años o especialmente debilitadas. La metadona no debe ser el opioide de primera línea en personas con edad igual o superior a 80 años.

- Uso de dosis extras de los analgésicos para el alivio de las crisis de dolor (véase el capítulo 4.2 sobre dolor irruptivo):
 - Morfina u oxicodona de liberación rápida, preferentemente durante la fase de ajuste de la dosis basal de opioide, y paso posterior a fentanilo transmucosa para el tratamiento específico del dolor irruptivo.
 - Fentanilo transmucosa, de uso cuidadoso y con seguimiento clínico estricto. No todos los autores recomiendan el uso del citrato de fentanilo transmucosa durante el período de ajuste de las dosis de opioides o cuando el paciente consume menos de 60 mg/día de morfina oral u otro opioide en dosis equivalente. Este uso no está recogido en la ficha técnica.

4.3.3 Paciente con dolor continuo intenso, o varias crisis de dolor intenso o intensidad $\geq 7/10$ sin tratamiento analgésico previo

- Iniciar tratamiento analgésico parenteral continuo (e/ sc).
 - Personas menores de 75 años:
 - Cloruro mórfico 30 mg/24 h.
 - Oxiconona parenteral 15-20 mg/24 h.
 - Fentanilo parenteral 0,6 mg/24 h.
 - A partir de los 75 años o personas especialmente debilitadas:
 - Cloruro mórfico 15 mg/24 h (10 mg/24 h en pacientes de edad igual o superior a 85 años).
 - Oxiconona parenteral 10 mg/24h (5-7,5 mg/24 h en pacientes de edad igual o superior a 85 años).
 - Fentanilo parenteral 0,3 mg/24 h.

Seleccionar el fentanilo en caso de insuficiencia renal o si se prevé tratamiento posterior con fentanilo transdérmico.

Considerar el alivio inicial de la situación de dolor hasta que el tratamiento haga efecto con el uso de uno de los siguientes analgésicos por vía parenteral (sc, iv): cloruro mórfico 2,5-5 mg/10-15 min; oxiconona 2,5-5 mg/10-15 min; fentanilo 30-50 mg/10-15 min.

- Si persiste el dolor:
 - Incrementar la dosis pautada: 1) 30% si el dolor es leve, 2) 50% si el dolor es moderado, 3) 50-100% si el dolor es intenso, cada 6-12-24 h hasta lograr el control del dolor.
 - Ajustar las dosis de rescate del opioide parenteral según la dosis diaria de opioides.
- A las 24 horas de estar controlado el dolor, plantearse sustituir el tratamiento parenteral por oral de liberación sostenida o transdérmico, según proceda. Uso de dosis extras de los analgésicos para el alivio de las crisis de dolor según se describe en el capítulo 4.2 sobre dolor irruptivo.

4.3.4 **Paciente en el que persiste el dolor continuo, o varias crisis de dolor, con tratamiento opioide oral previo**

- Persistencia de un dolor leve-moderado (con/sin consumo de 1-3 dosis extra de analgésicos al día):
 - Incrementar las dosis previas diarias de opioides orales o transdérmicos: 30% si el dolor es leve y 50 % si es moderado.
 - Uso de dosis extras de los analgésicos para el alivio de las crisis de dolor (véase el capítulo 4.2 sobre dolor irruptivo).
- Persistencia de un dolor intenso, puntuación 7-10/10, y/o consumo de 4 o más dosis extras de opioides:
 - Determinación de las necesidades analgésicas por vía subcutánea o intravenosa (aplicar las directrices del capítulo 4.5 sobre conversión de dosis de los opioides): 1) morfina y oxycodona de vo a sc = 2:1, y de vo a iv = 3-2:1); 2) fentanilo transdérmico a sc/iv = 1:1. La dosis parenteral a utilizar es:
 - La dosis diaria previa más un incremento del 30% en situaciones claras de dolor no controlado más ausencia de alteraciones emocionales/cognitivas que interfieran en la expresión del dolor, o no uso excesivo de opioides como compensación de alcoholismo o drogadicción.
 - la dosis diaria previa, sin incrementar la dosis, cuando hay sospecha de interferencias, emocionales o cognitiva.
 - Incrementar a las 12-24 horas un 30-50% la dosis inicial establecida según la evolución clínica e intensidad del dolor más el uso de dosis de rescate.
 - A las 36-48 horas de estar controlado el dolor, sustituir el tratamiento parenteral por tratamiento oral de liberación sostenida o transdérmico si procede, más el uso de dosis extras de los analgésicos para el alivio de las crisis de dolor (véase el capítulo 4.2 sobre dolor irruptivo).

4.3.5 **Paciente en el que persiste un dolor de moderado a intenso continuo, o varias crisis de dolor moderado-intenso, o intensidad 5-10/10 y /o consumo de 3 o más dosis extras de opioides no controlado tras una de las siguientes situaciones:**

- Un incremento lento, en un tiempo superior a 2 semanas, del opioide hasta una dosis de: morfina oral ≥ 400 mg/24 h; fentanilo transdérmico ≥ 200 μ g/24 h; oxycodona ≥ 200 mg/24 h (o sus equivalentes parenterales).

4.3. ACTUACIÓN TERAPÉUTICA EN EL DOLOR NOCICEPTIVO

- Un incremento rápido de opioides (en 15 días o menos) hasta una dosis de: morfina oral ≥ 300 mg/24 h; fentanilo transdérmico ≥ 175 μ g /24 h; hidromorfona 60 mg/24 h; oxicodona 140 mg/24h (o sus equivalentes parenterales).

En estas circunstancias procede:

- Verificar el cumplimiento terapéutico.
- Descartar la interferencia en la expresión del dolor de psicopatología, delirium o compensación química (con el opioide de rescate) de situaciones de alcoholismo, drogadicción o alteración emocional.
En situaciones dudosas tomar en consideración iniciar tratamiento con neurolépticos (olanzapina 5-10 mg/día, quetiapina 50-75 mg/día, clorpromacina 25-75 mg/día, o levomepromacina 25-75 mg/día) con cambio a antidepresivos si procede tras mejoría del control del dolor. Una alternativa a los neurolépticos sería el uso de benzodiacepinas o gabapentinoides (por su efecto ansiolítico) y, si no se objetiva una respuesta adecuada, utilizar los neurolépticos.
- Si el pronóstico vital estimado es superior a una semana, instaurar el tratamiento como sigue:
 - Radioterapia si hay dolor óseo y técnicas invasivas (neurólisis) para control del dolor, se hayan utilizado o no previamente (véase el capítulo 4.1).
 - Seleccionar una de las siguientes opciones analgésicas farmacológicas:
 - Sustituir el opioide por metadona (véase el capítulo 4.5 sobre cambio de opioides).
 - Si hay dolor neuropático, asociar un coanalgésico (véase el capítulo 4.4 sobre dolor neuropático).
 - Asociar 2 mg de metadona vo cada 8 horas.
 - Considerar el uso de ketamina, 150-300-500 mg/díaver más abajo, si no hay respuesta a procedimientos analgésicos invasivos (bloqueos anestésicos o líticos del sistema nervioso central o periférico) o no se tiene acceso a ello, o no hay respuesta a dosis crecientes de metadona iguales o superiores a 75 mg/día.
- Si el pronóstico vital estimado es inferior a 7 días:
 - Aumentar un 50% la dosis diaria del opioide parenteral.
 - Asociar ketamina cuando la dosis de opioide sea igual o superior a 300 mg/día de morfina o su equivalente en otro opioide. Ketamina: 150 mg/24 h en perfusión iv o sc continua. Aumentar según la tolerancia al fármaco y el control del dolor cada 24 horas a 300 mg/día y después a 500 mg/día (véase el capítulo 4.6 sobre uso de la ketamina como analgésico).

4.3.6 Paciente con dolor, con o sin tratamiento analgésico, secundario a metástasis óseas

- Considerar:
 - Tratamiento radioterápico antiálgico, o reirradiación si procede.
 - Vertebroplastia o kifoplastia si hay metástasis vertebrales.
 - Radionúclidos (samario¹⁵³, estroncio⁸⁹ o radio²²³) si PaP Score A y/o PPI \leq (supervivencia estimada superior, al menos, a 45 días), y el paciente presenta dolor en distintos segmentos corporales secundario a metástasis óseas generalizadas. A partir de la semana de la administración de los radionúclidos, considerar la posibilidad de disminuir las dosis del analgésico. Los radionúclidos están contraindicados si existe infiltración neoplásica medular o aplasia medular. Debe suspenderse los bifosfonatos o el denosumab antes de la administración de los radionúclidos.
 - Neurólisis en dolores localizados/segmentarios sin respuesta a otros tratamientos (véase el capítulo 4.1).
- Iniciar tratamiento con dexametasona 12 mg/día. Ajustar en 5-7 días hasta la mínima dosis eficaz. El uso de un AINE es una alternativa si no está contraindicado. Suspender la dexametasona o el AINE si el dolor pasa a ser leve o está controlado.
- Instaurar, u optimizar el tratamiento analgésico opioide según la intensidad del dolor, siguiendo las directrices establecidas en las situaciones clínicas previas. Uso de dosis extras de los analgésicos para el alivio de las crisis de dolor (véase el capítulo 4.2 sobre dolor irruptivo).
- Continuar con el tratamiento previo de bifosfonatos/denosumab cada 28 días si no está contraindicado. No iniciar este tratamiento si los pacientes no lo recibían previamente. Estos tratamientos deben suspenderse antes del uso de los radionúclidos.

4.3.7 Paciente con otros cuadros clínicos de dolor, con/sin tratamiento analgésico

- Dolor secundario a afectación hepática:
 - Iniciar tratamiento con dexametasona 12 mg/día. Ajustar hasta conseguir la dosis mínima eficaz. Suspender cuando el dolor sea leve o esté controlado.
 - Instaurar u optimizar el tratamiento analgésico según la intensidad del dolor, siguiendo las directrices establecidas en las situaciones clínicas previas. Uso de dosis extras de los analgésicos para el alivio de las crisis de dolor.
- Dolor rectal/vesical con tenesmo:
 - Iniciar, optimizar, el tratamiento analgésico según las directrices aconsejadas para el tratamiento del dolor neuropático: opioides más coanalgésicos.

- Considerar la aplicación de técnicas invasivas (neurólisis del plexo hipogástrico).

4.3.8 Paciente con dolor controlado que presenta náuseas persistentes y vómitos tras el inicio del tratamiento opioide

Corregir causas metabólicas (trastornos de la función renal, del calcio o de la glucemia), infecciosas, o farmacológicas no opiáceas (AINE, digoxina u otros fármacos potencialmente eméticos) como causa o factores precipitantes.

- Aplicar el tratamiento antiemético durante 5-7 días descrito en la situación clínica 4.3.0.
- Si no hay respuesta tras el tratamiento antiemético, cambiar de opioide.

4.3.9 Paciente con dolor aliviado, o en el que persiste el dolor, y que presenta efectos secundarios indicativos de neurotoxicidad por el tratamiento opioide

- Delirium + alucinaciones + mioclonías:
 - Hidratación, especialmente si había un tratamiento previo con morfina, oxicodona o hidromorfona (1.000-1.500 cc/24 h de suero fisiológico durante 3-4 días), más tratamiento específico para el control de los efectos secundarios (neurolepticos para el delirium; véase el capítulo 7.1).
 - Realizar la sustitución de opioides según las dosis previas y la disponibilidad de la vía oral. Considerar el cambio a metadona si ya se ha realizado un cambio previo de opioide sin respuesta, o el paciente recibe dosis altas de morfina, oxicodona o fentanilo. Aplicar la conversión respecto a la última dosis de opioide que recibía el paciente.
- Alucinaciones o mioclonías:
 - Realizar sustitución de opioides según las dosis previas y la disponibilidad de la vía oral. Considerar la sustitución a metadona si ya se ha realizado un cambio previo de opioide sin respuesta, o el paciente está recibiendo dosis altas de morfina, oxicodona o fentanilo. Aplicar la conversión respecto a la última dosis de opioide que recibía el paciente.
- Somnolencia:
 - Descartar posibles causas de somnolencia: a) uso de dosis excesivas de opioides, b) uso de medicación con efecto sedante, c) alteraciones metabólicas, d) complicaciones neurológicas.
 - Bajar la dosis del opioide hasta la mínima eficaz. Si persiste la somnolencia, proceder al cambio del opioide.

Capítulo 4.4

ACTUACIÓN TERAPÉUTICA EN EL DOLOR NEUROPÁTICO

Miguel Angel Benítez-Rosario

INTRODUCCIÓN	111
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	118
SITUACIONES CLÍNICAS	119
4.4.0 Conducta terapéutica general ante un paciente con dolor neuropático	119
4.4.1 Pacientes con dolor neuropático sin tratamiento opiáceo previo. Tratamiento farmacológico	120
4.4.2 Pacientes con dolor neuropático con tratamiento opiáceo previo. Conducta terapéutica	120
4.4.3 Selección del coanalgésico en pacientes con dolor neuropático sin adecuado control con dosis moderadas de opioides, con pronóstico vital estimado superior a 3-4 semanas (PaP Score A o B y/o PPI ≤ 6 pts)	121
4.4.4 Pacientes con dolor neuropático sin adecuado control con opioides y dosis máximas de un único coanalgésico, con pronóstico vital estimado superior a 3-4 semanas (PaP Score A o B y/o PPI ≤ 6 pts)	122
4.4.5 Paciente con dolor neuropático y expectativas vitales estimadas inferiores a 3 semanas (PaP Score C y/o PPI > 6 pts)	123
4.4.6 Paciente con dolor neuropático secundario a neuropatía por quimioterapia	123
4.4.7 Paciente con dolor neuropático localizado (intercostal, meralgia parestésica, entre otros)	124

INTRODUCCIÓN

Concepto

El dolor neuropático es producto de una lesión del sistema nervioso central y/o periférico.¹⁻⁴ Es relativamente frecuente en los pacientes con cáncer en fase terminal, secundario a los tratamientos, y/o a la invasión o compresión tumoral de la médula espinal, los plexos nerviosos o los nervios periféricos.^{2,3,5,6} Los datos de su prevalencia en pacientes oncológicos varían entre un 25 y un 40%,^{3,5,7} según el algoritmo diagnóstico utilizado. Está presente especialmente en pacientes afectados por tumores de la cabeza-cuello, cintura escapular, páncreas, pelvis, y en caso de metástasis en los cuerpos vertebrales con afectación medular o radicular.^{5,6}

El dolor neuropático puede ser el único síntoma de la lesión del sistema nervioso o estar presente junto con una disminución de la fuerza muscular y alteraciones de la sensibilidad.^{1,4,6,8-10} Dentro de esta última, se encuentran: a) síntomas positivos como la hiperalgesia (respuesta dolorosa anómala a un estímulo normal), la alodinia (sensación desagradable-dolorosa diferente a la que genera el estímulo), y la disestesia (cambio de la percepción del estímulo); y b) síntomas negativos como la hipoanestesia, que es el descenso de la sensibilidad. Las alteraciones descritas se presentan en el área del tracto nervioso lesionado.^{1,4}

El dolor neuropático presenta un ritmo circadiano, de forma que el paciente puede percibir más dolor por la tarde-noche.¹¹

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la presencia de síntomas sugestivos de lesión nerviosa, como un dolor tipo quemante, lancinante, urente, como pinchazos, o calambres, que puede ir acompañado de otros síntomas neurológicos. En relación con la posibilidad diagnóstica se ha propuesto que el dolor neuropático sea clasificado como posible, probable o definido, en relación a la presencia de una historia de dolor sugerente, con una distribución anatómica de los síntomas compatibles, la presencia de otros síntomas/signos neurológicos, y la respuesta a test de estimulación, respectivamente.^{1,2,5,6,8-10} Se han diseñado varios cuestionarios para ayudar al diagnóstico clínico; los que se usan con mayor frecuencia son el Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), el Douleur Neuropathique en 4 (DN4) o el painDETECT (PDQ).^{6,9} De ellos, está validado en castellano el DN4.¹²

En los pacientes con cáncer, el dolor neuropático suele ir acompañado de dolores viscerales y o somáticos.^{2,3,5,8}

Tratamiento

El tratamiento del dolor neuropático contempla diferentes tipos de intervenciones según las características del dolor: a) radioterapia para reducir el tumor, y por tanto del efecto masa que comprime el sistema nervioso, b) neurólisis y neuroestimulación, c) tratamiento farmacológico.^{6,8,10}

La neuroestimulación medular puede ser eficaz en determinados dolores neuropáticos crónicos, pero no se dispone de muchos datos en pacientes con cáncer.¹³ La neuroestimulación magnética craneal es un método no invasivo cuyo uso reiterado ha aliviado dolores neuropáticos de diferente origen,^{8,14} pero su uso no se ha extendido a pacientes con dolor neuropático relacionado con el cáncer. No todos los recursos asistenciales de cuidados paliativos tienen accesibilidad a la técnica. En el caso de que se dispusiese de ella, podría proponerse su uso en pacientes con dolor neuropático de difícil alivio con fármacos. La neurólisis química o por radiofrecuencia del tracto nervioso afectado es una opción terapéutica en dolores con mala respuesta a los fármacos;¹⁵ su principal limitación es la accesibilidad al procedimiento por parte de los equipos de cuidados paliativos.

El **tratamiento farmacológico** se instaura en relación con la eficacia de los fármacos en pacientes con dolor neuropático de origen no neoplásico, pues son escasos los datos disponibles en pacientes con cáncer avanzado.^{6,8,16-18}

Los **opioides** son eficaces en el dolor neuropático.^{6,8,16,19} Se considera que son una alternativa de segunda o tercera línea en los dolores neuropáticos de origen benigno,^{12,16,19} pero son los analgésicos de elección en pacientes con dolores neuropáticos relacionados con el cáncer.^{6,8,10,20} No existen datos que muestren que unos opioides sean más efectivos que otros en el control del dolor neuropático.^{19,20} Algunos estudios han puesto de manifiesto que la metadona pudiera tener una eficacia mayor que otros opioides en el dolor neuropático,²¹⁻²⁴ pero no hay datos concluyentes que sustenten la recomendación de usarla como opioide de elección.

En el grupo de los **coanalgésicos** se incluyen fármacos que, sin ser analgésicos en sentido estricto, son eficaces en el control del dolor neuropático y de otros dolores crónicos.^{6,8,14,16} Una característica común a los coanalgésicos es la latencia en manifestar su efecto, por lo que se recomienda esperar 7-10 días antes de considerar necesario incrementar las dosis, aunque pueden tardar hasta 21 días en mostrar su máximo efecto. Los **coanalgésicos** de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático son los gabapentinoides, los antidepresivos inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina y venlafaxina) y los antidepresivos tricíclicos.^{6,8,14,16} Alternativas de segunda línea, con una menor y errática eficacia analgésica, por lo que su uso en cuidados paliativos no suele contemplarse, son los anticonvulsivos, como el valproato, la oxcarbama-

cepinga, la lamotrigina y el topiramato; el citalopram dentro de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y los anestésicos locales como la lidocaína y la mexiletina.^{6,8,16-18} Los esteroides están especialmente indicados en espera de la radioterapia o en tratamientos de corta duración si aquella no se va a administrar.²⁰

La gabapentina y la pregabalina son analgésicos eficaces en el dolor neuropático, pero se desconoce si son del todo equivalentes. Así, algunos datos indican que la pregabalina puede ser eficaz en pacientes que no han respondido a la gabapentina o que no la toleran,²⁵ y hay datos contradictorios respecto a que la pregabalina sea mejor tolerada que la gabapentina, aunque ello depende de las dosis que se usen.^{26,27} La pregabalina y la gabapentina no son eficaces en todos los tipos de dolor neuropático,^{28,29} por lo que es plausible que tampoco presenten actividad analgésica en todos los dolores neuropáticos por cáncer. Datos recientes que reflejan un menor beneficio de la pregabalina que los antidepresivos, en diferentes polineuropatías no diabéticas, han motivado que algunos autores no la contemplen como fármaco de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático, sin extender esta consideración al caso de la gabapentina.^{12,30} No obstante, hasta que se disponga de más información, el protocolo considera a los dos gabapentinoides con eficacias analgésicas similares, que las dosis que muestran mayor eficacia son iguales o mayores a 300 mg/día de pregabalina y dosis iguales o superiores a 1.200 mg/día de gabapentina. La gabapentina y la pregabalina entrañan un riesgo de abuso y un riesgo potencial de alteración respiratoria en pacientes que toman dosis elevadas y opioides, aunque no están adecuadamente tipificados estos aspectos.^{31,32} No se dispone de información que aconseje restringir su uso en los pacientes de cuidados paliativos.

Dentro de los antidepresivos, los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y adrenalina, principalmente la duloxetina, han mostrado una eficacia analgésica adecuada, con buena tolerancia, por lo que^{6,8,32} se la prefiere a los antidepresivos tricíclicos. Dentro de los antidepresivos tricíclicos la nortriptilina es de elección porque presenta menos efectos secundarios que la amitriptilina a pesar de que su uso es más amplio. Datos recientes indican, en un amplio grupo de polineuropatías no relacionadas con el cáncer, que la nortriptilina y la duloxetina son una mejor alternativa analgésica que la pregabalina.³³

La eficacia analgésica en el dolor neuropático de la asociación de opioides con coanalgésicos es cuestionada, con recomendaciones diferentes respecto a su uso según los autores y guías clínicas.^{6,8,10,20,36,37,38} No obstante, es una pauta descrita en el protocolo, dado que los opioides pueden ser analgésicos eficaces en el dolor neuropático y que los pacientes con cáncer avanzado suelen presentar varios síndromes dolorosos que pueden aliviarse con los opioides. El beneficio terapéutico de la asociación de dos coanalgésicos es controvertido.^{34,35,36}

No existe evidencia de cuál es el mejor esquema terapéutico para el alivio del dolor neuropático. Las opciones son: a) iniciar el tratamiento con opioides e

incrementar su dosis hasta el control del dolor o hasta que aparezcan efectos secundarios; b) iniciar el tratamiento opioide junto con un coanalgésico con el fin de utilizar dosis menores del primero; c) iniciar el tratamiento con opioides y asociar un coanalgésico cuando no se controle el dolor con dosis moderadas de opioides (las dosis que marcan la necesidad de asociar un coanalgésico no están definidas). En cualquier caso, ha de considerarse que el dolor neuropático es de difícil control y que puede requerir varios cambios terapéuticos para conseguir el mejor alivio posible, entre los que debería contemplarse la asociación de dos coanalgésicos con los opioides.³⁶

Una situación especial es el dolor por neuropatía secundaria a quimioterapia. No existen datos que avalen el uso de un tratamiento específico como preventivo. El único fármaco que ha mostrado eficacia analgésica en esta situación clínica es la duloxetina.³⁹ Una alternativa puede ser el parche de alta concentración de capsaicina.⁴⁰

En situaciones de dolores neuropáticos localizados, como el intercostal, puede ensayarse antes de los analgésicos sistémicos la lidocaína tópica^{41,42} o la capsaicina tópica. La primera es de un uso clínico mucho más sencillo que la capsaicina tópica a altas concentraciones.

No hay datos que apoyen el uso del cannabis y sus derivados como analgésicos eficaces en el alivio del dolor en los pacientes con cáncer avanzado.^{43,44}

En pacientes con expectativas de vida cortas y con dosis altas de opioides puede considerarse el uso de la ketamina como un coanalgésico que podría ayudar al control del dolor,²⁰ aunque su eficacia analgésica es cuestionada (véase capítulo 4.6).

Referencias bibliográficas

1. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-606.
2. Boland EG, Mulvey MR, Bennett MI. Classification of neuropathic pain in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2015;9(2):112-5.
3. Oosterling A, te Boveldt N, Verhagen C, van der Graaf WT, Van Ham M, Van der Drift M, et al. Neuropathic Pain Components in Patients with Cancer: Prevalence, Treatment, and Interference with Daily Activities. *Pain Pract*. 2016;16(4):413-21.
4. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al; Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-59.
5. Shkodra M, Brunelli C, Zecca E, Formaglio F, Bracchi P, Lo Dico S, et al. Neuropathic pain: clinical classification and assessment in patients with pain due to cancer. *Pain*. 2021;162(3):866-874.

4.4 ACTUACIÓN TERAPÉUTICA EN EL DOLOR NEUROPÁTICO

6. Edwards HL, Mulvey MR, Bennett MI. Cancer-Related Neuropathic Pain. *Cancers* (Basel). 2019 Mar 16;11(3):373. doi: 10.3390/cancers11030373.
7. Lu F, Song L, Xie T, Tian J, Fan Y, Liu H. Current Status of Malignant Neuropathic Pain in Chinese Patients with Cancer: Report of a Hospital-based Investigation of Prevalence, Etiology, Assessment, and Treatment. *Pain Pract*. 2017;17(1):88-98.
8. Davis MP. Cancer-Related Neuropathic Pain: Review and Selective Topics. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(3):417-431.
9. Mulvey MR, Boland EG, Bouhassira D, Freynhagen R, Hardy J, Hjermstad MJ, Mercadante S, Pérez C, Bennett MI. Neuropathic pain in cancer: systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles. *Br J Anaesth*. 2017;119(4):765-774.
10. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv166-iv191.
11. Burish MJ, Chen Z, Yoo SH. Emerging relevance of circadian rhythms in headaches and neuropathic pain. *Acta Physiol (Oxf)*. 2019 Jan;225(1):e13161. doi: 10.1111/apha.13161.
12. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, Rejas J. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007;5:66-76.
13. Attal N, Bouhassira D. Advances in the treatment of neuropathic pain. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(5):631-637.
14. Yang S, Chang MC. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Pain Management: A Systematic Narrative Review. *Front. Neurol*. 2020;11:114. doi: 10.3389/fneur.2020.00114.
15. Aman MM, Mahmoud A, Deer T, Sayed D, Hagedorn JM, Brogan SE, et al. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPEN) Best Practices and Guidelines for the Interventional Management of Cancer-Associated Pain. *J Pain Res*. 2021;14:2139-2164.
16. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-173.
17. Afsharimani B, Kindl K, Good P, Hardy J. Pharmacological options for the management of refractory cancer pain-what is the evidence? *Support Care Cancer*. 2015;23(5):1473-1481.
18. van den Beuken-van Everdingen MH, de Graeff A, Jongen JL, Dijkstra D, Mostovaya I, Vissers KC; national guideline working group "Diagnosis treatment of cancer pain". Pharmacological Treatment of Pain in Cancer Patients: The Role of Adjuvant Analgesics, a Systematic Review. *Pain Pract*. 2017;17(3):409-419.
19. Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, Häuser W. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Eur J Pain*. 2020;24(1):3-18.
20. Mawatari H, Shinjo T, Morita T, Kohara H, Yomiya K. Revision of Pharmacological Treatment Recommendations for Cancer Pain: Clinical Guidelines from the Japanese Society of Palliative Medicine. *J Palliat Med*. 2022 Mar 30. doi: 10.1089/jpm.2021.0438.

21. Sugiyama Y, Sakamoto N, Ohsawa M, Onizuka M, Ishida K, Murata Y, et al. A Retrospective Study on the Effectiveness of Switching to Oral Methadone for Relieving Severe Cancer-Related Neuropathic Pain and Limiting Adjuvant Analgesic Use in Japan. *J Palliat Med.* 2016;19(10):1051-1059.
22. Courtemanche F, Dao D, Gagne F, Tremblay L, Neron E. Methadone as a Coanalgesic for Palliative Care Cancer Patients *J Palliat Med.* 2016;19(9):972-978.
23. Haumann J, Geurts JW, van Kuijk SMJ, Kremer B, Joosten EA, van den Beuken-van Everdingen MHJ. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer*. 2016;65:121-129.
24. Sugiyama Y, Sakamoto N, Ohsawa M, Onizuka M, Ishida K, Murata M, et al. A retrospective study on the effectiveness of switching to oral methadone for relieving severe cancer-related neuropathic pain and limiting adjuvant analgesic use in Japan. *J Palliat Med.* 2016;19(10):1051-1059.
25. Markman JD, Jensen TS, Semel D, Li C, Parsons B, Behar R, Sadosky AB. Effects of Pregabalin in Patients with Neuropathic Pain Previously Treated with Gabapentin: A Pooled Analysis of Parallel-Group, Randomized, Placebo-controlled Clinical Trials. *Pain Pract.* 2017 Jul;17(6):718-728.
26. Clark K, Quinn SJ, Doogue M, Sanderson C, Lovell M, Currow DC. Routine prescribing of gabapentin or pregabalin in supportive and palliative care: what are the comparative performances of the medications in a palliative care population? *Support Care Cancer.* 2015;23(9):2517-2520.
27. Mathieson S, Lin CC, Underwood M, Eldabe S. Pregabalin and gabapentin for pain. *BMJ.* 2020 Apr 28;369:m1315. doi: 10.1136/bmj.m1315.
28. McAnally H, Bonnet U, Kaye AD. Gabapentinoid Benefit and Risk Stratification: Mechanisms Over Myth. *Pain Ther.* 2020;9(2):441-452.
29. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 23;1(1):CD007076. doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub3.
30. Moisset X, Bouhassira D, Attal N. French guidelines for neuropathic pain: An update and commentary. *Revue Neurologique.* 2021; 177 (7):834-837.
31. Peckham AM, Covvey JR, Evoy KE. Letter to the Editor: Comment on "Gabapentinoid Benefit and Risk Stratification: Mechanisms Over Myth". *Pain Ther.* 2021;10(1):751-755.
32. McAnally HB, Bonnet U. Response to Comment on "Gabapentinoid Benefit and Risk Stratification: Mechanisms Over Myth". *Pain Ther.* 2021;10(1):757-762.
33. Barohn RJ, Gajewski B, Pasnoor M, Brown A, Herbelin LL, Kimminau KS, et al; Patient Assisted Intervention for Neuropathy: Comparison of Treatment in Real Life Situations (PAIN-CONTRoLS) Study Team. Patient Assisted Intervention for Neuropathy: Comparison of Treatment in Real Life Situations (PAIN-CONTRoLS): Bayesian Adaptive Comparative Effectiveness Randomized Trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(1):68-76.
34. Guan J, Tanaka S, Kawakami K. Anticonvulsants or antidepressants in combination pharmacotherapy for treatment of neuropathic pain in cancer patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain.* 2016;32(8):719-725.
35. Serrano Afonso A, Carnaval T, Videla Cés S. Combination Therapy for Neuropathic Pain: A Review of Recent Evidence. *J Clin Med.* 2021;10(16):3533. doi: 10.3390/jcm10163533.

4.4 ACTUACIÓN TERAPÉUTICA EN EL DOLOR NEUROPÁTICO

36. Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, Kawaguchi T, Ariyoshi K, Oyamada S, et al. Additive Duloxetine for Cancer-Related Neuropathic Pain Nonresponsive or Intolerant to Opioid-Pregabalin Therapy: A Randomized Controlled Trial (JORTC-PAL08). *J Pain Symptom Manage*. 2019;58(4):645-653.
37. Kane CM, Mulvey MR, Wright S, Craigs C, Wright JM, Bennett MI. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: Systematic review and meta-analysis. *Palliat Med*. 2018;32(1):276-286.
38. Bao H, Wu Z, Wang Q, Wang J, Zhang L, Meng L, Han F. The efficacy of gabapentin combined with opioids for neuropathic cancer pain: a meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2021;10(2):637-644.
39. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, Kelley MR, Lavino A, Lustberg MB, Paice JA, Schneider BP, Lavoie Smith EM, Smith ML, Smith TJ, Wagner-Johnston N, Hershman DL. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3325-3348.
40. Prívitera R, Anand P. Capsaicin 8% patch Qutenza and other current treatments for neuropathic pain in chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Curr Opin Support Palliat Care*. 2021;15(2):125-131.
41. Garzón-Rodríguez C, Casals Merchan M, Calsina-Berna A, López-Rómboli E, Porta-Sales J. Lidocaine 5% patches as an effective short-term co-analgesic in cancer pain. Preliminary results. *Support Care Cancer*. 2013;21(11):3153-3158.
42. López Ramírez E. Treatment of acute and chronic focal neuropathic pain in cancer patients with lidocaine 5% patches. A radiation and oncology department experience. *Support Care Cancer*. 2013;21(5):1329-1334.
43. Chung M, Kim HK, Abdi S. Update on cannabis and cannabinoids for cancer pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(6):825-831.
44. Lord S, Hardy J, Good P. Does Cannabidiol Have a Benefit as a Supportive Care Drug in Cancer? *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(4):514-525. doi:10.1007/s11864-021-00934-0.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación del dolor	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
Dolor neuropático de corta evolución	Sin tratamiento opioide	Considerar según proceda: <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia y esteroides como tratamiento antiedema • Neurólisis • Iniciar tratamiento farmacológico, seleccionar entre: <ul style="list-style-type: none"> • Opioides y ajustar dosis hasta obtener efecto satisfactorio • Opioides y coanalgésico
Dolor neuropático de corta evolución	Con tratamiento opioide previo	Considerar según proceda: <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia y esteroides como tratamiento antiedema • Neurólisis • Tratamiento farmacológico; seleccionar: <ul style="list-style-type: none"> • Aumentar la dosis de opioide • Asociar un coanalgésico
Dolor neuropático prolongado	Con tratamiento previo opioide	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar la dosis de opioide hasta obtener efecto satisfactorio • Asociar antidepresivos o gabapentinoides si no hay alivio con dosis moderadas de opioides
Dolor neuropático	Paciente con pocas semanas de supervivencia estimada	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar la dosis de opioide hasta obtener efecto satisfactorio • Ensayar ketamina en dolor de difícil control con dosis altas de opioides
Neuropatía por quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento previo con opioides o presencia de dolor nociceptivo • No opioides previos y ausencia de otros dolores 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar la dosis de opioide si procede y asociar duloxetina • Duloxetina

SITUACIONES CLÍNICAS

4.4.0 Conducta terapéutica general ante un paciente con dolor neuropático

Seleccionar la intervención según las características del paciente y la accesibilidad a las modalidades de intervención.

- En paciente no irradiado que presenta un dolor neuropático secundario a compresión o infiltración tumoral, considerar la irradiación paliativa si su pronóstico vital estimado es:
 - Superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI ≤ 4 puntos) y precisa más de una sesión de irradiación.
 - Inferior a 3-4 semanas y solo precisa una sesión de irradiación, y esta se puede realizar sin grandes molestias para el paciente (buena accesibilidad al servicio de radioterapia).

A los 3-7 días de realizado el tratamiento puede ser necesario disminuir las dosis de los fármacos por aparición del efecto analgésico de la radioterapia.

- Asociar esteroides, en todos los pacientes, para disminuir la lesión nerviosa:
 - **Aguda:** dexametasona, 16 mg/día por vía oral, en dosis única en el desayuno, o 10 mg/día si la edad es igual o superior a 80 años. Disminuir la dosis paulatinamente a los 7-10 días hasta retirar o conseguir la dosis mínima eficaz.
 - **Evolución superior a 2-3 semanas:** no se precisa el uso de esteroides salvo que sea una situación refractaria a los tratamientos habituales.
 - **Compresión medular:** 16 mg/día, utilizando una dosis de choque vo/vi si el tratamiento radioterápico no se va a administrar en 24 horas. A los 3 días de terminado el tratamiento radioterápico iniciar el descenso paulatino de la dosis hasta suspender la administración u obtener la dosis mínima eficaz.
- Realizar neurólisis de los plexos, ganglios o nervios responsables.
- Iniciar el tratamiento farmacológico. Seleccionar el esquema terapéutico según las características clínicas del paciente (situaciones clínicas 4.4.1–4.4.7).

- Considerar que las crisis de dolor neuropático deberían ser tratadas con dosis extras de analgésicos (dosis de rescate) solo cuando tienen una duración prolongada, más de 20-30 min. Si la duración es menor se corre el riesgo de administrar una dosis extra cuando la crisis dolorosa ya ha remitido.

4.4.1 Pacientes con dolor neuropático sin tratamiento opiáceo previo. Tratamiento farmacológico

Seleccionar según la intensidad del dolor entre:

4.4.1.1. Dolor leve-moderado ($\leq 6/10$)

- Seleccionar uno de los siguientes opioides como tratamiento inicial e incrementar la dosis según la respuesta:
 - Morfina vo: 20-30 mg/24 h.
 - Oxycodona vo: 10-20 mg /24 h.
 - Hidromorfona vo: 4-8 mg/24 h.
 - Metadona vo: 2 mg/8 h.
- Seleccionar la dosis menor en pacientes mayores o especialmente debilitados. Asociar antieméticos durante los primeros días de tratamiento (véase el capítulo Dolor nociceptivo).

4.4.1.2. Dolor intenso ($\geq 7/10$)

- Iniciar tratamiento con morfina parenteral, 15-30 mg /24 h, y ajustar la dosis cada 4-6-12-24 h con incrementos del 30-50% de la dosis diaria según la intensidad del dolor. En caso de insuficiencia renal, utilizar fentanilo parenteral 0,1-0,3-0,6 mg/24 h. Utilizar las dosis menores en personas de edad igual o superior a 80 años o especialmente debilitadas.
- Una vez controlado el dolor, considerar los opioides en formulaciones orales o transdérmicas, según proceda.
- Asociar un coanalgésico según las características del paciente (situación clínica 4.4.3).

4.4.2 Pacientes con dolor neuropático con tratamiento opiáceo previo. Conducta terapéutica

- Asociar al tratamiento opioide un coanalgésico. Seleccionar el coanalgésico según las características del paciente (situación clínica 4.4.3).
- Aumentar las dosis de opioides:
 - Descartar alteraciones emocionales/cognitivas que interfieran en la expresión del dolor, o ausencia de uso excesivo de opioides

por compensación de alcoholismo o drogadicción (“*coping químico*”). Si existen dudas sobre la presencia de interferencias en la expresión del dolor, procede no incrementar inicialmente la dosis diaria previa, realizar solo el cambio a la administración parenteral. Modificar la dosis posteriormente según se precise.

- Dolor leve/moderado ($\leq 6/10$). Incrementar en un 30% (dolor leve) o un 50% (dolor moderado) la dosis diaria de opioides. Continuar con incrementos hasta obtener un alivio completo del dolor.
- Si el dolor es intenso ($\geq 7/10$) o hay mala tolerancia al dolor, considerar:
 - Titulación parenteral de las necesidades analgésicas: convertir la dosis oral en parenteral e incrementar entre un 30 y un 50% (véase Tratamiento del dolor nociceptivo, capítulo 4.3). Incrementar a las 12-24 horas un 30-50% la dosis inicial establecida según la evolución clínica y la intensidad del dolor. A las 36-48 horas de estar controlado el dolor, sustituir el tratamiento parenteral por tratamiento oral o transdérmico de liberación sostenida si procede.
 - Uso de dosis extras de los analgésicos para los rescates.
 - Cambiar de opioide cuando se produzcan efectos secundarios que no permitan incrementar la dosis, o cuando no se obtenga respuesta con dosis iguales o superiores equivalentes a 400 mg/día de morfina vo.

4.4.3 Selección del coanalgésico en pacientes con dolor neuropático sin adecuado control con dosis moderadas de opioides (situaciones clínicas 4.4.2), con pronóstico vital estimado superior a 3-4 semanas (PaP Score A o B y/o PPI ≤ 6 pts)

4.4.3.1. Sin afectación de psicopatología

- Seleccionar entre asociar a los opioides un fármaco gabapentinoide o duloxetina:
 - **Gabapentina:** inicio con 300 mg/día e incrementos de 300 mg/día cada 2-3 días según tolerancia. Una vez alcanzada la dosis de 1.200 mg/día, esperar 15 días para valorar el efecto. Después, considerar aumentar la dosis de 400 en 400 mg/día hasta 1.800 mg/día cada 7-15 días según la eficacia. Si la respuesta es parcial y hay una adecuada tolerancia, aumentar hasta 2.400-3.600 mg/día. Si no hay respuesta, considerar sustituir por duloxetina.
 - **Pregabalina:** inicio con 50-75 mg/día, incrementos de 50-75 mg/día cada 2-3 días (utilizar la dosis menor en personas mayores) según tolerancia. Una vez alcanzada la dosis de 300 mg/día, esperar

15 días para valorar el efecto. Si no se consigue un efecto satisfactorio, aumentar la dosis de 75 en 75 mg/día cada 2-4 días según tolerancia hasta llegar a 600 mg/día.

- **Duloxetina:** iniciar con 30 mg/día e incrementar a 60 mg/día en 3-5 días (en personas jóvenes y no debilitadas puede administrarse 60 mg/día desde el inicio).

4.4.3.2. *Afectado de psicopatología (ansiedad y/o depresión)*

Asociar a los opioides un coanalgésico considerando:

- Si el paciente no estaba en tratamiento con antidepresivos, asociar la duloxetina.
- Si el paciente estaba en tratamiento con un antidepresivo con buen control de la depresión, asociar al antidepresivo y los opioides gabapentina o pregabalina, o duloxetina (si el antidepresivo administrado previamente era un IRSS).
- Si el paciente estaba en tratamiento con un antidepresivo sin buen control de la depresión:
 - Si el antidepresivo previo era un IRSS, sustituir por **duloxetina** (preferentemente) o **nortriptilina** (25 mg/día e incrementar a 75 mg/día en 7-10 días si no hay respuesta. Seguir aumentando la dosis según respuesta del cuadro depresivo. En personas mayores o debilitadas iniciar el tratamiento con 10 mg/día). Una vez controlado el dolor, reducir el opioide hasta la dosis mínima eficaz.
 - Si el tratamiento previo fue con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina o tricíclicos, asociar gabapentina.
- Si existe un trastorno de la ingesta oral, utilizar amitriptilina en solución.

4.4.4 **Pacientes con dolor neuropático sin adecuado control con opioides y dosis máximas de un único coanalgésico, con pronóstico vital estimado superior a 3-4 semanas (PaP Score A o B y/o PPI \leq 6 pts)**

Seleccionar entre:

- Si la mejoría del dolor es superior al 50%, asociar gabapentina o pregabalina a la duloxetina, o viceversa, según sea el coanalgésico seleccionado de primera línea.
- Si la mejoría del dolor es inferior al 50%, sustituir la gabapentina o la pregabalina por duloxetina, o viceversa, según sea el coanalgésico seleccionado de primera línea.

- En pacientes con depresión con respuesta del cuadro depresivo a la duloxetina o la venlafaxina, asociar gabapentina o pregabalina.
- En pacientes con depresión sin respuesta del cuadro depresivo a duloxetina o venlafaxina, sustituir éstos por nortriptilina.
- En pacientes con dolores intensos persistentes que no han respondido a varios coanalgésicos, considerar el uso de ketamina subcutánea).

4.4.5 Paciente con dolor neuropático y expectativas vitales estimadas inferiores a 3 semanas (PaP Score C y/o PPI >6 pts)

4.4.5.1. Sin tratamiento previo con opiáceos

Iniciar tratamiento con opiáceos e incrementar la dosis hasta obtener respuesta, según se describe en la situación clínica 4.4.1.

4.4.5.2. Con tratamiento previo con opiáceos, con/sin coanalgésicos

Incrementar la dosis de opiáceo en un 30-50% cada 24 h según intensidad del dolor (situaciones clínicas 4.4.2), y mantener el coanalgésico.

4.4.5.3. Si no hay respuesta con dosis de 400 mg/24 h de morfina vo (o su equivalente para otros opioides)

- Descartar interferencias psicopatológicas, cognitivas (delirium) o de adicciones en la expresión del dolor.
- Iniciar tratamiento con ketamina (véase capítulo 4.6).

4.4.6 Paciente con dolor neuropático secundario a neuropatía por quimioterapia

- Si el paciente está recibiendo opioides, asociar duloxetina.
- Si el paciente no está recibiendo opioides y no los precisa, iniciar la administración de duloxetina.
- Si el paciente no está recibiendo opioides y los precisa por la presencia de otro dolor, iniciar la administración de opioides junto con duloxetina.

4.4.7 Paciente con dolor neuropático localizado (intercostal, meralgia parestésica, entre otros)

- Utilizar preparaciones de lidocaína al 5% en apósitos (“parches”) administrada en el territorio nervioso de la zona dolorosa (puede que esta terapia no esté subvencionada por la Seguridad Social). Aumentar la dosis si no hay respuesta hasta 2-3 “parches” (colocar los parches a lo largo del territorio afectado; ver indicaciones del fabricante). Puede utilizarse si es preciso con los opioides o como tratamiento exclusivo en pacientes que no requieran opioides por otras causas.
- Si no hay respuesta a la lidocaína al 5%, aplicar los criterios descritos previamente para el tratamiento del dolor neuropático según las circunstancias clínicas del paciente.

Capítulo 4.5

CAMBIO DE OPIOIDES, CAMBIO DE VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS OPIOIDES

Miguel Angel Benítez-Rosario

INTRODUCCIÓN	127
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	136
SITUACIONES CLÍNICAS	137
4.5.0 Aspectos generales de la sustitución de opioides	137
4.5.1 Selección de la dosis a introducir del nuevo opioide	138
4.5.2 Sustitución rápida de opioides	139
4.5.3 Sustitución progresiva de opioides: sustitución a 3 días	140
4.5.4 Fármaco y dosis de rescate durante el cambio de opioides	141
4.5.5 Titulación de la dosis del nuevo opioide	141
4.5.6 Sustituciones de opioides en formulaciones orales de liberación sostenida (morfina, oxicodona, hidromorfona) por metadona oral	142
4.5.7 Sustituciones desde opioides parenterales (morfina, oxicodona, fentanilo) a metadona oral/parenteral	144
ANEXOS	146

INTRODUCCIÓN

Concepto

El cambio de opioides es una práctica, ya clásica, que intenta mejorar la eficacia del tratamiento analgésico. También se le denomina rotación de opioide, y se realiza para contrarrestar los efectos secundarios del primer opioide, conseguir un mejor alivio del dolor o ambas cosas.¹⁻⁴

Efectos beneficiosos del cambio de opioide

El beneficio terapéutico deriva de la desaparición de los metabolitos tóxicos del opioide sustituido y de la mejoría analgésica que produce el nuevo opioide.³⁻⁵ Ello es debido a que los opioides tienen diferente afinidad por el sistema de transporte de la glucoproteína-P y por los sistemas enzimáticos de metabolización, y diferente activación de las subunidades del sistema de proteínas G responsables de los mecanismos intracelulares implicados en la analgesia.⁴⁻⁶

Las situaciones clínicas que justifican el cambio de opioide son:

- a. Neurotoxicidad opioide (somnolencia persistente, delirium, alucinaciones, mioclonías o una conjunción de ellas). Esta puede aparecer hasta en un 15% de los pacientes ingresados que reciben tratamiento con opioides⁷.
- b. Estreñimiento de difícil control y, con menor frecuencia, la persistencia de náuseas y vómitos secundarios al tratamiento opioide.
- c. Dolor no controlado en una situación clínica en la que el aumento de la dosis del opioide da lugar a efectos secundarios.
- d. Necesidad de un incremento muy rápido de las dosis de opioides, en 1-2 semanas, sin que se logre un control satisfactorio del dolor. Algunos autores interpretan que esta situación se debe a los fenómenos de tolerancia farmacológica e hiperalgia opioide, aunque la trascendencia clínica de esta situación en el contexto de las personas con dolor oncológico es controvertida.^{4,5,8-13} Ha de considerarse que la necesidad de incrementar rápidamente las dosis puede estar relacionada con: a) interferencias afectivas y/o cognitivas en la expresión del dolor, b) antecedentes de dependencia al alcohol o drogas, o uso de los opioides como sustituto de éstos, c) infradosificación del opioide (es posible que se precise una escalada rápida de la dosis hasta que se consiga la efectiva).
- e. Mejora del esquema terapéutico: disminución del número de comprimidos o sistemas transdérmicos a administrar, o favorecer la administración del opioide por otra vía (por ejemplo, la transdérmica en personas con problemas para la ingesta oral).

El cambio de opioides es una práctica habitual para el control del dolor o la resolución de los efectos secundarios opioides,^{3,4,13-17} aunque la evidencia disponible sobre su eficacia, incluida la sustitución por metadona, es muy baja, dada la ausencia de trabajos de alta calidad metodológica.^{4,16-18} Datos de un estudio observacional con el seguimiento de 498 pacientes durante un mes, puso de manifiesto que hasta el 15% de los pacientes precisan un cambio de opioide para mejorar el dolor o los efectos secundarios, y que ello se consiguió en el 51% y 41% de los cambios, respectivamente.¹⁸ Un 9% de los pacientes precisaron más de un cambio de opioide.

Conversión de dosis entre opioides

Los riesgos de la sustitución de un opioide por otro son producto de la diferente potencia farmacológica entre el opioide que se retira y el que se introduce.¹³⁻¹⁷ Estas potencias determinan la relación de conversión entre las dosis. Estas favorecen sustituir un opioide por otro sin riesgo de sobredosificación y sin que se produzca pérdida de control del dolor.

Las relaciones de conversión de las dosis entre la morfina, la oxycodona, el fentanilo, la buprenorfina y el tapentadol no presentan una elevada variabilidad interindividual, y hay un amplio consenso internacional al respecto.^{4,13,14} En cuanto a los cambios entre morfina e hidromorfona o en los cambios de vía de administración oral a parenteral no existe unanimidad respecto a qué relaciones entre las dosis aplicar.^{13,19-22} Por otro lado, aún hay dudas sobre la bidireccionalidad de la dosis de relación. Es decir, no son similares las relaciones de dosis cuando se cambia de morfina a hidromorfona que cuando se cambia de hidromorfona a morfina, e igual acontece con los cambios de opioides que implican a la metadona.

Excepto para la metadona, los cambios entre opioides se realizan aplicando las tablas de conversión suministradas por las diferentes sociedades científicas. No obstante, en las siguientes situaciones clínicas se recomienda seleccionar la relación de conversión más conservadora o disminuir un 25% la dosis del opioide que se introduce: a) dudas sobre la causa de dosis altas del opioide previo por interferencias emocionales, o de cualquier otro tipo, en la expresión del dolor; b) fragilidad del paciente, expresada como una situación funcional mala. Se ha descrito que el descenso de la albúmina plasmática por debajo de 2,5 g/dL o tratamientos con fármacos que se unen fuertemente a las proteínas transportadoras pueden alterar la respuesta al fentanilo al modificar el transporte sanguíneo del fármaco,^{22,23} aunque la influencia de este y otros parámetros bioquímicos no se observó en un estudio sobre rotación a metadona;²⁴ c) alteraciones del aclaramiento del fármaco que se sustituye y del que se introduce por deterioro de la función renal o hepática.^{3,4}

Cambio de opioide a metadona

La sustitución de un opioide por metadona es compleja. Su dificultad deriva de la alta variabilidad de la relación de conversión entre las dosis del opioide sustituido

4.5. CAMBIO DE OPIOIDES, CAMBIO DE VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS OPIOIDES

y la metadona, y de la variabilidad interindividual de la farmacocinética de la metadona.^{4,14-17} En la sustitución de morfina por metadona se ha objetivado que la relación de conversión depende de la dosis previa de morfina y del motivo por el que se realiza la rotación:^{3,4,14-17,24-27} La metadona es más potente y se precisa una relación de conversión de dosis mayor en pacientes tratados con dosis altas de morfina. Por ejemplo, las necesidades de metadona cuando la dosis de morfina previa es de 400 mg/día varían entre 1:7,5-10 y cuando son de 100 mg/día son de 1:5. La situación clínica que determina el cambio de opioide también influye en la rotación, de forma que la relación de dosis que se precisa utilizar en los pacientes es mayor cuando el cambio se realiza por la aparición de efectos secundarios.²⁴ Ello no se ha objetivado cuando el cambio se realiza desde fentanilo a metadona, y tampoco está muy claro cuando son otros opioides los implicados.^{4,28-30} No obstante, sí se ha objetivado que cuando se cambia desde hidromorfona por vía intravenosa a otro opioide oral, la dosis previa de hidromorfona sí influye en la relación de dosis. Esta es mayor cuando la dosis de hidromorfona intravenosa es inferior a 30 mg/día.²¹

El cambio de opioide por metadona suele proponerse para mejorar el control de los dolores de difícil alivio. La elevada actividad intrínseca de la metadona sobre los receptores opioides, y su posible efecto anti-NMDA, han sido propuestos como explicaciones de la eficacia de la rotación a metadona.³⁻⁵

La rotación a metadona puede realizarse en unidades de ingreso, en consultas externas o en el domicilio del paciente siempre y cuando se asegure un seguimiento adecuado.^{27,31-37}

Formas de realizar el cambio de opioide

La introducción del nuevo opioide respecto a la suspensión del previo puede realizarse según varias modalidades. La mayor parte de ellas han sido descritas para la sustitución por metadona, pero pueden aplicarse a los otros opioides.

Cambios a metadona

Existen diferentes modalidades de rotación: la sustitución progresiva a lo largo de tres días, la sustitución rápida, la conocida como sustitución “según necesidades” (*ad libitum*) y variantes de éstas.^{4,27-42}

La sustitución a tres días se realiza reduciendo diariamente 1/3 la dosis del opioide a sustituir e introduciendo 1/3 de la dosis de metadona correspondiente. La sustitución rápida consiste en suspender la morfina previa e introducir en el mismo día la metadona, en una pauta de administración cada 8 horas. La sustitución “dosis de metadona según se necesite (*ad libitum*)” consiste en la suspensión del opioide previo y administrar si hay dolor, pero no en menos de 3 horas, 1/10 de la dosis de metadona calculada, y a los 5-6 días calcular la dosis basal de metadona según el consumo de esta en las últimas 24 horas.

Durante el cambio de opioides las crisis de dolor pueden tratarse con metadona, 1/10 de la dosis calculada con un máximo al día de una dosis equivalente al 30% de la dosis total diaria, o con un opioide de acción rápida, como los fentanilos transmucosa. Estos se aconsejan para evitar el acúmulo de la metadona y disminuir el riesgo de efectos secundarios.¹ Los incrementos de la dosis de metadona suelen realizarse cada 48-72 horas en un 15-30% de la dosis total diaria, aunque depende de la modalidad de sustitución utilizada.¹

No existe una recomendación general sobre cuál es el mejor método de sustitución. Hay observaciones, aunque discutidas, sobre que la sustitución a 3 días y la sustitución “según se necesite” entrañan menor riesgo de efectos secundarios que la sustitución rápida.^{4,34,35,39}

Los datos de una serie clínica ponen de manifiesto que la sustitución de fentanilo intravenoso a metadona por esta misma vía siguiendo el método de sustitución rápida es segura, aunque depende de la dosis de conversión entre opioides aplicada.⁴³ Otras series clínicas también han mostrado la eficacia y seguridad de una sustitución rápida de fentanilo transdérmico por metadona oral,^{28,29} aunque en una modalidad de cambio se estableció un retardo de 6-8 horas tras la retirada del fentanilo en la introducción de la primera dosis de metadona, no de las dosis de rescate, para favorecer la eliminación del fentanilo.²⁸

La rotación desde metadona a otro opioide no está bien documentada. Los mecanismos por los que esta rotación pudiera fallar, teniendo que reintroducir la metadona por dolor no controlado, son desconocidos. Se ha propuesto como explicación la reactivación del sistema NMDA tras la supresión del bloqueo realizado por la metadona.⁴⁴ En una serie clínica en la que se sustituía la metadona por morfina en el contexto de los cuidados paliativos no se detectaron problemas especiales con unas dosis de conversión resultantes de metadona intravenosa: morfina oral de 1:13, y metadona oral:morfina oral de 1:4,7.⁴⁵ Hay mayor experiencia en pacientes adictos a opioides en tratamiento de deshabitación con metadona a los que se cambia a morfina oral, en los que se han utilizado dosis de conversión metadona oral:morfina oral de entre 1:4 y 1:8.^{46,47}

El uso de la metadona puede aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QTc por su propio efecto, por la asociación de otros fármacos que presenten ese efecto, o por trastornos metabólicos que lo favorezcan. La valoración del riesgo mediante medición del QTc debería tomarse en consideración, especialmente cuando se utiliza la metadona intravenosa, a los 3-4 días de haberse iniciado y cuando se utilizan dosis altas. El uso oral, excepto que se utilicen dosis altas y con otros fármacos que favorezcan alteraciones del QTc, no requiere un seguimiento especial con realización de electrocardiogramas.⁴⁸ Otra precaución a tener en cuenta es la posibilidad de que la metadona provoque hipoglucemias, especialmente en personas que tomen una dosis superior a 40 mg/día de metadona, y con mayor frecuencia si las dosis son superiores a 80 mg/día.⁴⁹

4.5. CAMBIO DE OPIOIDES Y CAMBIO DE VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS OPIOIDES

Los pacientes que presenten alguna de las siguientes características no serían candidatos a tratamiento con metadona:⁵⁰ insuficiencia cardíaca, alteraciones del QTc congénitas o superiores a 450 mseg, adictos a diversas sustancias, pronóstico vital inferior a 7-10 días, en tratamiento con fármacos que se metabolizan por el CYP2B6 y CYP3A4 (capítulo 14.4).

La relación de conversión propuesta entre metadona parenteral:oral es de 1:1,2.⁵¹

Cambio entre formulaciones transdérmicas de opioides y otras formas galénicas de estos

Ha de considerarse:

- a. La posibilidad de sobredosificación si el nuevo opioide es administrado por vía oral o parenteral sin haber mediado un tiempo de lavado, entre 4-12 horas, del analgésico transdérmico acumulado en la dermis. Esta estrategia de “lavado farmacológico” no está ampliamente aceptada y no se descarta el riesgo de descompensación del dolor.⁴ En una serie de 9 casos se objetivó que en pacientes con dolor descompensado iniciar la administración del fentanilo intravenoso inmediatamente después de retirar el dispositivo transdérmico no generó efectos secundarios intensos;⁵²
- b. La posible descompensación del dolor cuando se instaura el analgésico transdérmico por la lenta absorción de este. La experiencia de sustitución del fentanilo parenteral a transdérmico, manteniendo al menos 6 horas la administración conjunta para evitar descompensaciones del dolor, ha resultado adecuada, sin peores resultados que una sustitución manteniendo las dos administraciones durante 12 horas.^{53,54}

En los dos casos descritos se propone aliviar las crisis de descompensación del dolor mediante la administración de opioides de acción rápida.

Cambio de opioides en formulaciones orales

Se suele realizar aplicando el esquema de sustitución rápida descrito para el cambio de un opioide por metadona.

Referencias bibliográficas

1. Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol.* 2002;20:348-52.
2. Harris JD. Management of expected and unexpected opioid-related side effects. *Clin J Pain.* 2008;24 (Suppl 10):S8-S13.
3. Smith HS, Peppin JF. Toward a systematic approach to opioid rotation. *J Pain Res.* 2014;7:589-608.
4. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;99:241-8.
5. Pasternak GW. Opiate pharmacology and relief of pain. *J Clin Oncol.* 2014;32:1655-1661.
6. Bell GC, Donovan KA, McLeod HL. Clinical Implications of Opioid Pharmacogenomics in Patients with Cancer. *Cancer Control.* 2015;22:426-432.
7. Lim KH, Nguyen NN, Qian Y, Williams JL, Lui DD, Bruera E, Yennurajalingam S. Frequency, Outcomes, and Associated Factors for Opioid-Induced Neurotoxicity in Patients with Advanced Cancer Receiving Opioids in Inpatient Palliative Care. *J Palliat Med.* 2018;21:1698-1704.
8. Bannister K. Opioid-induced hyperalgesia: where are we now? *Curr Opin Support Palliat Care.* 2015;9:116-21.
9. Eisenberg E, Suzan E, Pud D. Opioid-induced hyperalgesia (OIH): a real clinical problem or just an experimental phenomenon? *J Pain Symptom Manage.* 2015;49:632-636.
10. Martyn JAJ, Mao J, Bittner EA. Opioid Tolerance in Critical Illness. *N Engl J Med.* 2019;380:365-378.
11. Guichard L, Hirve A, Demiri M, Martinez V. Opioid-induced Hyperalgesia in Patients With Chronic Pain: A Systematic Review of Published Cases. *Clin J Pain.* 2021;38:49-57.
12. Vargas-Schaffer G, Paquet S, Neron A, Cogan J. Opioid Induced Hyperalgesia, a Research Phenomenon or a Clinical Reality? Results of a Canadian Survey. *J Pers Med.* 2020;10:27.
13. McPherson ML. Why equianalgesic tables are only part of the answer to equianalgesia. *Ann Palliat Med.* 2020;9:537-541.
14. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, et al; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13:58-68.
15. Yamaguchi T, Shima Y, Morita T, Hosoya M, Matoba M; Japanese Society of Palliative Medicine. Clinical guideline for pharmacological management of cancer pain: the Japanese Society of Palliative Medicine recommendations. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43:896-909.
16. Treillet E, Laurent S, Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res.* 2018;11:2587-2601.
17. Webster LR, Fine PG. Review and Critique of Opioid Rotation Practices and Associated Risks of Toxicity. *Pain Medicine.* 2012;13:562-570.
18. Corli O, Roberto A, Corsi N, Galli F, Pizzuto M. Opioid switching and variability in response in pain cancer patients. *Support Care Cancer.* 2019;27:2321-2327.

4.5. CAMBIO DE OPIOIDES Y CAMBIO DE VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS OPIOIDES

19. Syrmiss W, Good P, Wootton J, Spurling G. Opioid conversion ratios used in palliative care: is there an Australian consensus? *Intern Med J.* 2014;44:483-489.
20. Reddy A, Sinclair C, Crawford GB, McPherson ML, Mercadante S, Hui D, et al. Opioid Rotation and Conversion Ratios Used by Palliative Care Professionals: An International Survey. *J Palliat Med.* 2022;25:1557-1562.
21. Reddy A, Vidal M, Stephen S, Baumgartner K, Dost S, Nguyen A, et al. The Conversion Ratio from Intravenous Hydromorphone to Oral Opioids in Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2017;54:280-288.
22. Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, Aruga E, Ogata T, Uemori M. A double-blind, randomized comparative study to investigate the morphine to hydromorphone conversion ratio in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48:442-449.
23. Morikawa N, Kasahara Y, Takahashi Y, Nishikura K, Nishihara M. Risk Factors for Poor Pain Control after Opioid Switching from Oxycodone Tablet to Fentanyl Patch. *Biol Pharm Bull.* 2019;42:1674-1678.
24. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Aguirre-Jaime A, Pérez-Méndez L, Feria M. Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio predicting factors. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37:1061-1068.
25. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol.* 1998;16:3216-3221.
26. Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Cancer.* 1998;82:1167-1173.
27. Parsons HA, de la Cruz M, El Osta B, Li Z, Calderon B, Palmer JL, Bruera E. Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. *Cancer.* 2010;116:520-528.
28. Benítez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martín A, Martínez-Castillo LP, Martín-Ortega JJ. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer.* 2004; 101:2866-2873.
29. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A. Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23:5229-5234.
30. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012;20:191-194.
31. Reddy A, Yennurajalingam S, Pulivarthi K, Palla SL, Wang X, Kwon JH, et al. Frequency, outcome, and predictors of success within 6 weeks of an opioid rotation among outpatients with cancer receiving strong opioids. *Oncologist.* 2013;18:212-220
32. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Villavicencio-Chávez C, Llorens-Torromé S, González-Barboteo J. Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study. *Oncologist.* 2016;2:981-987.
33. Reddy A, Yennurajalingam S, de la Cruz M, Palla SL, Wang X, Kwon JH, et al Factors associated with survival after opioid rotation in cancer patients presenting to an outpatient supportive care center. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48:92-98.
34. Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen O, Klepstad P, Kaasa S. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? A randomised clinical phase II trial. *Eur J Cancer.* 2011;4:2463-2470.

35. Ding H, Song Y, Xin W, Sun J, Zhong L, Zhou Q, et al. Methadone switching for refractory cancer pain. *BMC Palliat Care*. 2022;21:191.
36. Santos Suárez J, Del Valle Arnáez G. Morphine infusor pump switch to oral methadone. *BMJ Support Palliat Care*. 2020;10:1-3.
37. Sulistio M, Wojnar R, Key S, Kwok J, Al-Rubaie Z, Michael N. The role of methadone in cancer-induced bone pain: a retrospective cohort study. *Support Care Cancer*. 2021;29:1327-1335.
38. McLean S, Twomey F. Methods of Rotation from Another Strong Opioid to Methadone for the Management of Cancer Pain: A Systematic Review of the Available Evidence. *J Pain Symptom Manage*. 2015;50:248-259.
39. Poulain P, Berleur MP, Lefki S, Lefebvre D, Chvetzoff G, Serra E, et al; EQUIMETH2 Study Group. Efficacy and Safety of Two Methadone Titration Methods for the Treatment of Cancer-Related Pain: The EQUIMETH2 Trial (Methadone for Cancer-Related Pain). *J Pain Symptom Manage*. 2016;52:626-636.
40. González-Barboteo J, Juliá-Torras J, Serrando-Bermúdez G. Manual de rotación de opioides. Madrid: Canal Estrategia Editorial S.L, 2019.
41. Lukin B, Greenslade J, Kearney AM, Douglas C, Howell T, Barras M, Good P. Conversion of other opioids to methadone: a retrospective comparison of two methods. *BMJ Support Palliat Care*. 2020;10:201-204.
42. Treillet E, Giet O, Picard S, Laurent S, Seresse L. Methadone Switching for Cancer Pain: A New Classification of Initiation Protocols, Based on a Critical Literature Review. *J Palliat Med*. 2021;24:1884-1894.
43. Santiago-Palma J, Khojainova N, Kornick C, Fischberg DJ, Primavera LH, Payne R, et al. Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain: safe and effective starting doses when substituting methadone for fentanyl. *Cancer*. 2001;92:1919-1925.
44. Prommer E. Rotating Methadone to Other Opioids: A Lesson in the Mechanisms of Opioid Tolerance and Opioid-Induced Pain. *J Palliat Med*. 2006;9:488-493.
45. Walker PW, Palla S, Pei BL, Kaur G, Zhang K, Hanohano J, et al. Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio? *J Palliat Med*. 2008;11:1103-1108.
46. Beck T, Haasen C, Verthein U, Walcher S, Schuler C, Backmund M, et al. Maintenance treatment for opioid dependence with slow-release oral morphine: a randomized cross-over, non-inferiority study versus methadone. *Addiction*. 2014;109:617-626.
47. Glue P, Cape G, Tunnicliff D, Lockhart M, Lam F, Gray A, et al. Switching Opioid-Dependent Patients From Methadone to Morphine: Safety, Tolerability, and Methadone Pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2016;56:960-965.
48. Reddy S, Hui D, El Osta B, de la Cruz M, Walker P, Palmer JL, et al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J Palliat Med*. 2010;13:33-38.
49. Flory JH, Wiesenthal AC, Thaler HT, Koranteng L, Moryl N. Methadone use and the risk of hypoglycemia for inpatients with cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51:79-87.
50. McPherson ML, Walker KA, Davis MP, Bruera E, Reddy A, Paice J, et al. Safe and Appropriate Use of Methadone in Hospice and Palliative Care: Expert Consensus White Paper. *J Pain Symptom Manage*. 2019;57:635-645.

4.5. CAMBIO DE OPIOIDES Y CAMBIO DE VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS OPIOIDES

51. González-Barboteo J, Porta-Sales J, Nabal-Vicuña M, Díez-Porres L, Canal-Sotelo J, Alonso-Babarro A, et al. Switching Ratio from Parenteral to Oral Methadone 1:1.2 Is Safer Compared with Ratio 1:2 in Patients with Controlled Cancer Pain: A Multicenter Randomized-Controlled Trial (RATIOMTD-010810). *J Palliat Med.* 2021;24:382-390.
52. Kornick CA, Santiago-Palma J, Schulman G, O'Brien PC, Weigand S, Payne R, et al. A safe and effective method for converting patients from transdermal to intravenous fentanyl for the treatment of acute cancer-related pain. *Cancer.* 2003;97:3121-3124.
53. Nomura M, Kamata M, Kojima H, Hayashi K, Kozai M, Sawada S. Six- versus 12-h conversion method from intravenous to transdermal fentanyl in chronic cancer pain: a randomized study. *Support Care Cancer.* 2011;19:691-695.
54. Samala RV, Bloise R, Davis MP. Efficacy and safety of a six-hour continuous overlap method for converting intravenous to transdermal fentanyl in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48:132-136.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Tratamiento opioide previo	Intervención
Persistencia de la somnolencia tras el inicio de cualquier opioide	Cualquier opioide	Cambio a otro opioide. Sustitución rápida
Estreñimiento de difícil control	Cualquier opioide	Cambio a oxicodona-naloxona. Sustitución rápida Asociar un antagonista opioide periférico (alternativa al cambio de opioides)
Alucinaciones relacionadas con opioides	Cualquier opioide	Cambio a otro opioide. Sustitución rápida si las dosis de opioides son bajas/moderadas
Mioclónías relacionadas con opioides	Cualquier opioide	Cambio a otro opioide, selección de acuerdo con la función renal. Sustitución rápida si las dosis de opioides son bajas/moderadas
Delirium relacionado con opioides	Cualquier opioide	Cambio a otro opioide, considerar cambio a metadona. Sustitución rápida o durante 3 días según experiencia y dosis de opioide previo
Dolor de difícil control	Cualquier opioide	Cambio a otro opioide, considerar cambio a metadona. Sustitución rápida o durante 3 días según experiencia y dosis de opioide previo

SITUACIONES CLÍNICAS

4.5.0 Aspectos generales de la sustitución de opioides

Selección de la situación clínica que pudiera beneficiarse de un cambio de opioide. No serían candidatos a metadona los pacientes que presentaran alguna de las siguientes situaciones: insuficiencia cardíaca, alteraciones del QTc congénitas o superiores a 450 mseg, adictos a diversas sustancias, pronóstico vital inferior a 7-10 días, en tratamiento con fármacos que se metabolizan por el CYP2B6 y CYP3A4.

Cálculo de la dosis del nuevo opioide, selección del método para el cambio y de la dosis de rescate durante el cambio de opioides, ajuste posterior de la dosis del nuevo opioide.

Proporcionar instrucciones detalladas al paciente y a la familia respecto al nuevo esquema terapéutico (cuándo se suspende el opioide previo y cuándo y cómo se introduce el opioide nuevo) y seguimiento clínico que se precisa.

Programar/establecer un seguimiento clínico cada 24-48-72 horas en pacientes no ingresados en unidades de cuidados paliativos (consulta, domicilio o telefónico) para detectar tempranamente e intervenir sobre los efectos secundarios.

4.5.1 Selección de la dosis a introducir del nuevo opioide

4.5.1.1. Aplicar las relaciones de conversión entre dosis descritas en el Anexo (ajustar siempre “a la baja”)

Disminuir un 25% la dosis del nuevo opioide en caso de:

- Insuficiencia renal moderada-severa y alguno de los opioides es eliminado por esta vía.
- Posibilidad considerable de interferencia emocional/cognitiva o de conductas adictivas en el control del dolor.
- Situación de debilidad expresada con valores en la Performance Palliative Scale (PPS) de un 50% o inferiores.
- Se desconoce la historia farmacológica que justificaría las dosis de opioides alcanzadas en el tratamiento.
- Si se considera la dosis diaria del opioide previo como la resultante de la dosis del tratamiento basal más las dosis de rescate consumidas.

En situaciones clínicas que no incluyan el uso de metadona, puede obviarse la reducción del 25% de la dosis del nuevo opioide si se utiliza para la conversión solo la dosis del tratamiento basal sin considerar las dosis de rescate consumidas.

4.5.1.2. Ausencia de datos clínicos de las relaciones de conversión

Cuando no se disponga de dicha información, el cálculo se puede realizar utilizando las relaciones de conversión de los dos opioides con morfina.

Ejemplo: 1) cálculo de mg/día de morfina según la relación de conversión de A (opioide a sustituir) con morfina; 2) cálculo de mg/día de B (nuevo opioide) según la relación de conversión de B con morfina, de manera que 20 mg/día de A = 40 mg/día de morfina (relación de dosis 1:2), y 40 mg/día de morfina = 8 mg/día de B (relación de dosis 5:1).

4.5.1.3. Cálculo de dosis en los cambios de opioides

Relaciones de dosis conocidas entre fármacos y vías de administración (véanse Anexos):

- Morfina oral/morfina intravenosa = 2:1 (la aplicamos si las dosis son bajas) o 3:1.
- Morfina intravenosa/morfina oral = 1:2.
- Morfina oral/morfina subcutánea = 2:1.
- Morfina subcutánea/morfina oral = 1:2.
- Morfina oral/oxicodona oral = 1,5:1.
- Morfina oral/hidromorfona oral = 5:1.
- Hidromorfona oral/morfina oral = 1:4.
- Oxicodona oral/oxicodona subcutánea = 2:1.

4.5. CAMBIO DE OPIOIDES Y CAMBIO DE VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS OPIOIDES

- Oxycodona subcutánea/oxycodona oral = 1:2.
- Morfina oral/fentanilo transdérmico = 2,4:1.
- Fentanilo transdérmico/morfina oral = 1:2,4.
- Morfina parenteral/fentanilo parenteral = 50:1 o 66:1 (para un cálculo rápido considerar que una ampolla de 10 mg de morfina equivale a 1 ampolla de 0,15 mg de fentanilo).
- Metadona subcutánea/metadona oral = 0,8: 1.
- Fentanilo transdérmico/subcutáneo/intravenoso = 1:1.
- Hidromorfona intravenosa/hidromorfona oral = 1:2,5.

4.5.2 Sustitución rápida de opioides

Parar la administración del opioide previo e iniciar la administración del nuevo. El momento de la primera toma del nuevo opioide depende de las modalidades de liberación de los fármacos y del momento programado para realizar el cambio.

4.5.2.1. *El paciente ha tomado una dosis del opioide oral de liberación prolongada que se va a sustituir*

Introducir la primera toma de:

- Morfina / oxycodona / hidromorfona oral de liberación sostenida: a las 8-12 horas (puede adaptarse para que el paciente sustituya la toma nocturna del opioide previo por la del nuevo).
- Fentanilo / buprenorfina transdérmica: introducción del nuevo opioide transdérmico junto con la última dosis del opioide oral de liberación prolongada previo (se intenta que no se elimine por completo el opioide sustituido antes de disponer de concentraciones plasmáticas terapéuticas del opioide transdérmico para evitar “ventanas terapéuticas”).
- Metadona oral: a las 4, 6, 8 horas de la dosis de morfina / oxycodona; si hay dolor intenso utilizar el intervalo temporal menor, y a las 8 horas de las formulaciones transdérmicas.

En los casos en los que la sustitución a metadona se realice por efectos secundarios en pacientes con dosis de morfina (o equivalentes de otros opioides) ≥ 400 mg/día, la primera toma debería ser el 50% de la correspondiente; después continuar según las dosis obtenidas.

4.5.2.2. *Sustitución programada para iniciar “al día siguiente” en pacientes con opioides orales de liberación sostenida*

El paciente no recibe el opioide oral a sustituir y se inicia el tratamiento con el nuevo opioide oral desde las 8-9 horas a.m.

4.5.2.3. Cambio de un opioide transdérmico a uno oral

Suspensión del opioide transdérmico e introducción del nuevo opioide oral de liberación sostenida.

4.5.2.4. Cambio de un opioide oral a uno parenteral

Suspensión del opioide previo e introducción a las 2-4 horas del nuevo opioide parenteral (para evitar una posible sobredosificación opioide por la suma de las concentraciones plasmáticas del que se retira y del que se introduce). Si existe una situación de dolor moderado-intenso, se deben acortar estos tiempos.

4.5.2.5. Cambio de un opioide parenteral a uno oral

Suspensión del opioide previo e introducción del nuevo opioide oral de liberación sostenida. Usar como primera toma del opioide oral el 50% de la que corresponde (para evitar una posible sobredosificación opioide por la suma de las concentraciones plasmáticas del que se retira y del que se introduce) y continuar con las dosis calculadas.

4.5.2.6. Cambio de un opioide parenteral a uno transdérmico

Introducir el opioide transdérmico manteniendo la administración conjunta del opioide parenteral durante 6-8 horas según la situación previa de dolor leve-moderado-intenso (para evitar una posible situación de infra-dosificación opioide por la caída de las concentraciones plasmáticas del que se retira antes de que el que se introduce alcance concentraciones plasmáticas adecuadas).

4.5.2.7. Cambio de un opioide transdérmico a uno parenteral

Tras la retirada del opioide transdérmico, iniciar el opioide parenteral a las 4-6-8 horas, según la situación previa de dolor intenso-moderado-leve / no dolor (para evitar una posible sobredosificación opioide por la suma de las concentraciones plasmáticas del que se retira y del que se introduce).

4.5.2.8. Cambio entre opioides parenterales

Iniciar el tratamiento con el nuevo opioide parenteral tras la retirada del previo. No se precisa tiempo de espera para iniciar la nueva administración.

4.5.3 Sustitución progresiva de opioides: sustitución a 3 días

Se va reduciendo progresivamente la dosis del primer opioide, 1/3 diario, y se introduce progresivamente 1/3 diario de la dosis que corresponde

4.5. CAMBIO DE OPIOIDES Y CAMBIO DE VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS OPIOIDES

del segundo opioide. En los dos primeros días el paciente está con dos opioides, el tercero solo con el opioide nuevo. El esquema general es:

- **Primer día:** 2/3 de la dosis del opioide que se retira + 1/3 de la dosis del opioide nuevo.
- **Segundo día:** 1/3 de la dosis del opioide que se retira + 2/3 de la dosis del opioide nuevo.
- **Tercer día:** el paciente recibe únicamente el opioide nuevo:
 - Si no hay dolor en las últimas 48 horas, administrar solo el 85% de la dosis correspondiente. Si hay dolor en las últimas 24 horas, administrar el 100% de la dosis correspondiente.

4.5.4 Fármaco y dosis de rescate durante el cambio de opioides

Introducir un fentanilo transmucosa como analgésico de rescate durante la rotación de opioides excepto que se esté sustituyendo el fentanilo por neurotoxicidad; en ese caso utilizar el nuevo opioide en formulaciones de liberación rápida (véase el capítulo de dolor irruptivo y dolor somático).

En los cambios a metadona puede utilizarse ésta cada 90 minutos como rescate, 1/10 de la dosis diaria, no más de 3 dosis al día para evitar acumulaciones cuantiosas. Si persiste el dolor, administrar fentanilo transmucosa como analgésico de rescate. No utilizar rescates de metadona si el cambio es por efectos secundarios y/o sospecha de interferencia emocional en la expresión del dolor.

4.5.5 Titulación de la dosis del nuevo opioide

Aumentar un 30-50% (según intensidad del dolor leve-moderado o intenso, respectivamente) la dosis total diaria del opioide nuevo:

- Formulaciones de liberación sostenida de morfina oral cada 48 horas.
- Formulaciones de liberación sostenida de hidromorfona oral cada 24-48 horas. Formulaciones de liberación sostenida de oxicodona u oxicodona-naloxona cada 24-48 horas.
- Opioide transdérmico a las 48-72 horas si persiste un dolor intenso, y a las 120-144 horas (5-6 días en el caso de la buprenorfina) si el dolor es leve.
- Opioide parenteral a las 6, 8, 12, 24 horas de iniciado (excepto la metadona).
- Metadona a las 72 horas de iniciada la sustitución rápida, a los 5 días de iniciada la sustitución progresiva, a las 48-72 horas del último incremento en los tratamientos continuados.

4.5.6 Sustituciones de opioides en formulaciones orales de liberación sostenida (morfina, oxicodona, hidromorfona) por metadona oral

Realizar los cambios desde oxicodona o hidromorfona calculando la dosis correspondiente de morfina y de esta con la metadona. Plantearse realizar el cambio de opioides a lo largo de 3 días.

Considerar los siguientes riesgos asociados al uso de metadona: 1) posibilidad de alteraciones del QTc si se usa concomitantemente con haloperidol, antagonistas del calcio, omeprazol, fenotiacinas (en menor grado), IRSS (excepto citalopram), macrólidos, venlafaxina; 2) hipoglucemia en pacientes expuestos a dosis de metadona iguales o superiores a 40 mg/día, y mayor incidencia cuando la dosis es superior a 80 mg/día; 3) otras interacciones farmacológicas.

4.5.6.1. Conversiones desde morfina oral (mg/24 h) a metadona oral (mg/24 h).

La relación de dosis es muy variable, por lo que debe realizarse una vigilancia estricta del paciente para evitar sobredosificaciones o falta de control del dolor. Aplicar las siguientes directrices para el cálculo de la dosis diaria de metadona:

- **Cálculo de la dosis**
 - Paciente ingresado en una unidad de cuidados paliativos (se favorece el seguimiento clínico estricto).
 - Cambio de opioide por dolor no controlado.

Dosis previa de morfina (mg/día)*	Relación de dosis morfina: metadona
≤300	4:1
300-600	7:1
600-900	10:1
≥900	12:1

*Dosis basal de morfina diaria sin añadir incrementos por dolor o por las dosis de rescate consumidas.

4.5. CAMBIO DE OPIOIDES Y CAMBIO DE VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS OPIOIDES

- Cambio de opioide por efectos secundarios.

Dosis previa de morfina (mg/día)*	Relación de dosis morfina: metadona
≤300	5:1
300-600	10:1
600-900	12:1
≥900	15:1

*Dosis basal de morfina diaria sin añadir incrementos por dolor o por las dosis de rescate consumidas.

En pacientes que llevan poco tiempo en tratamiento con morfina oral o parenteral las relaciones de conversión entre las dosis pueden ser menores (precisarán más metadona) (probablemente porque no se ha desarrollado una gran tolerancia a la morfina o a la oxycodona).

- Paciente en el que se realiza la sustitución por metadona en consultas o en el domicilio (uso de relaciones más conservadoras para disminuir el riesgo de efectos secundarios).

Dosis previa de morfina (mg/día)*	Relación de dosis morfina: metadona
≤90	4:1
90-300	8:1
300-600	12:1
≥600	Considerar realizar la sustitución en una unidad de cuidados paliativos

*Dosis basal de morfina diaria sin añadir incrementos por dolor o por las dosis de rescate consumidas.

- **Formas de realizar la sustitución**

- **Sustitución rápida:**

- La dosis total diaria de metadona se dividirá en tres y se administrará cada 8 horas (9-17-23 horas).
- Los incrementos de las dosis se realizarán cada 72 horas: en un 15-30% de la dosis total diaria si el dolor es de moderado a intenso, respectivamente. Si el dolor es leve no incrementar la dosis.

- Si los efectos secundarios de los opioides son de intensidad moderada-grave suspender 1-2 dosis de metadona y reintroducir el tratamiento con una nueva dosis diaria que se corresponda con un 30-50% menos de la calculada inicialmente.

- **Sustitución durante 3 días**

Especialmente recomendada en pacientes con una dosis de morfina superior a 400 mg/día (o su equivalente en otros opioides), sospecha de elevadas interferencias emocionales en la expresión del dolor (consumo elevado de dosis de rescate sin clara historia de descompensación del dolor), antecedentes de adicción a diversas sustancias.

4.5.6.2. *Conversiones entre fentanilo transdérmico y metadona oral*

- Cálculo de la dosis de metadona a utilizar.
- La relación de dosis es muy variable, por lo que debe realizarse una vigilancia estricta del paciente para evitar sobredosificaciones o falta de control del dolor. Puede aplicarse las siguientes directrices para el cálculo de la dosis diaria de metadona:
 - A través del cálculo de la dosis equivalente de morfina respecto al fentanilo transdérmico, y las de metadona en relación a la morfina (véase dosis de conversión en situaciones clínicas anteriores).
 - Aplicando la relación fentanilo:metadona (mg/24 h:mg/24 h) = 1:17 (algunos autores utilizan la relación 1:20).
- Formas de realizar la sustitución.

Aplicar las directrices descritas para el cambio de morfina oral a metadona oral.

4.5.7. **Sustituciones desde opioides parenterales (morfina, oxycodona, fentanilo) a metadona oral/parenteral**

4.5.7.1. *Morfina/oxycodona parenteral a metadona oral/parenteral*

Realizar los cálculos para los opioides orales y después convertir la dosis calculada de metadona oral a metadona parenteral (aplicar en este caso la relación conservadora metadona oral/parenteral 2:1). Calcular las dosis de oxycodona a partir de las de morfina considerando una relación entre estas de 1:1,5.

Este método de conversión no es más eficaz para el control del dolor o para la evitación de efectos secundarios que la sustitución de morfina parenteral por metadona oral.

- Cálculo de la dosis de metadona a utilizar:
 - Morfina/oxicodona parenteral a metadona oral. Convertir la dosis de morfina/oxicodona parenteral a morfina oral (utilizar una relación de conversión parenteral (iv y sc-oral conservadora de 1:2), y realizar luego el cambio a metadona oral.
 - Morfina / oxicodona parenteral a metadona parenteral: no existen datos contrastados de las relaciones de conversión.
- Formas de realizar la sustitución:
 - Seleccionar la sustitución progresiva a tres días si se realiza el cambio de opioide a metadona parenteral.
 - La administración parenteral de metadona puede iniciarse a los 60-120 minutos de haber suspendido la de morfina. Puede administrarse de forma continua o en dosis cada 6-8 horas.

4.5.7.2. Conversiones entre fentanilo parenteral y metadona parenteral

- Cálculo de la dosis de metadona a utilizar:
 - La relación de dosis es variable, por lo que debe realizarse una vigilancia estricta del paciente para evitar sobredosificaciones o falta de control del dolor. Aplicar las siguientes relaciones directas fentanilo-metadona (mg/24 h):
 - Cambio de opioide por efectos secundarios: fentanilo (mg/24 h) / metadona mg/24 h) = 1:4.
 - Este método de conversión no es más eficaz para el control del dolor o para la evitación de efectos secundarios que la sustitución de fentanilo parenteral por metadona oral.
- Formas de realizar la sustitución:
 - Aplicar las directrices descritas para el cambio de morfina oral a metadona oral.
 - La administración parenteral de metadona puede iniciarse a los 60-120 minutos de haber suspendido la de fentanilo. Puede administrarse de forma continua o en dosis cada 6-8 horas.

ANEXO 1. RELACIÓN DE DOSIS ENTRE LA MORFINA Y OTROS OPIOIDES SEGÚN LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Opioide de origen	Relación de dosis: mg /día	Opioide de destino/vía de administración
Morfina oral	1: 10	Tramadol oral
	1:10	Tramadol sc/iv
	1:2,5, según fabricante	Tapentadol oral
	1:0,5	Morfina sc
	1:0,5–0,3	Morfina iv
	1,5:1	Oxicodona oral
	1:1	Oxicodona sc/iv
	100:1	Fentanilo transdérmico
	100:1	Fentanilo sc/iv
	4-5:1	Hidromorfona oral*
	70:1	Buprenorfina
	Variable	Metadona vo/sc/iv Ver texto
Morfina parenteral (sc/iv)	1:20	Tramadol oral
	1:20	Tramadol sc/iv
	No hay datos	Tapentadol oral
	10:1	Morfina epidural
	100:1	Morfina intratecal
	50:1	Fentanilo transdérmico
	50:1	Fentanilo sc/iv
	5:1	Hidromorfona sc/iv*
2:1	Oxicodona sc/iv	

*Considerar la relación 5:1 para cambios desde morfina a hidromorfona, tanto para conversiones oral-oral como parenteral-parenteral. Para el cambio inverso desde hidromorfona oral a morfina oral, considerar la relación 1:4.

Nota: No hay datos clínicos que refrenden todas las relaciones de conversión. Muchas de ellas se han realizado considerando las relaciones conocidas con la morfina oral. Tras cada cambio de opioide, es preciso monitorizar de forma estrecha la respuesta. Para más información, consultar el texto.

ANEXO 2. MÉTODO PARA EL CÁLCULO RÁPIDO DE LA RELACIÓN DE DOSIS ENTRE OPIOIDES ORALES-TRANSDÉRMICOS Y VICEVERSA

Opioide de origen	Dosis de opioide de destino
Fentanilo transdérmico ($\mu\text{g/h}$) multiplicado por 2,4	Morfina oral (mg/24 h)
Morfina oral (mg/24 h) dividido por 2,4	Fentanilo tansdérmico ($\mu\text{g/h}$)
Fentanilo transdérmico ($\mu\text{g/h}$) multiplicado por 1,2	Morfina parenteral (mg/24 h)
Buprenorfina transdérmica (BTD) ($\mu\text{g/h}$) multiplicado por 1,7	Morfina oral (mg/24 h)
Morfina oral (mg/24 h) dividido por 1,7	Buprenorfina transdérmica (BTD) ($\mu\text{g/h}$)

ANEXO 3. EQUIVALENCIAS APROXIMADAS ENTRE LAS DOSIS DE OPIOIDES

Morfina oral (mg/24 h) ^a	Morfina iv (mg/24 h) ^a	Morfina iv/sc (mg/24 h) ^a	Oxicodona oral (mg/24 h) ^a	Oxicodona (iv/sc) (mg/24 h) ^a	Hidromorfona oral (mg/24 h) ^c	FTD (µg/h) ^a	Fentanilo iv/sc (mg/24 h) ^a	BTD ^b (µg/h) ^a
20	7,5-10	10	10	5-7	4	12	0,1-0,15	12
30	10-15	15	20	7,5-10	8	12	0,3	12-17
60	20-30	30	40	15-20	12	25	0,6	25-35
90	30-45	45	60	22,5-30	16	37	0,9	53
120	40-60	60	80	30-40	24	50	1,2	53-70
160	55-80	80	106	40-52	32	62	1,6	62-94
180	60	90	120	45-60	36	75	1,8	75-105
200-240	65-80*	100-160	130-160	65-80	40-48	83-100	2-2,4	100-117
240-300	80-100*	120-200	160-200	80-100	48-60	100-125	2,4-3	125-176
300-360	100-120*	150-240	200-240	100-120	60-72	125-150	3-3,6	150-211
360-420	120-140*	180-280	240-280	120-140	72-84	150-175	3,6-4,2	211-247
420-480	140-160*	200-240	280-320	140-160	80-96	165-200	4-4,8	200
480-540	160-180*	230-270	320-360	160-180	96-108	191-225	4,6-5,4	225
540-600	180-200*	260-300	360-400	180-200	108-120	216-250	5,2-6	250
600-660	200-220*	290-330	400-440	200-220	120-128	240-275	5,8-6,6	275
660-720	220-240*	320-360	440-480	220-140	128-132	266-300	6,2-7,2	300

^aDescribe los valores menores y mayores del rango de dosis tras la conversión.

^bLas equivalencias varían en relación a qué opioide se tome como patrón, la morfina o el fentanilo.

^cCálculo realizado para ajustarlo a la forma galénica comercializada en España. A partir de determinadas dosis, puede ser complicado de adaptar por el elevado número de comprimidos a administrar. Cabría plantearse un cambio de opiáceo para un mejor esquema terapéutico.

* Se aplica una relación vo:iv de 1:0,3 por dosis altas de morfina vo.

Capítulo 4.6

USO DE LA KETAMINA COMO COANALGÉSICO

Miguel Angel Benítez-Rosario

CONSIDERACIONES GENERALES	151
SITUACIONES CLÍNICAS	154
4.6.0 Conducta general en el tratamiento con ketamina	154
4.6.1 Valoración de la respuesta del dolor a la ketamina	154
4.6.2 Instauración de una perfusión continua de ketamina por vía subcutánea o intravenosa	155
4.6.3 Determinación de la dosis de ketamina en perfusión continua cada 8-12-24 horas, tras haberse instaurado la dosis inicial	156
4.6.4 Paciente con dolor aliviado tras el tratamiento con ketamina	156
4.6.5 Paciente cuyo dolor no se ha controlado por completo con ketamina	156
4.6.6 Uso de dosis de rescate para el tratamiento de episodios de dolor moderado–intenso en pacientes tratados con ketamina	157
4.6.7 Protocolo de uso de la ketamina en pulso (burst of ketamine) de 3-5 días	157

CONSIDERACIONES GENERALES

La ketamina es un anestésico que, utilizado en dosis subanestésicas, es eficaz como coanalgésico. Se consideran dosis subanestésicas las inferiores a 1 mg/kg/h. Las dosis habitualmente utilizadas con efecto analgésico varían entre 0,05-0,5 mg/kg/h o, en dosis totales, entre 150 y 700 mg/día.¹ Las dosis más altas producen con mayor frecuencia efectos secundarios. Entre estos destacan la somnolencia, los efectos psicodislépticos, que varían desde alucinaciones visuo-auditivo-táctiles hasta el delirium con delusiones, la sensación de estar ebrio, disforia, hipertensión arterial, arritmias (en pacientes con cardiopatías), convulsiones (en pacientes con epilepsia o masas cerebrales) y distonía. La ebriedad y la somnolencia son prácticamente constantes en algún grado con el uso de la ketamina. En tratamientos prolongados también puede producir cistitis inflamatoria. Debería utilizarse con mucha precaución en pacientes hipertensos, cardiópatas, epilépticos o con procesos expansivos intracraneales.

No se dispone de datos sobre su eficacia en el dolor oncológico dada la heterogeneidad de los estudios publicados al respecto.¹ En general, no se considera como una opción de elección para el tratamiento del dolor neoplásico,¹⁻⁴ aunque no se descarta categóricamente su uso en pacientes que no han respondido por completo al tratamiento farmacológico con opioides y/o invasivo.^{5,6} No existe un protocolo definido que describa el uso de la ketamina en el tratamiento del dolor oncológico. De forma general, todos los autores consideran que la ketamina es un coanalgésico, por lo que se administra conjuntamente con los opioides. En algunos tipos de dolor crónico no neoplásico y en el dolor agudo sí ha mostrado una eficacia analgésica leve-moderada.^{7,8} Por otro lado, persisten las dudas sobre la eficacia analgésica de la ketamina oral,⁶ aunque en el ensayo clínico de Fallon y cols.⁹ no se objetivó beneficio alguno en cuanto al alivio del dolor neuropático en pacientes coanalgésicos.

La ketamina ha mostrado cierto grado de eficacia en el control agudo,¹⁰ aunque no queda claro si es una alternativa a los opioides o se debería usar conjuntamente con ellos.¹¹ Estos datos pueden justificar el ensayo de la ketamina parenteral, a fin de valorar su beneficio, en los dolores incidentales o procedimentales intensos.

Nuestro grupo de trabajo observó, en un estudio retrospectivo, cierto beneficio de la ketamina parenteral y oral en el alivio de dolores de difícil control.¹² Dadas las observaciones llevadas a cabo sobre la capacidad de la ketamina de modular el estado de ánimo,^{13,14} no se puede descartar que gran parte del efecto observado estuviese relacionado con ello y no específicamente con su supuesta actividad

analgésica. En este capítulo se describe el esquema de tratamiento que se utilizó en la unidad de cuidados paliativos de Tenerife en los dolores de difícil control¹⁰ (situaciones clínicas 4.6.0–4.6.6), aunque actualmente su uso es excepcional. El protocolo evalúa si el paciente responde o no a la ketamina y la tolera, sin que se pueda asegurar que los beneficios que se observen sean producto de la influencia de la ketamina sobre cuadros depresivos, reconocidos o no.

Un protocolo diferente al propuesto es el utilizado por diversos autores tras su descripción por Jackson y cols.¹⁵ Este protocolo consiste en la administración de “un pulso” o tratamiento corto de ketamina de 100 a 500 mg/día en 3-5 días (situación clínica 4.6.7). Una modificación de este protocolo es la utilizada por Mercadante y cols.¹⁶, quienes usan un tratamiento de 100 mg/día de ketamina durante 2-3 días y después lo suspenden cualquiera que sea su efecto.

Referencias bibliográficas

1. Jonkman K, van de Donk T, Dahan A. Ketamine for cancer pain: what is the evidence? *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017;11(2):88-92.
2. Culp C, Kim HK, Abdi S. Ketamine Use for Cancer and Chronic Pain Management. *Front Pharmacol*. 2021 Feb 2;11:599-721. doi: 10.3389/fphar.2020.599721.
3. Bell RF, Eccleston C, Kalso EA. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD003351.
4. Chapman EJ, Edwards Z, Boland JW, Maddocks M, Fettes L, Malia C, Mulvey MR, Bennett MI. Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 2020;34(4):444-453.
5. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv166-iv191.
6. Aman MM, Mahmoud A, Deer T, Sayed D, Hagedorn JM, Brogan SE, Singh V, Gulati A, Strand N, Weisbein J, Goree JH, Xing F, Valimahomed A, Pak DJ, El Helou A, Ghosh P, Shah K, Patel V, Escobar A, Schmidt K, Shah J, Varshney V, Rosenberg W, Narang S. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Best Practices and Guidelines for the Interventional Management of Cancer-Associated Pain. *J Pain Res*. 2021;14:2139-2164.
7. Michelet D, Brasher C, Horlin AL, Bellon M, Julien-Marsollier F, Vacher T, Pontone S, Dahmani S. Ketamine for chronic non-cancer pain: A meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pain*. 2018 Apr;22(4):632-646.
8. Tran K, McCormack S. Ketamine for Chronic Non-Cancer Pain: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2020 May 28. PMID: 33231962.
9. Fallon MT, Wilcock A, Kelly CA, Paul J, Lewsley LA, Norrie J, Laird BJA. Oral Ketamine vs Placebo in Patients With Cancer-Related Neuropathic Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):870-872. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0131.
10. Singh I, Morgan C, Curran V, Nutt D, Schlag A, McShane R. Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(5):419-426.

4.6. USO DE LA KETAMINA COMO COANALGÉSICO

11. An D, Wei C, Wang J, Wu A. Intranasal Ketamine for Depression in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Front Psychol.* 2021 Jun 1;12:648-691. doi: 10.3389/fpsyg.2021.648691.
12. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, González-Guillermo T, Feria M. A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: effect of a 1:1 ratio. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(6):1098-105.
13. Balzer N, McLeod SL, Walsh C, Grewal K. Low-dose Ketamine For Acute Pain Control in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2021;28(4):444-454.
14. Duhaime MJ, Wolfson AB. Ketamine Versus Opioids for Acute Pain in the Emergency Department. *Acad Emerg Med.* 2020;27(8):781-782.
15. Jackson K, Ashby M, Martin P, Pisasale M, Brumley D, Hayes B. "Burst" ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients. *J Pain Symptom Manage.* 2001;22(4):834-42.
16. Mercadante S, Caruselli A, Casuccio A. The use of ketamine in a palliative-supportive care unit: a retrospective analysis. *Ann Palliat Med.* 2018;7(2):205-210.

SITUACIONES CLÍNICAS

4.6.0 Conducta general en el tratamiento con ketamina

- Valorar si el dolor es sensible al efecto analgésico de la ketamina. Realización del test de ketamina.
- Selección de la dosis inicial de ketamina en perfusión continua. Profilaxis de los efectos secundarios, monitorización de los efectos secundarios.
- Ajuste cada 8-12-24 horas de la dosis de ketamina hasta obtener la dosis mínima eficaz.
- Si la ketamina es eficaz, según la situación clínica del paciente: a) evaluar el efecto de reducción de tolerancia de los opioides; b) considerar mantener el tratamiento parenteral.
- Si la ketamina no es del todo eficaz, según la situación clínica del paciente: a) suspender el tratamiento; b) evaluar un incremento de la dosis de opioides y de ketamina hasta conseguir un control del dolor aceptable.

4.6.1 Valoración de la respuesta del dolor a la ketamina

Realización del test en un dolor continuo:

- Administrar 0,25 mg de alprazolam por vía sublingual, o 1 mg de midazolam por vía subcutánea (vsc) 15 minutos antes de realizar el test.
- Realizar el test de ketamina administrando 0,4 mg/kg vsc. Valorar la eficacia analgésica a los 45-60 min y proceder:
 - Eficacia adecuada (alivio de más del 50% del dolor, o descenso de las puntuaciones del dolor en la escala numérica a <3/10), considerar que el test está finalizado.
 - Eficacia moderada (alivio del dolor entre el 30-50%, o descenso de las puntuaciones del dolor en la escala numérica a 4-6/10), administrar una nueva dosis de ketamina de 0,2 mg/kg y reevaluar el efecto a los 60 min.
 - En ausencia de eficacia, administrar otra dosis de 0,4 mg/kg y reevaluar el efecto a los 60 min.

Si no hay dolor continuo y/o dificultades para realizar el test:

- Administrar una perfusión continua por vía sc de 0,1 mg/kg/h de ketamina.

4.6.2 Instauración de una perfusión continua de ketamina por vía subcutánea o intravenosa

- Selección de la dosis de ketamina según la respuesta del test:
 - Eficacia adecuada de 0,4 mg/kg. Administrar una perfusión continua vsc de 0,1 mg/kg/h de ketamina.
 - Eficacia adecuada con 0,6 mg/kg. Administrar una perfusión continua vsc de 0,15 mg/kg/h de ketamina.
 - Eficacia moderada con 0,6 mg/kg/h. Administrar una perfusión continua vsc de 0,2 mg/kg/h de ketamina.
 - Eficacia adecuada con 0,8 mg/kg/h. Administrar una perfusión continua vsc de 0,2 mg/kg/h de ketamina.
 - Eficacia moderada con 0,8 mg/kg. Administrar una perfusión continua vsc de 0,3 mg/kg/h de ketamina.
 - Ausencia de eficacia con 0,8 mg/kg. Considerar que el dolor del paciente no responde adecuadamente a la ketamina. Buscar otras alternativas analgésicas. Si estas no están claramente disponibles, ensayar una perfusión continua vsc de 0,4-0,5 mg/kg/h de ketamina.

- Administrar uno de los siguientes tratamientos como profilaxis de los efectos secundarios de la ketamina:
 - Dlacepam 2,5 mg/12 h por vía oral (vo).
 - Haloperidol 1,5-2,5 mg/12 h vo.
 - Tratar episodios puntuales de efectos secundarios psicodislépticos con 2,5 mg de midazolam sc, o 1-2,5 mg sc de haloperidol.

- Reducir un 30-50% la dosis de opioides, según la situación clínica del paciente, si la dosis seleccionada de ketamina es >0,3 mg/kg/h.

- Monitorizar:
 - Presión arterial, ritmo y frecuencia cardíaca cada 8 horas. Suspender el tratamiento ante la aparición de arritmias cardíacas o crisis hipertensivas graves pese al tratamiento antihipertensivo.
 - Somnolencia excesiva y frecuencia respiratoria como signos de riesgo de sobredosificación de opioides, cada 6-8 horas. Disminuir un 30-50% de la dosis de opioide si hay somnolencia excesiva (nivel -2 mantenido en la Richmond Agitation Sedation Scale mantenido), y/o descenso de la frecuencia cardíaca a ≤ 10 lpm.

- Cuidados de la zona de administración:
 - Cuidados habituales de la vía iv o sc. La zona de administración sc debe cambiarse cada 24 horas para evitar irritaciones cutáneas. En pacientes susceptibles, que desarrollan con facilidad irritación cutánea, administrar 1 mg de dexametasona en la zona de punción 30-15 minutos antes de iniciar la perfusión.

4.6.3 Determinación de la dosis de ketamina en perfusión continua cada 8-12-24 horas, tras haberse instaurado la dosis inicial

Selección de la dosis de ketamina según la respuesta a la dosis inicial:

- Eficacia completa (dolor 0/10). Mantener la dosis.
- Eficacia adecuada (dolor <4/10). Aumentar la dosis en 0,05 mg/kg/h.
- Eficacia moderada (dolor 4-6/10). Aumentar la dosis en 0,1 mg/kg/h.
- Eficacia baja (mejoría del dolor pero persiste >7/10). Aumentar la dosis en 0,2 mg/kg/h.
- Eficacia nula: a) aumentar la dosis en 0,2 mg/kg/h; b) considerar dolor no sensible a la ketamina con dosis de 0,5 mg/kg/h.

4.6.4 Paciente con dolor aliviado tras el tratamiento con ketamina

Mantener el tratamiento durante 3 días y suspenderlo.

4.6.5 Paciente cuyo dolor no se ha controlado por completo con ketamina

- Suspender la ketamina:
 - Si el alivio del dolor es inferior al 30% con dosis $\geq 0,5$ mg/kg/h.
 - Si aparecen efectos secundarios intolerables con cualquier dosis.
- Búsqueda de la mejor sinergia entre ketamina y opioides, si el alivio del dolor con la ketamina es $\geq 30\%$, si no hay efectos secundarios o estos son tolerables, y si no se dispone de otra alternativa terapéutica (farmacológica o intervencionista).
 - Mantener la dosis de ketamina y aumentar un 50% la dosis de opioides.
 - Si la respuesta es satisfactoria a las 24 horas, mantener el tratamiento 72 horas y considerar la nueva conducta terapéutica según la situación clínica 4.6.4.
 - Si la respuesta es insatisfactoria:
 - Si tras el aumento, la eficacia analgésica no es satisfactoria, suspender la ketamina y seguir incrementando la dosis de opioides.

4.6.6 Uso de dosis de rescate para el tratamiento de episodios de dolor moderado–intenso en pacientes tratados con ketamina

- Seleccionar, según la intensidad del dolor, entre:
 - Ketamina 0,05-0,1 mg/kg, si el episodio de dolor es intenso o de características neuropáticas de duración superior a 30 minutos.
 - Opioides de acción rápida (véase el capítulo de tratamiento del dolor irruptivo, 4.2): a) una décima parte de la dosis diaria del opioide basal por vía iv y sc; b) fentanilo por vía transmucosa oral, sublingual.

4.6.7 Protocolo de uso de la ketamina en pulso (burst of ketamine) de 3-5 días

- Inicio del tratamiento con 100 mg/día. Si a las 24 horas el dolor está controlado y no hay efectos secundarios intolerables, mantener la dosis 3 días y después suspender el tratamiento.
- Si el dolor no se ha controlado con 100 mg/día y no hay efectos secundarios intolerables, subir la dosis a 300 mg/día. Si a las 24 horas el dolor está controlado y no hay efectos secundarios intolerables, mantener el tratamiento de 300 mg/día durante 3 días y después suspender el tratamiento.
- Si el dolor no se ha controlado con 300 mg/día y no hay efectos secundarios intolerables, subir la dosis a 500 mg/día. Si a las 24 horas el dolor está controlado y no hay efectos secundarios intolerables, mantener el tratamiento de 500 mg/día durante 3 días y después suspender el tratamiento.
- Si el dolor no está controlado o hay efectos secundarios no tolerables a las 24 horas de iniciado el tratamiento con 500 mg/día de ketamina, considerar que el tratamiento no es eficaz.

5

**SÍNTOMAS
RESPIRATORIOS**

Capítulo 5.1

CUIDADOS DE LA TRAQUEOSTOMÍA

María del Carmen Pérez Afonso,
José María Tomás Pellicer Valverde, José María Reyes Pérez

INTRODUCCIÓN	163
SITUACIONES CLÍNICAS	165
5.1.1 Cuidados generales	165
5.1.2 Obstrucción de la cánula por tapón mucoso	166
5.1.3 Broncorrea profusa sin signos de sobreinfección	166
5.1.4 Broncorrea profusa con signos de sobreinfección	167
5.1.5 Desplazamiento de la cánula y/o decanulación accidental	167
5.1.6 Broncoaspiración y salida de alimento periestomal	167
5.1.7 Complicaciones del estoma	168

Capítulo 5.1

INTRODUCCIÓN

Conceptos

La traqueostomía es la comunicación de la tráquea con el medio externo a través de un orificio en el que se coloca habitualmente una cánula endotraqueal. De esta forma se consigue mantener permeable la vía aérea alta.

Es frecuente que en las unidades de cuidados paliativos ingresen pacientes con tumores oro-faringo-faciales con traqueostomía. El adecuado cuidado de ésta puede prevenir sus complicaciones y evitar un mayor deterioro de la calidad de vida del paciente.

La indicación de una traqueostomía en pacientes ya incluidos en el programa de cuidados paliativos depende de su situación clínica y pronóstico, así como de la certeza de que el origen de la disnea sea exclusivamente por alteración de la vía aérea alta, sin que exista un compromiso del resto de los elementos que intervienen en la ventilación.

Complicaciones

La principal consecuencia de la traqueostomía es la pérdida de la comunicación verbal, que puede resolverse parcialmente mediante escritura, señas o gestos. Otras complicaciones presentes son la eliminación directa de los fluidos bronquiales, la producción de ruidos y olores respiratorios más notorios y el trastorno de la imagen corporal. Esto puede conducir al paciente traqueostomizado a un aislamiento social.

La broncorrea es una de las complicaciones de la traqueostomía. Puede ser tratada mediante fármacos con efecto antisecretor por su actividad anticolinérgica. Destacan entre éstos los antidepresivos tricíclicos y el N-butilbromuro de hioscina. El uso de antibióticos sistémicos está indicado cuando exista una broncorrea purulenta. No se puede afirmar que un tratamiento antibiótico mantenido prevenga la broncorrea y teóricamente podría seleccionar gérmenes multirresistentes. Los antibióticos a utilizar no son distintos de los que se usan habitualmente en las infecciones pulmonares, como quinolonas, betalactámicos y macrólidos.

Otras complicaciones de la traqueostomía son la salida de la cánula, las lesiones de la piel circundante, el sangrado, la dermatitis y la existencia de úlceras por presión en el área del estoma. Cada una de ellas conlleva un tratamiento que comprende actividades de limpieza y manipulación adecuadas de la zona hasta un tratamiento específico que puede requerir curas con antimicóticos y/o antibióticos.

Bibliografía

- Badillo Melgar AG, Jimeno Galván MR, Vázquez Gandullo E, García Hidalgo A. Manejo del paciente traqueostomizado, cánulas y aplicación de fármacos inhalados. neumosur.net/files/publicaciones/ebook/25-TRAQUEOSTOMIZADO-Neumologia-3_ed.pdf (acceso marzo 2022).
- Aragón Copete R, Murez Mójica N, Mójica Blanco A. Cuidados de Enfermería a pacientes traqueostomizados en UCI. revista-portalesmedicos.com/revista-medica/cuidados-enfermeria-pacientes-traqueostomizados-uci/ (acceso marzo 2022).
- Reyes Pérez JM. Cuidados de la traqueostomía. En: Benítez-Rosario MA, González-Guillermo T (ed). *Tratamientos protocolizados en Cuidados Paliativos*. Madrid: YOU & US, S.A., 2010; p 185.
- Murphy BA, Zatarain LA, Cmelak AJ, Bayles S, Dowling E, Billante CR, et al. Palliative issues in the care of patients with cancer of the head and neck. En: Cherny NI, Fallon MT, Kaasa S, Portenoy RK, Currow DC (eds). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2015; pp 940-952.
- Mackey RM, Loaiciga F. Other respiratory symptoms (cough, hiccup, and secretions). En: Bruera E, Irene J, Higginson, ChF, von Gunten, Tatsuya Morita (eds). *Boca Raton (USA): Taylor & Francis Group, LLC, 2021; pp 433-439.*
- Lucchesi M, Fulfaro F, Giusti R, Ripamonti CI. Fistulas. En: Bruera E, Irene J, Higginson ChF, von Gunten, Tatsuya Morita (eds). *Boca Raton (USA): Taylor & Francis Group, LLC, 2021; pp 547-550.*

SITUACIONES CLÍNICAS

5.1.1 Cuidados generales

- Higiene periódica del estoma y de la cánula para evitar la formación de costras:
 - Lavado de manos antes y después de tocar el estoma.
 - Limpiar la zona con solución fisiológica, secar minuciosamente e impregnar con desinfectante toda la piel circundante; debe realizarse cada 12 horas para que éste permanezca limpio, previniendo así su maceración e infección.
 - Mantener limpia la cánula, sin secreciones reseca adheridas en sus paredes y que podrían ser causa de obstrucción.
 - Debe extraerse la parte interna de la cánula, y con ayuda de un cepillo o una gasa, limpiarla con agua y jabón neutro; dejarla durante 10-20 minutos en agua oxigenada templada y secarla posteriormente al aire.
- Observar el aspecto del estoma, vigilando la aparición de signos de infección.
- Cubrir la piel que rodea el orificio con un apósito absorbente (con elevada capacidad de absorción y adaptabilidad que permita una gestión eficaz del exudado), protegiéndola de la humedad de las secreciones traqueales.
- Asegurar la cánula con una cinta alrededor del cuello de forma segura y cómoda.
- Cambios de cánula frecuentes.
- Ejercicios respiratorios:
 - De percusión del tórax: consiste en dar palmadas sobre el tórax, de manera rítmica, con las manos huecas para desalojar mecánicamente las secreciones más espesas adheridas a las paredes traqueobronquiales.
 - De espiración controlada, que persigue el desarrollo de una vibración mediante la compresión intermitente de la pared torácica durante la espiración, intentando aumentar la velocidad del aire espirado para desprender las secreciones.
 - Educación de la tos: consiste en enseñar a toser, después de una inspiración profunda, durante la espiración, procurando hacerla en dos o tres tiempos para un mejor arrastre de las secreciones. Respirar lenta y profundamente mientras se está sentado tan erguido como sea posible; contener la respiración diafragmática durante

3-5 segundos y luego espirar lentamente tanto aire como sea posible; hacer una segunda inspiración profunda, contenerla y toser con fuerza desde lo profundo del pecho; toser dos veces de forma corta y forzada; descansar después de la sesión; es conveniente que la persona tosa de forma controlada 3 o 4 veces al día, media hora antes de las comidas y al acostarse (descansar de 15 a 30 minutos después de cada sesión).

- Favorecer la expectoración para evitar tapones de moco, con aumento de la humedad ambiental mediante un humidificador, especialmente por la noche. Posteriormente, evitar secreciones y sequedades.
- Si fuera necesario, emplear un aspirador de secreciones.

5.1.2 Obstrucción de la cánula por tapón mucoso

El acúmulo de secreciones y los sangrados de la mucosa, consecuentes a las reiteradas aspiraciones, contribuyen a la formación de tapones de moco. Esto puede desencadenar un estímulo del reflejo tusígeno, dando lugar a accesos de tos, a veces de manera violenta y continuada.

Ante la sospecha de obstrucción por tapón de moco:

- Retirar la cánula interna y valorar su permeabilidad.
- Aspirar secreciones traqueales en el caso de que se disponga de aspirador y estimular al paciente a que tosa si es posible. El proceso de aspiración no debe durar más de 15 segundos y a una presión de 80-110 mmHg.
- Las aspiraciones serán profundas (de 15 a 20 cm dentro de la tráquea) y no deberán ejecutarse de forma sistemática. Habría que considerar la necesidad de administrar opioides y/o un ansiolítico de acción rápida (p. ej., midazolam 1-2 mg), antes de la realización de la técnica, para evitar la disnea y/o la ansiedad del paciente.
- Si no se consigue extraer el tapón mucoso, instilar una solución salina por la traqueostomía en forma de bolos, no más de 1 cc cada vez, con aspiración posterior. Si persiste el problema, se procederá a la retirada de toda la cánula (interna y externa) y a valorar mediante visualización directa del trayecto traqueal.

5.1.3 Broncorrea profusa sin signos de sobreinfección:

Se ejecutarán las medidas siguientes:

- Favorecer la hidratación oral.
- Administrar N-butilbromuro de hioscina, 20-40 mg/6-8 h vo.

- Si no se obtiene respuesta o el paciente presenta alteración ansiosa-depresiva, iniciar la administración de amitriptilina, 10 mg/24 h, en personas mayores de 75 años, y 25 mg/24 h en los más jóvenes. Incrementar cada 48-72 h según la respuesta clínica hasta obtener el control de la broncorrea o hasta la aparición de efectos secundarios.

5.1.4 Broncorrea profusa con signos de sobreinfección

Se llevarán a cabo las siguientes medidas:

- Favorecer la hidratación oral.
- Iniciar tratamiento antibiótico
- No emplear antiseoretos hasta que la sobreinfección esté controlada.

5.1.5 Desplazamiento de la cánula y/o decanulación accidental

Las medidas a adoptar son:

- Recolocar la cánula siguiendo la trayectoria anatómica y fijarla adecuadamente con la cinta alrededor del cuello.
- Si no resulta posible, se procederá a colocar una cánula de menor tamaño o, en su defecto, se puede emplear la propia cánula interna que ya llevaba el paciente, por ser de un diámetro menor, para posteriormente intentar volver a colocar la cánula habitual.

Si los movimientos de recolocación no se realizan con el suficiente cuidado, podría provocarse una “falsa vía” en el tejido peritraqueal. Para prevenirlo, se tendrá un cuidado estricto a la hora de hacer los cambios de cánula teniendo luz suficiente para visualizar directamente el trayecto traqueal.

5.1.6 Broncoaspiración y salida de alimento periestomal

Durante la deglución podrían presentarse accesos de tos, ahogamiento o salida de alimento o líquido alrededor del estoma o a través de la cánula.

Para prevenir la broncoaspiración se recomienda la ingesta de alimentos de consistencia espesa, el uso de espesantes, vigilancia mientras el paciente come y bebe, una adecuada masticación y una deglución relajada en una postura adecuada.

5.1.7 Complicaciones del estoma

Dermatitis periestomal

Es la erosión e inflamación de la epidermis que rodea la traqueostomía. La causa principal es la humedad de la zona provocada por el acúmulo de secreciones respiratorias, favoreciendo el proceso alteraciones cutáneas previas y tratamientos radioterápicos. Otras causas son la irritación mecánica, la dermatitis alérgica e infecciosa y la propia radiodermatitis.

Para evitar su aparición se ha de colocar correctamente el apósito evitando fugas del exudado respiratorio que favorezcan la maceración por excesiva humedad.

Los cuidados se basan en: a) elección de apósitos con gran capacidad de absorción de exudado y de eliminación de la humedad de la piel circundante al estoma; b) uso de cremas antimicóticas o antibióticas si hay semiología de infección cutánea.

Granuloma periestomal

Es una reacción inflamatoria manifestada por la existencia de tejido de granulación alrededor del borde estomal. Esto puede ocasionar déficit de epitelización, sangrado periestomal durante el cambio de cánula o la estenosis del propio estoma. El granuloma se desarrolla alrededor de una herida favorecido por procesos infecciosos, inflamatorios, edema o reacción de cuerpo extraño.

Como medidas preventivas se evitará la fricción mediante una correcta fijación de la cánula, se tendrá cuidado en los cambios empleando siempre una cánula de tamaño adecuado al estoma.

Deberá consultarse con el servicio de ORL si el granuloma es tan intenso que dificulta el uso de la cánula.

Hemoptisis

A veces el sangrado ocurre tras una aspiración vigorosa, lo que provocaría irritación o laceración traqueal. También puede aparecer coincidiendo con el cambio de cánula, por la presencia de una úlcera o granuloma debido al propio roce de la cánula.

Cuando el cuadro de sangrado es aislado, de poca cuantía y autolimitado, debe mantenerse una actitud expectante. Para situaciones de mayor gravedad (ver capítulo 9.3).

Úlcera periestomal por presión

Aparece como resultado de una presión continuada sobre una misma zona, lo que provoca isquemia y alteraciones en diversos grados sobre la piel afectada. La causa principal es el roce de la cánula en el trayecto traqueal o periestomal. Se debe evitar la sobreinfección y la presión en la zona.

Para prevenirla hay que asegurar una correcta limpieza de la zona, cambios de cánula frecuentes, así como cambios posturales del paciente, una adecuada hidratación de la piel y una correcta alimentación.

Los cuidados se basan en la limpieza de la zona y la hidratación con solución fisiológica.

En los puntos de sangrado de laceraciones o granulomas se aplicarán apósitos hemostáticos; también puede realizarse homeostasis con nitrato de plata.

En estos casos puede estar recomendado el empleo de cremas hidratantes y reepitelizantes.

Capítulo 5.2

DISNEA

Daniel Gainza Miranda, Miguel Ángel Cuervo Pinna

INTRODUCCIÓN	173
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	182
SITUACIONES CLÍNICAS	184
5.2.0 Consideraciones generales para el tratamiento de la disnea en pacientes con neoplasias, neumopatías o cardiopatías	184
5.2.1 Disnea de leves esfuerzos asociada a cáncer de pulmón o a infiltración pulmonar metastásica, sin otro proceso intercurrente	184
5.2.2 Disnea relacionada con derrame pleural neoplásico	187
5.2.3 Disnea asociada a obstrucciones traqueales–bronquiales intrínsecas o extrínsecas neoplásicas, con/sin atelectasia pulmonar	187
5.2.4 Disnea en pacientes que han recibido recientemente radioterapia externa pulmonar (neumonitis actínica)	187
5.2.5 Disnea secundaria a compresión de la vena cava superior (paciente con edema facial, palpebral y de uno o los dos brazos, con/sin estridor)	188
5.2.6 Disnea de reposo o de mínimos esfuerzos asociada a EPOC grave en situación estable	188
5.2.7 Disnea asociada a una EPOC reagudizada (incremento de la disnea, con expectoración purulenta, con/sin aumento de la expectoración, con/sin fiebre)	190
5.2.8 Disnea asociada a anemia	190
5.2.9 Disnea asociada a insuficiencia cardíaca congestiva	190
5.2.10 Disnea de reposo asociada a enfermedad neuromuscular	191
5.2.11 Paciente con disnea de reposo y ansiedad moderada/intensa (EVA ≥ 4)	191

5.2.12	Pacientes con crisis de ansiedad y/o pánico respiratorio asociadas a la crisis de disnea	192
5.2.13	Disnea de reposo, en paciente con respuesta incompleta a los opioides (tras incrementos reiterados de las dosis en paciente oncológico o sin respuesta a dosis equivalentes a 30 mg de morfina total diaria en pacientes no oncológicos) y sin criterio para instaurar una sedación paliativa	192
5.2.14	Pacientes con crisis graves de disnea de reposo recurrentes o mantenidas refractarias al uso de opioides y benzodiacepinas	192

INTRODUCCIÓN

Concepto

La Sociedad Americana de Enfermedades del Tórax define la disnea como «una experiencia subjetiva de molestia para respirar que consiste en sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad.¹ Es un síntoma discapacitante, con un deterioro general de la calidad de vida de los pacientes.²

La prevalencia en pacientes oncológicos varía con la localización del tumor primario, el estadio de la enfermedad y otros factores.³ En un estudio realizado por el equipo de cuidados paliativos de Badajoz, hasta un 56% de los enfermos incluidos manifestaron este síntoma durante la enfermedad.⁴ Estos datos concuerdan con los descritos por Conill et al.⁵, que encontraron que la disnea ocurría hasta en el 40% de los pacientes oncológicos en el momento del diagnóstico y en un 47% en la última semana de vida. En un estudio longitudinal con pacientes con cáncer de pulmón, el síntoma disnea fue el más discapacitante.⁶ La carga sintomática de la disnea se traduce en una mayor limitación funcional y en una mayor sobrecarga para el cuidador.⁷ En el contexto de un cáncer avanzado, la existencia de disnea, especialmente de reposo, indica un peor pronóstico.⁴

Clasificación

Los pacientes describen varios tipos de disnea: disnea la mayor parte del día (basal o de base), disnea de base que se exacerba con algunas maniobras o espontáneamente, y disnea intermitente o episodios de disnea, sin disnea de base.⁸ La mayoría de los estudios sugieren que, en pacientes con cáncer avanzado, la “disnea episódica” puede ser más prevalente que la disnea basal, con tasas de hasta el 80%.⁷

A la exacerbación de la disnea se le han aplicado diferentes términos en la literatura: disnea aguda,⁹ episódica,¹⁰ intermitente¹¹ o irruptiva¹². Se han realizado estudios tanto internacionales como en España (el estudio INSPIRA), con objeto de alcanzar una definición de consenso para la disnea episódica.^{13,14} Como resultado del estudio INSPIRA, realizado en pacientes oncológicos, se ha consensuado definir la disnea episódica como “**la aparición o incremento de una crisis de disnea caracterizada por una dificultad respiratoria transitoria y desproporcionada**, ocasionada por un desencadenante conocido o desconocido y con la presencia o no de disnea de reposo”.¹⁴

Etiología

Las posibles causas de disnea se recogen en la tabla 1, adaptada de Kin-Sang et al.¹⁵ La mayoría de los estudios han puesto de manifiesto más de una causa que justifique la disnea.

Entre las causas de la disnea son potencialmente reversibles la insuficiencia cardíaca, la anemia, el broncoespasmo, el derrame pleural, las neumonías, la compresión de la vena cava superior, y algunas obstrucciones traqueobronquiales.¹⁶ La existencia de un tromboembolismo pulmonar agrava el pronóstico y dificulta el alivio de la disnea. En los pacientes con enfermedades neurodegenerativas pueden estar presentes estas causas asociadas al déficit de ventilación por alteración muscular.

TABLA 1.

	Causas pulmonares locales		Causas sistémicas
Afección oncológica directa	Efecto indirecto del cáncer	Enfermedad concomitante	Afección maligna/paramaligna
Cáncer de pulmón, metástasis	Neumotórax	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma	Debilidad muscular respiratoria: caquexia tumoral, síndrome paraneoplásico, miopatía esteroidea, alteraciones hidroelectrolíticas
Afección pleural: derrame, mesotelioma	Neumonía, aspiración, fistula traqueoesofágica, infección oportunista	Enfermedad pulmonar restrictiva: deformidad de pared intersticial	Afección sanguínea: anemia, hiperviscosidad
Afección pericárdica: derrame	Embolia pulmonar	Cardíaca: ICC, cardiopatía isquémica, arritmia	Elevación diafragmática: parálisis diafragmática, ascitis, hepatomegalia
Afección traqueal Afección vascular: SVCS, embolia tumoral Afección linfática: linfangitis carcinomatosa	Relacionadas con el tratamiento: cirugía pulmonar, quimioterapia, radioterapia (neumonitis, fibrosis pulmonar)		Afecciones no malignas, enfermedad neuromuscular, crisis de ansiedad, obesidad
Parálisis frénica			
Infiltración de la pared torácica			

Diagnóstico: evaluación multidimensional de la disnea

La aproximación diagnóstica comprende una serie de aspectos:

- Identificar las causas subyacentes mediante una historia clínica detallada, el examen físico y las pruebas complementarias dirigidas (pulsioximetría, gasometría arterial, radiografía de tórax, tomografía computarizada [TC] de tórax, hemograma, bioquímica y otras).
- Caracterizar el tipo de disnea y su intensidad. Para ello se utilizan escalas específicas. Entre las escalas unidimensionales, de uso común para evaluar solo la intensidad de la disnea, se encuentran:
 - **La escala visual analógica, la escala numérica y la escala nominal**, de forma similar a las que se utilizan para evaluar la intensidad del dolor.
 - **Escala del *British Medical Research Council* (escala del MRC)**. Gradúa la disnea de 0, para la que aparece solo ante esfuerzos muy intensos, a 4, para la disnea que aparece al realizar mínimos esfuerzos como vestirse, o que impide al paciente salir del domicilio. Esta escala, por su facilidad de uso, está muy extendida y actualmente es una de las variables a tener en cuenta en la clasificación tanto de la EPOC como de la IC y muestra correlación pronóstica de forma independiente. Existe una escala modificada (mMRC) diseñada para que sea el paciente el que evalúe su propia disnea.
 - **Escala de Borg**. Gradúa la disnea de 0 (ausencia de disnea) a 10 (máxima disnea), en función del esfuerzo que se realiza. El 10 es la disnea que se presenta ante un esfuerzo muy duro. Se ha descrito una versión modificada en la que 10 es la disnea “casi máxima” dejando abierta la posibilidad de una puntuación superior (disnea máxima) para obtener una mejor diferencia respecto a una basal muy alta, evitando así el efecto techo.
- Otras escalas que, además de valorar la intensidad de la disnea, evalúan su repercusión en otras esferas de la calidad de vida del paciente:
 - ***Cancer Dyspnea Scale* (CDS)**. Se ha validado recientemente para el cáncer de pulmón. Es una escala autoaplicable, que a través de 12 ítems valora la respuesta al esfuerzo, la ansiedad y el malestar.
 - ***Respiratory Distress Observation Scale* (RDOS)**. Ha sido validada para pacientes con disnea y delirium en situación de últimos días o pacientes en coma.⁷ Consiste en 8 variables que incluyen: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, inquietud psicomotriz, respiración paradójica, utilización de musculatura accesoria, quejido respiratorio, aleteo nasal y expresión facial de miedo.

Tratamiento

El control sintomático de la disnea en pacientes con EPOC avanzada se basa en el tratamiento farmacológico (en el que la terapia broncodilatadora y la opioide son esenciales), la oxígeno terapia y las intervenciones no farmacológicas (figura 1).

Apoyo
a la familia

3 Tratamiento **opioide**
± benzodiacepina
± neuroléptico

2 Intervenciones **no farmacológicas**
(cognitivas, respiratorias y funcionales)

1 Optimizar terapia **broncodilatadora** (de acción corta) [SAMA y SABA] y larga [LAMA y LABA] ± oxigenoterapia

SAMA: *short-acting muscarinic antagonist* (bromuro de ipratropio). SABA: *short-acting β-agonist* (salbutamol o la terbutalina). LABA: *long-acting β-agonists* (salmeterol, formoterol e indacaterol). LAMA: *long-acting muscarinic antagonist* (bromuro de tiotropio)

FIGURA 1. Escalera de planificación anticipada de decisiones LagunAdvance.

La oxigenoterapia es efectiva en los pacientes con enfermedades neumológicas, pero su efectividad es discutible en los pacientes con cáncer en fase terminal (tabla 2)¹⁷.

Los opioides utilizados en el tratamiento de la disnea deberían administrarse por vía sistémica. No hay datos que avalen la eficacia de los opioides nebulizados en el alivio de la dificultad respiratoria.¹⁸ En el tratamiento de las crisis de disnea ante leves esfuerzos o en reposo, algunos datos sugieren que el fentanilo administrado por vía intranasal puede ser eficaz.¹⁹ Aunque existen estudios de casos que describen el beneficio del fentanilo por vía transmucosa oral, el único ensayo clínico publicado no lo pudo demostrar.²⁰ La indicación del uso de los opioides en la disnea no está contemplada en la ficha técnica, por lo que debe considerarse solicitar el permiso pertinente para su uso compasivo.

Uno de los aspectos no resueltos respecto del uso de los opioides en el tratamiento de la disnea es qué dosis utilizar. No se dispone de datos consistentes, ni recomendaciones explícitas en guías clínicas, que detallen específicamente la dosificación de los opioides para el tratamiento basal ni para las crisis de disnea. En relación a las recomendaciones de expertos se propone: ^{21,22}

- a) En pacientes no expuestos a opioides, iniciar el tratamiento con dosis bajas, 5-10 mg/12 h de morfina de liberación sostenida o 5 mg/4 h de liberación rápida por vía oral, o 10 mg/día por vía parenteral.
- b) En pacientes expuestos a opioides, incrementar en un 20-50% la dosis previa. No está bien definido qué dosis debe considerarse como límite para considerar que un paciente con disnea no responde a los opioides.

En el caso de pacientes con EPOC se ha establecido una dosis de 30 mg/día en relación con diferentes estudios, sin que se disponga de una evidencia de alta calidad.²³ Por otro lado, en pacientes con cáncer, el uso de dosis de rescate muy superiores, hasta un 40% de la dosis diaria de opioides, ha evidenciado una eficacia mayor a la de las dosis de rescate habitualmente usadas en el tratamiento del dolor, 1/6-1/10 de la dosis diaria de opioide.

David Hui et al.¹⁷, en representación de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) elaboraron en el 2021, fruto de la revisión sistemática realizada por el panel de expertos, una guía clínica de actuación ante la disnea del paciente con cáncer avanzado. Un resumen de ella se describe en la tabla 2, que recoge las recomendaciones para la terapia farmacológica y las intervenciones no farmacológicas.

TABLA 2. Recomendaciones ASCO para el tratamiento de la disnea en el paciente neoplásico

Evidencia científica		
Tratamiento farmacológico	Grado de evidencia	Fuerza de la recomendación
Los opioides por vía sistémica deberían ofrecerse cuando las intervenciones no farmacológicas son insuficientes	Baja	Moderada
Las benzodiazepinas de vida media corta pueden ser ofrecidas a pacientes con disnea relacionada con ansiedad, que persiste a pesar de la toma de opioides e de intervenciones no farmacológicas	Baja	Débil
Los corticoides sistémicos pueden ser útiles en pacientes con obstrucción al flujo aéreo o cuando la inflamación es un factor que contribuye a la disnea	Baja	Débil
Los fármacos broncodilatadores deberían ser utilizados para mejorar la disnea cuando los pacientes tienen EPOC o evidencia de hiperreactividad bronquial	Baja	Débil
Existe insuficiente evidencia o escasa recomendación que justifique el uso de antidepresivos, neurolépticos o furosemida inhalada para la disnea		
La sedación paliativa continua debería ser ofrecida a pacientes con disnea refractaria a todo tipo de tratamiento estándar y a quienes tienen una esperanza de vida de días	Baja	Moderada
Intervenciones no farmacológicas	Grado de evidencia	Fuerza de la recomendación
Administración directa de aire en la cara con abanico, ventilador...	Intermedia	Moderada
La oxigenoterapia debería estar disponible para pacientes con hipoxemia y disnea (saturación de O ₂ <90% en el aire ambiente)	Intermedia	Moderada
Un ensayo terapéutico con oxigenoterapia a alto flujo a través de gafas nasales, debería ofrecerse si la disnea es intensa y persiste la hipoxemia a pesar de aplicar oxigenoterapia estándar	Baja	Moderada
La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) puede ser útil en pacientes con disnea importante a pesar de otras medidas estándar	Baja	Moderada
Otras medidas no farmacológicas, tales como técnicas de respiración, posturales, relajación, distractorias, meditación, autocontrol, terapia física o musicoterapia, pueden ser útiles	Baja	Débil
La acupuntura o la reflexología pueden tener utilidad en pacientes con disnea	Baja	Débil
No existe evidencia ni recomendación (ni a favor ni en contra) para el papel de la rehabilitación pulmonar en pacientes con cáncer avanzado y disnea		

No se dispone de muchos datos sobre la eficacia de los opioides en el alivio de la disnea por insuficiencia cardíaca. No obstante, se ensayan como tratamiento paliativo en relación con las observaciones científicas disponibles.²⁴ Por otro lado, a los efectos de mejorar la disnea de las enfermedades neuromusculares, también se ensaya el uso de opioides, por extrapolación de su beneficio en los pacientes neoplásicos o con EPOC, aunque no hay estudios que hayan evaluado adecuadamente su eficacia.

Referencias bibliográficas

1. Meek PM, Schwartzstein RM, Adams L, Altose MD, Breslin EH, Carrieri-Kohlman V, et al. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:321-40.
2. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31:58-69.
3. Hui D, dos Santos R, Chisholm GB, Bruera E. Symptom Expression in the Last Seven Days of Life Among Cancer Patients Admitted to Acute Palliative Care Units. *J Pain Symptom Manage*. 2015;50(4):488-94.
4. Cuervo Pinna MA, Mota Vargas R, Redondo Moralo MJ, Sanchez Correias MA, Pera Blanco G. Dyspnea —a bad prognosis symptom at the end of life. *Am J Hosp Palliat Care*. 2009;26(2):89-97.
5. Conill C, Verger E, Henríquez I, Saiz N, Espier M, Lugo F, et al. Symptom prevalence in the last week of life. *J Pain Symptom Manage*. 1997 Dec;14(6):328-31.
6. Tishelman C, Petersson LM, Degner LF, Sprangers MA. Symptom prevalence, intensity, and distress in patients with inoperable lung cancer in relation to time of death. *J Clin Oncol*. 2007;25(34):5381-9.
7. Reddy SK, Parsons HA, Elsayem A, Palmer JL, Bruera E. Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Palliat Med*. 2009;12(1):29-36.
8. Simon ST, Bausewein C, Schildmann E, Higginson IJ, Magnussen H, Scheve C, et al. Episodic breathlessness in patients with advanced disease: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(3):561-78.
9. Escalante CP, Martin CG, Elting LS, Price KJ, Manzullo EF, Weiser MA, et al. Identifying risk factors for imminent death in cancer patients with acute dyspnea. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20(5):318-25.
10. Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, Park M, Liu D, Balachandran DD, et al. Effect of Prophylactic Fentanyl Buccal Tablet on Episodic Exertional Dyspnea: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(6):798-805.
11. Dye L, Freed JK, Leschke JR, Pagel PS. A rare cause of intermittent dyspnea, occasional palpitations, and atypical chest discomfort. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32: 2031–3.
12. Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, Chisholm G, Morgado M, Reddy S, Bruera E. Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(2):209-17.
13. Simon ST, Weingärtner V, Higginson IJ, Voltz R, Bausewein C. Definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness: consensus by an international Delphi survey. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(5):828-838.
14. Julià-Torras J, Cuervo-Pinna MÁ, Cabezón-Gutiérrez L, Lara PC, Prats M, Margarit C, et al. Definition of Episodic Dyspnea in Cancer Patients: A Delphi-Based Consensus among Spanish Experts: The INSPIRA Study. *J Palliat Med*. 2019;22(4):413-419.
15. Kin-Sang Chan, Doris M.W. Tse, and Michael M.K. Sham. Dyspnoea and other respiratory symptoms in palliative care. En: Derek D, Hanks G, Cherny N, Calman K (eds). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2015.pp 421-432.

16. Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, Shugarman LR, Wilkinson A, Mularski RA, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2008;148:147-59.
17. Hui D, Bohlke K, Bao T, Campbell TC, Coyne PJ, Currow DC, et al. Management of Dyspnea in Advanced Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39(12):1389-1411.
18. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 31;3(3):CD011008.
19. Hui D, Hernandez F, Larsson L, Liu D, Kilgore K, Naberhuis J, et al. Prophylactic Fentanyl Sublingual Spray for Episodic Exertional Dyspnea in Cancer Patients: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2019;58(4):605-613.
20. Pinna MÁ, Bruera E, Moralo MJ, Correas MÁ, Vargas RM. A randomized crossover clinical trial to evaluate the efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of dyspnea on exertion in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care.* 2015;32(3):298-304.
21. Hui D, Bruera E. Use of short-acting opioids in the management of breathlessness: an evidence-based review. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2020;14(3):167-176.
22. Mori M, Kawaguchi T, Imai K, Yokomichi N, Yamaguchi T, Suzuki K, et al. EASED Investigators. Visualizing How to Use Parenteral Opioids for Terminal Cancer Dyspnea: A Pilot, Multicenter, Prospective, Observational Study. *J Pain Symptom Manage.* 2021;62(5):936-948.
23. Currow DC, McDonald C, Oaten S, Kenny B, Allcroft P, Frith P, et al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42(3):388-99.
24. Kawaguchi J, Hamatani Y, Hirayama A, Nishimura K, Nakai E, Nakamura E, et al. Experience of morphine therapy for refractory dyspnea as palliative care in advanced heart failure patients. *J Cardiol.* 2020;75(6):682-688.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA DISNEA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
Disnea en el paciente oncológico	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar si procede: <ul style="list-style-type: none"> • Derrame pleural • Anemia • Insuficiencia cardíaca • Neumopatías • Infección pulmonar • Evaluar intensidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento específico de las causas • Considerar la oxigenoterapia si hay hipoxemia • Tratamiento no farmacológico + tratamiento paliativo con opioides si hay disnea de mínimos esfuerzos o en reposo • Iniciar tratamiento opioide basal. Evaluar la utilidad de éste. Considerar que el paciente no responde si la dosis es superior a 120 mg/día de morfina o su equivalente
Disnea incidental/irruptiva en el paciente oncológico	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar si procede: <ul style="list-style-type: none"> • Broncoespasmo • Ansiedad • Detectar desencadenantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Prescribir, y evaluar su utilidad, el uso de un opioide previo al ejercicio si hay disnea de mínimos esfuerzos. Ensayar para valorar su utilidad en disnea de moderados esfuerzos • Prescribir, y evaluar su utilidad, el uso de opioide en crisis irruptivas • Uso de dosis extras de opioides solo en pacientes con tratamiento opioide basal • Prescribir, y evaluar su utilidad, medidas no farmacológicas como el uso de un abanico o un ventilador que mejore la aireación facial

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA DISNEA EN EL PACIENTE NO ONCOLÓGICO

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
Disnea en paciente con EPOC/enfermedad pulmonar intersticial	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar reagudización infecciosa • Descartar comorbilidades como etiología de la disnea: insuficiencia cardíaca, anemia y otras • Revisar si el uso de broncodilatadores es correcto 	<ul style="list-style-type: none"> • Prescribir opioide de liberación sostenida para disnea basal. Considerar que el paciente no responde si no hay mejoría sintomática con dosis equivalentes diarias de 30 mg de morfina vo • Prescribir un opioide de liberación rápida para disnea irruptiva o antes de realizar esfuerzos • Valorar la adición benzodiacepinas si la disnea está asociada a ansiedad • Prescribir, y evaluar su utilidad, medidas no farmacológicas como uso de abanico o ventilador que mejore la aireación facial • Valorar la indicación de VMNI en caso de acidosis respiratoria
Disnea en el paciente con insuficiencia cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar otras causas de disnea: <ul style="list-style-type: none"> • Infección respiratoria • Anemia • Ansiedad • Descartar edema agudo de pulmón 	<ul style="list-style-type: none"> • Prescribir un opioide de liberación sostenida para la disnea basal • Considerar que el paciente no responde si no hay mejoría sintomática con dosis equivalentes diarias de 30 mg de morfina vo • Prescribir un opioide de liberación rápida para disnea irruptiva o antes de realizar esfuerzos • Valorar la adición de benzodiacepinas si la disnea está asociada a ansiedad • Prescribir, y evaluar su utilidad, medidas no farmacológicas como el uso de abanico o ventilador que mejore la aireación facial • Valorar VMN en caso de edema agudo de pulmón
Disnea en paciente con ELA	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar patología infecciosa • Revisar deseos previos del paciente en relación con la ventilación mecánica • Revisar parámetros de ventilación en caso de disnea con ventilación ya iniciada 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar oxigenoterapia hasta valorar la indicación de ventilación • Considerar el inicio de ventilación • Considerar la administración de opioides El paciente será no respondedor si no hay mejoría sintomática con dosis equivalentes diarias de 30 mg de morfina vo

SITUACIONES CLÍNICAS

5.2.0 Consideraciones generales para el tratamiento de la disnea en pacientes con neoplasias, neumopatías o cardiopatías

Ensayar en todos los casos el tratamiento no farmacológico: la aplicación de aire directo a la cara mediante abanico o ventilador mejora la forma de respirar.

Evaluar, e intervenir si procede para su modificación, reacciones emocionales asociadas a las crisis de disnea.

Usar los opioides como tratamiento paliativo de la disnea solo si esta es de mínimos esfuerzos o de reposo. La disnea de moderados o grandes esfuerzos no se beneficia del tratamiento con opioides.

En los pacientes mayores de 75 años asociar, con el inicio del tratamiento opioide, 2,5 mg de haloperidol o 10 mg de metoclopramida cada 8 horas como profilaxis de los vómitos. Suspender a las 72 horas de iniciado el tratamiento si ya no hay vómitos.

5.2.1 Disnea de leves esfuerzos asociada a cáncer de pulmón o a infiltración pulmonar metastásica, sin otro proceso intercurrente

- Ensayar, u optimizar, el tratamiento con esteroides orales (dexametasona 8 mg/día) e inhalados, y broncodilatadores de acción corta. Considerar la suspensión del tratamiento si no hay una mejoría evidente a los 7 días de iniciado.
- Valorar el inicio de la administración de opioides: se realizará en función del grado de disnea de los pacientes y del uso previo de opiáceos. La terapéutica consiste en:
 - Tratamiento basal con opioides.
 - Uso de dosis extra de opioides para las crisis.

Disnea de leves esfuerzos (disnea episódica que se desencadena e interfiere con la realización de las actividades básicas de la vida diaria), en pacientes sin tratamiento con opioides.

- Iniciar tratamiento con opioides orales de liberación sostenida: de elección morfina 5-10 mg/12 h. Como alternativas podría plantearse oxycodona 5 mg/12 h o hidromorfona 4 mg.
- Incrementar en un 30-50%, cada 48-72 horas, la dosis de opioides, según necesidad, hasta el alivio completo. Considerar que si no se obtiene beneficio con una dosis de morfina oral de 30-60 mg/día, puede ser porque el paciente no responda a los opioides. No hay datos que indiquen que la rotación de opioides mejore la respuesta.

Disnea de leves esfuerzos (disnea episódica que se desencadena con la realización de las actividades básicas de la vida diaria e interfiere en ellas), en pacientes en tratamiento con opioides

- **Paciente que estaba en tratamiento con tramadol:** sustituir por opioides orales de liberación sostenida, de elección *morfina 10 mg/12 h. Considerar como alternativa oxycodona 5 mg/12 h o hidromorfona 4 mg. Incrementar en un 30-50% la dosis de opioides según necesidad, hasta el alivio completo.
- **Paciente que estaba en tratamiento con morfina, oxycodona, hidromorfona o metadona:** incrementar un 30-50% la dosis diaria previa del opiáceo. Continuar con incrementos de un 30-50%, cada 48-72 horas, de la dosis de opioides, según necesidad, hasta el alivio completo. Considerar que, si no se obtiene beneficio con una dosis de morfina oral de 30-60 mg/día, puede ser porque el paciente no responde a los opioides. No hay datos que indiquen que la rotación de opioides mejore la respuesta.
- **Paciente en tratamiento con fentanilo transdérmico (FTD) o buprenorfina transdérmica (BTD).** Sustituir el FTD o la BTD por opioides orales de liberación sostenida en dosis equivalentes (véase el capítulo 4.5 de equivalencias entre opioides y cambio de vías), para poder realizar un ajuste más rápido de las necesidades de opioides. Ajustar la dosis de morfina según se ha descrito más arriba.

Disnea de reposo en paciente sin tratamiento con opioides

Iniciar una perfusión sc o iv continua durante 24 horas de 10 mg de cloruro mórfico. Incrementar la dosis en un 30-50 % cada 12-24 horas, según la intensidad de la disnea, hasta el alivio completo. Si existe insuficiencia renal instaurar una perfusión iv/sc de fentanilo 0,1 mg/24 h o 1-2 mg de metadona cada 8 horas vo/sc/iv.

- Utilizar 2,5 mg iv/sc de cloruro mórfico, o 0,01 mg de fentanilo, como dosis de rescate para episodios intensos de disnea. Cuando la dosis

total diaria de morfina sea superior a 30 mg/día, utilizar como dosis de rescate 1/10 de la dosis total diaria.

Disnea de reposo en paciente con tratamiento opioide

- Paciente que estaba tomando tramadol:
 - Iniciar la administración de cloruro mórfico, 10 mg, en perfusión sc/iv continua durante 24 horas. Incrementar la dosis cada 12-24 horas, en un 30-50%, según la intensidad de la disnea.
 - En pacientes con insuficiencia renal, iniciar la administración de fentanilo por vía parenteral, 0,1 mg/24 h, en perfusión sc o iv continua durante 24 horas. Incrementar la dosis cada 12-24 horas, en un 30-50%, según la intensidad de la disnea.
- Paciente que estaba tomando morfina, oxicodona o hidromorfona oral, fentanilo o buprenorfina transdérmica:
 - Incrementar un 30-50% la dosis oral diaria previa, y administrar la dosis equivalente por vía parenteral de cloruro mórfico o fentanilo en perfusión continua durante 24 horas (véase el capítulo 4.5 sobre equivalencias entre las dosis de opioides). Incrementar la dosis, en un 30-50%, según la intensidad cada 12-24 horas.
 - Si el tratamiento previo era metadona, incrementar un 25% la dosis diaria y administrar la dosis equivalente por vía parenteral, en perfusión continua o dividida cada 8 horas.
- Paciente en tratamiento con morfina sc/iv.:
 - Incrementar en un 30-50% la dosis diaria previa, y perfundir durante 24 horas por vía sc/iv. Incrementar la dosis en un 30-50% según la intensidad cada 12-24 horas. Administrar 1/10 de la dosis total diaria como dosis de rescate, por vía parenteral, para episodios intensos de disnea o previo a esfuerzos.

Tratamiento de las crisis de disnea intensas espontáneas o incidentales

- En los pacientes en los que se conozcan las actividades que provocan las crisis de disnea, administrar las dosis de rescate antes del esfuerzo:
 - 30 min antes si se utiliza morfina u oxicodona oral de liberación rápida.
 - 15 min antes si se utiliza el fentanilo por vía transmucosa bucal, sublingual, intranasal, u opioides por vía subcutánea. Los fentanilos de acción rápida no incluyen en su ficha técnica esta indicación, por lo que es posible que no puedan prescribirse para ello. Iniciar el tratamiento con la dosis menor, o la que estaba tomando previamente, e incrementar según respuesta hasta obtener el mayor alivio posible.
 - 5 min antes si se administran por vía intravenosa.

Utilizar como dosis de rescate de morfina u oxycodona 1/10 de la dosis total diaria, por vía oral o parenteral. Ajustar posteriormente, si se precisa, la dosis de rescate de opioides, aumentando si es necesario, hasta un 30-40% de la dosis total diaria, según respuesta de la disnea y tolerancia al opioide.

5.2.2 Disnea relacionada con derrame pleural neoplásico

- Realizar toracocentesis evacuadora si hay disnea de pequeños esfuerzos (afecta a las actividades básicas de la vida diaria), o de reposo. Evacuar, según la situación clínica, 1-1,5 litros lentamente (parar transitoriamente durante 10 min la extracción cada 0,3 litros para evitar complicaciones sincopales o hemorragias *ex-vacuo*).
- Considerar la realización de una pleurodesis, o inserción permanente de un catéter de drenaje, según su disponibilidad, si el derrame pleural sintomático recurre cada 10–15 días y la expectativa de vida del paciente es superior a 1 mes (PaP Score A o PPI ≤ 4).
- Iniciar tratamiento con opioides, o incrementar sus dosis, si persiste la disnea tras la evacuación del derrame pleural (véase la situación clínica 5.2.1).

5.2.3 Disnea asociada a obstrucciones traqueales– bronquiales intrínsecas o extrínsecas neoplásicas, con/sin atelectasia pulmonar

- Considerar, según el tratamiento previo y la disponibilidad, un tratamiento endotraqueal-bronquial con laserterapia, radioterapia externa o colocación de un *stent* si la expectativa de vida del paciente es superior a 1 mes (PaP Score A o PPI ≤ 4).
 - Iniciar tratamiento con: a) dexametasona (12-16 mg/día), y ajustar hasta conseguir la dosis mínima eficaz (hasta 40 mg); b) opioides si no se resuelve la disnea con las medidas anteriores, o no son aplicables (véase la situación clínica 5.2.1).

5.2.4 Disnea en pacientes que han recibido recientemente radioterapia externa pulmonar (neumonitis actínica)

Ensayar esteroides orales, 8-12 mg/día de dexametasona, más esteroides inhalados y broncodilatadores, dada la posibilidad de que exista una neumonitis. Si no se obtiene respuesta en 24-48 horas, iniciar, o incrementar, el tratamiento con opioides (véase el epígrafe 5.2.1).

5.2.5 **Disnea secundaria a compresión de la vena cava superior (paciente con edema facial, palpebral y de uno o los dos brazos, con/sin estridor) en paciente que:**

- No ha recibido tratamiento específico de la compresión:
 - Iniciar tratamiento con dexametasona 16-20 mg iv y derivar a servicios especializados para que consideren la colocación de un *stent* más quimioterapia (en cáncer de células pequeñas) con/sin radioterapia (especialmente indicada en cánceres de otra estirpe celular).
- Si ha recibido tratamiento específico (*stent* y/o quimioterapia):
 - Considerar la administración de radioterapia.
 - Si no es candidato a radioterapia, instaurar:
 - Dexametasona 16 mg/día vo, y ajustar la dosis hasta conseguir la mínima eficaz (según el edema facial y la disnea).
 - Opioides: iniciar la toma o incrementarla según necesidad (véase la situación clínica 5.2.1).

5.2.6 **Disnea de reposo o de mínimos esfuerzos asociada a EPOC grave en situación estable**

- Revisar si el uso de los broncodilatadores es correcto.
- Implementar tratamiento no farmacológico de control de la disnea: uso de abanico o ventilador hacia la cara, técnicas de relajación, ejercicios de rehabilitación respiratoria.
- Iniciar tratamiento opioide para el control de la disnea basal y pautas de opioide de rescate antes de la realización de esfuerzos o para tratamiento de las crisis.

5.2.6.1 **Pacientes sin tratamiento previo con opioides**

- Tratamiento de la disnea basal:
 - Iniciar la administración de morfina oral de liberación sostenida 5-10 mg (menor dosis en mayores de 75 años y pacientes frágiles), cada 12 horas, con incrementos semanales de un 30-50% según la intensidad de la disnea, hasta obtener el máximo alivio posible o hasta llegar a 30 mg/24 h.
 - Si la disnea de reposo es percibida como moderada-intensa, considerar la administración parenteral de 10 mg/24 h de morfina, con incrementos cada 72 horas hasta el alivio u objetivar ausencia de respuesta a los opioides.
 - Si hay una insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min), valorar si iniciar tratamiento de la disnea de base con un parche de fentanilo transdérmico de 12 µg cada 72 horas.

- Identificación del paciente que no responde a los opioides. En caso de alcanzar los 30 mg de morfina equivalentes día, y no objetivar mejoría de la disnea, considerar al paciente no respondedor y valorar la reducción progresiva de morfina hasta suspenderla. Los criterios para considerar que la disnea responde a los opioides son:
 - Reducción de al menos 1 punto en la escalera numérica, o de 10 mm en la escala analógica visual.
 - Clara percepción de mejoría subjetiva de la disnea tras la introducción de la morfina.
 - Incremento de las actividades físicas sin tener que recurrir a dosis de rescate o con mejoría de la percepción de la disnea.
- Tratamiento de las crisis de disnea espontáneas o incidentales:
 - Sulfato oral de morfina de liberación rápida, en dosis equivalente al 10% de la dosis total diaria de morfina, si hay disnea, 30 minutos antes de realizar el esfuerzo. En pacientes en los que se duda de su respuesta a los opioides, puede ensayarse un 20-30% de la dosis diaria de opioides, por vía oral o parenteral, y evaluar el alivio de la crisis de disnea y, por tanto, si el paciente es respondedor.
 - Como alternativa a la morfina, puede plantearse la administración de citrato de fentanilo transoral (CFTO) o fentanilo intranasal o sublingual, iniciando la determinación del CFTO a partir de 200 mcg y de fentanilo intranasal o sublingual a partir de 100 mcg (véase el capítulo 4.2). Puede usarse independientemente del tratamiento opioide de base. Los fentanilos de acción rápida no incluyen en su ficha técnica esta indicación, por lo que es posible que no puedan prescribirse para ello.
 - En caso de insuficiencia renal grave, considerar la administración de fentanilo por vía parenteral o de fentanilos de liberación rápida por vía transmucosa (CFTO, intranasal o sublingual tal y como se ha descrito anteriormente). Tener en cuenta que los fentanilos de acción rápida no incluyen en su ficha técnica esta indicación, por lo que es posible que no puedan prescribirse para ello.

5.2.6.2 *Pacientes con tratamiento previo con opioides*

- Paciente que estaba en tratamiento con tramadol: sustituir por morfina 10 mg/12 h, o, en caso de enfermedad renal grave, valorar la administración de FTD a dosis de 12 mcg/72 h.
- Paciente que estaba en tratamiento con morfina, oxicodona, hidromorfona o metadona o fentanilo transdérmico: incrementar un 30-50% la dosis diaria previa del opiáceo y valorar la respuesta. Aplicar los criterios descritos en la situación clínica 5.2.6.1 para evaluar la respuesta del paciente a los opioides.

En los casos de pacientes en tratamiento previo con opioides diferentes a la morfina en los que no se observa respuesta al opioide, valorar el cambio de opioide a morfina antes de considerar que el paciente no responde.

5.2.7 **Disnea asociada a una EPOC reagudizada (incremento de la disnea, con expectoración purulenta, con/sin aumento de la expectoración, con/sin fiebre)**

- Optimizar el tratamiento esteroideo, oral e inhalado, broncodilatador (usar broncodilatadores de acción corta durante la fase aguda, preferiblemente con cámara espaciadora), y oxígeno terapia.
- Considerar si se ha de realizar tromboprolifaxis (véase el capítulo 9.1).
- Iniciar tratamiento antibiótico. Elegir entre: a) fluoroquinolonas (levofloxacino 500 mg/24 h, ciprofloxacino 500 mg/12 h, o moxifloxacino); b) amoxicilina-clavulánico en dosis altas (875/125 o 2.000/125 mg cada 8-12 h); c) un macrólido (claritromicina, azitromicina o teleritromicina, en dosis habituales) (véase actuaciones protocolizadas en complicaciones infecciosas, capítulo 8.3).
- Iniciar tratamiento opioide, u optimizar el tratamiento previo, si el paciente está afectado de enfermedad neoplásica pulmonar primaria o metastásica, o de EPOC en fase paliativa (véase la situación clínica 5.2.6).
- Valorar el inicio de VMNI si el episodio de reagudización se asocia a acidosis respiratoria y en pacientes con VMNI previo al ingreso.

5.2.8 **Disnea asociada a anemia**

- Realizar transfusión de sangre si hay disnea de mínimos esfuerzos o de reposo y cifras de hemoglobina: a) igual o inferior a 7 g/dL; b) inferior a 8 g/dL tras pérdidas en días anteriores, pero sin hemorragia activa en las últimas 48 horas, o cardiopatía concurrente. Valorar la respuesta sintomática para decidir sobre futuras trasfusiones.
- En pacientes con esperanza de vida inferior a 1 semana, considerar que la transfusión puede ser ineficaz, e iniciar, o incrementar, las dosis de opioides.

5.2.9 **Disnea asociada a insuficiencia cardíaca congestiva**

- Optimizar el tratamiento cardiológico con IECA, furosemida (oral o subcutánea), y digoxina. Puede precisarse, según la situación clínica del paciente, la valoración por parte de un servicio de cardiología.
- Si persiste la disnea de mínimos esfuerzos o de reposo, considerar si iniciar tratamiento con opioides (véase las situaciones clínicas 5.2.6 y 5.2.7), o incrementar sus dosis si ya estaba presente. Hasta que se disponga de más información, utilizar los opioides según las recomendaciones dadas para los pacientes con EPOC (véase las situaciones clínicas 5.2.6 y 5.2.7).

- Valorar iniciar VMNI si el episodio de insuficiencia cardíaca está asociado a edema agudo de pulmón.

5.2.10 Disnea de reposo asociada a enfermedad neuromuscular

- Considerar la ventilación mecánica no invasiva si hay hipercapnia diurna y/o más del 5% del registro nocturno de saturaciones de oxígeno inferiores al 90%, y/o existencia de disnea de reposo y/o hipersecreción bronquial intensa, según las expectativas vitales y las preferencias del paciente. La ventilación no invasiva debería ser valorada, además, en todo paciente con episodios de disfagia o disfagia mantenida, por la frecuencia con que se asocia a disnea.
- Oxigenoterapia, 2-4 L/min, hasta el inicio de la ventilación.
- Iniciar tratamiento con opioides si hay rechazo a la ventilación invasiva o persistencia de disnea con ella. Hasta que se disponga de más información, utilizar los opioides según las recomendaciones dadas para los pacientes con EPOC (véase las situaciones clínicas 5.2.6 y 5.2.7).
- Plantearse la tromboprofilaxis (véase el capítulo 9.1).
- En pacientes con ventilación invasiva y descompensación de la disnea: a) optimizar la ventilación, b) descartar un proceso infeccioso, c) incrementar la dosis de opioides, d) considerar optimizar parámetros de ventilación. En caso de que no haya respuesta, valorar la sedación paliativa.

5.2.11 Paciente con disnea de reposo y ansiedad moderada/intensa (EVA ≥ 4)

Iniciar, según las expectativas vitales y la experiencia de uso por parte del profesional, la administración de benzodiacepinas o neurolépticos. Elegir entre:

- Clorpromacina/levomepromacina 12,5-50 mg vo. Ajustar las dosis según las necesidades y la tolerancia del paciente.
- Sulpirida vo 600–1.200 mg/24 h.
- Haloperidol sc/iv 10-20 mg/24 h (es la elección menos eficaz para ansiólisis y con alto riesgo de aparición de arritmias cardíacas).
- Olanzapina 5-20 mg/día; quetiapina 50-200 mg/día; risperidona 1-9 mg/día.
- Si se utilizan neurolépticos en pacientes ancianos o polimedicados, considerar la necesidad de evaluar el riesgo de aparición de arritmias cardíacas por prolongación del segmento QTc (véase el capítulo 14.5).
- Administrar 15-20 mg de midazolam en perfusión continua sc/iv durante 24 h.
- Diacepam 5-15 mg/día.

5.2.12 Pacientes con crisis de ansiedad y/o pánico respiratorio asociadas a la crisis de disnea

- Si se produce una reacción de ansiedad concurrente a la crisis de disnea o de pánico (crisis de pánico respiratorio), asociar al tratamiento opiáceo una de las siguientes opciones:
 - 2,5–5 mg sc de midazolam en crisis muy intensas.
 - 0,50–1 mg sublingual de alprazolam o 1 mg sublingual de loracepam.
- Considerar la necesidad de instaurar tratamiento basal para controlar la ansiedad (véase el capítulo 12.1), o la situación clínica 5.2.11.

5.2.13 Disnea de reposo, en paciente con respuesta incompleta a los opioides (tras incrementos reiterados de las dosis en paciente oncológico o sin respuesta a dosis equivalentes a 30 mg de morfina total diaria en pacientes no oncológicos) y sin criterio para instaurar una sedación paliativa

Considerar añadir benzodiacepinas de vida media corta como lorazepam 1 mg cada 8 horas o midazolam 15-20 mg en 24 horas.

5.2.14 Pacientes con crisis graves de disnea de reposo recurrentes o mantenidas refractarias al uso de opioides y benzodiacepinas

Está indicada la sedación paliativa del paciente. Mantener la dosis de metadona, morfina o fentanilo parenteral (realizar conversión si es preciso por estar el paciente en tratamiento con otro opioide).

Capítulo 5.3

TOS

Jaime Blanco Blanco

INTRODUCCIÓN	195
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA TOS	201
SITUACIONES CLÍNICAS	203
5.3.0 Cuidados/recomendaciones terapéuticas generales en el paciente con tos	203
5.3.1 Recomendaciones terapéuticas en relación con la posible causa de la tos	203
5.3.2 Tos seca irritativa (no productiva) en paciente neoplásico con/sin afectación pulmonar tumoral	204
5.3.3 Tos que altera el descanso nocturno, empeora la disnea y/o exacerba el dolor en paciente con EPOC con/sin afectación pulmonar tumoral	205
5.3.4 Tos persistente que no responde a los tratamientos escalonados previos	206
ANEXO	207

INTRODUCCIÓN

Concepto

La tos es un mecanismo fisiológico cuya finalidad es despejar las vías respiratorias de moco y cuerpos extraños cuando el transporte mucociliar es insuficiente.¹ En pacientes con cáncer en fase terminal su incidencia general se estima en torno al 38%,² y puede llegar al 90% en los pacientes con tumores ORL avanzados o con cáncer de pulmón.³ También es frecuente en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas o enfermedades neurológicas degenerativas, asociado a la debilidad de la musculatura respiratoria, en las que existe una incapacidad para movilizar adecuadamente las secreciones.

Aproximadamente el 38% de los pacientes en cuidados paliativos califican este síntoma como moderado o grave³ y con frecuencia se asocia o empeora (principalmente cuando la tos es crónica) a otros síntomas como el dolor, la disnea, el insomnio, las ingestas, la ansiedad o los vómitos. La tos puede inducir o empeorar la sensación de disnea, lo que se ha denominado “tos disneizante”.

En la fisiopatología de la tos intervienen estímulos aferentes (físicos, químicos, mecánicos) procedentes de la vía área superior e inferior, que son conducidos por el nervio vago hasta el tronco cerebral, desencadenando una respuesta refleja eferente (vago, frénico y glossofaríngeo) a nivel del árbol respiratorio en forma de tos, aumento de la secreción bronquial y broncoconstricción. Cualquiera de las sinapsis que se producen en esta red de conexiones son puntos diana potenciales para la actuación farmacológica antitusígena, destacando los receptores de tipo opioide, serotoninérgicos, gabaérgicos y dopaminérgicos.²

Se clasifica como aguda (duración inferior a 3 semanas), subaguda (entre 3 y 8 semanas) y crónica (de más de 8 semanas de duración).⁴ Esta clasificación puede orientar a la determinación de la causa y el tratamiento. En la población general las causas más frecuentes de tos aguda son las infecciones respiratorias y las exacerbaciones de enfermedades pulmonares coexistentes con el asma o la EPOC. Para la tos subaguda las causas más frecuentes son la tos postinfecciosa y las exacerbaciones del asma o la EPOC. Las causas de la tos crónica son comúnmente el goteo nasal posterior (o síndrome de tos de vías aéreas superiores), el reflujo gastroesofágico, el asma, la EPOC, el tabaco, los fármacos (IECA, ARA II), postinfecciosa, neoplásica o psicógena.

En los pacientes de cuidados paliativos, las causas de la tos aguda o subaguda no difieren de las de la población general. En los pacientes con tos crónica,

además de las causas comunes en la población general, hay que considerar las causas asociadas a la enfermedad terminal. Más del 40% de los casos de tos crónica son de origen multifactorial y tienen mecanismos etiopatogénicos múltiples. Esto hace necesario un tratamiento simultáneo de más de una causa para su resolución.²

Diagnóstico

La historia clínica y la exploración son las principales fuentes de información para el diagnóstico.³ La radiografía de tórax será la prueba complementaria a realizar cuando la historia o la exploración sean insuficientes, y si no se dispone de otra prueba de imagen previa que ayude al diagnóstico etiológico.¹

El análisis de cada caso debe incluir la evaluación del tiempo de evolución, antecedentes, episodios previos o factores desencadenantes, síntomas asociados (hemoptisis, disnea, dolor, náuseas, vómitos), alteración de la calidad de vida o descompensación asociada de otros síntomas (dolor, insomnio, disnea, entre otros). Algunos autores plantean el uso de herramientas o cuestionarios para la evaluación específica de la tos y su repercusión en la calidad de vida,^{1,5} aunque su uso no está extendido en la práctica clínica y tampoco se contempla en este protocolo. Por otra parte, es importante considerar que la evaluación detallada del síntoma no debe retrasar la instauración de terapias dirigidas al alivio de aquel.¹

Tratamiento

La indicación de un tratamiento sintomático específico está soportada por una evidencia científica débil.^{1,6,7}

En los casos de tos aguda hay que buscar las causas asociadas, principalmente infecciosas, e indicar un tratamiento específico si procede. Adicionalmente, para el alivio del síntoma pueden indicarse terapias no farmacológicas, como la miel o ejercicios de respiración¹. Debe plantearse el tratamiento sintomático con antihistamínicos si se acompaña de rinorrea o goteo posnasal.³

Para los casos de tos crónica el tratamiento debe incluir:

- Retirada de fármacos potenciales generadores de tos (inhibidores de la ECA y ARA II). El 96,7% de la tos asociada a estos fármacos desaparece a los 10 días tras la supresión del fármaco.^{8,9} Aunque se ha descrito tos tras la administración de cromoglicato sódico, budesonida, antiinflamatorios no esteroideos y derivados de la acetilcolina,⁹ no es habitual, por lo que se tomará en consideración este origen ante una tos de difícil control.
- Evaluación de causas reversibles (como derrames pleurales, descompensación de patología cardiovascular o exacerbación de EPOC o asma, hipersialorrea en la enfermedad de la motoneurona, entre otros).
- Tratamiento oncológico con radioterapia. Una revisión Cochrane de 2015 y revisada en 2020,⁷ recoge varios estudios en los que se evidencia mejoría

de la tos con el uso de braquiterapia endobronquial en pacientes con tumores endobronquiales y tos persistente, sin que pueda establecerse a la luz de las publicaciones disponibles un tipo de terapia o una dosis recomendada.

Si se pretende favorecer la eliminación de las secreciones respiratorias, se aplicarán medidas generales para disminuir la viscosidad del esputo y facilitar su eliminación, como son promover una hidratación adecuada y humidificación ambiental. También se pueden indicar nebulizaciones con suero salino fisiológico al 0,9%. El uso generalizado de fármacos mucolíticos o expectorantes en pacientes con enfermedades en fase terminal no está justificado dada la ausencia de datos que muestren claramente su eficacia.^{2,6,10} Sin embargo, existen guías clínicas que recomiendan su uso en pacientes con EPOC y tos crónica productiva pese a la controversia en cuanto a su eficacia.

Si la tos es leve, debe indicarse primero un tratamiento no farmacológico^{3,5} que no incluye algunas intervenciones que se realizan en la población general con logopedia y terapia de lenguaje.¹¹

Para la tos de moderada a intensa, incluida la tos que afecta al sueño y la tos leve que no responde al tratamiento con medidas no farmacológicas, los fármacos de primera línea son los **opioides y sus derivados** por su efecto antitusivo a nivel central.^{1,2,3,12} Como alternativa al uso de opioides, está la utilización de gabapentina y pregabalina.^{1,11} Los datos disponibles ponen de manifiesto que los opioides reducen la gravedad y la frecuencia de la tos en comparación con el placebo, con mejoría de la calidad de vida.^{1,4,5,7,9,13}

El mecanismo por el que los opioides suprimen la tos está relacionado con su acción sobre los receptores opioides μ , κ , δ y σ a nivel central.² A este nivel, los principales neurotransmisores relacionados con la tos son la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. En estudios en animales de experimentación los receptores serotoninérgicos han demostrado ser esenciales en cuanto al efecto antitusivo de los mórnicos y derivados.

La utilización de codeína como antitusivo ha sido ampliamente apoyada, pero los datos demuestran que tiene una escasa eficacia comparada con placebo.¹⁰ Además, su metabolismo a morfina por citocromo P450 favorece interacciones farmacológicas y una variabilidad interpersonal que no hace generalizable su eficacia.¹ Es por ello por lo que su uso no se recomienda actualmente. De forma similar, la versión previa de este protocolo recomendaba el uso de dextrometorfano como antitusivo (ampliamente utilizado en la población general), pero la evidencia científica disponible no avala su uso ni recomendación en pacientes de cuidados paliativos.²

En situaciones de tos intensa se recomienda el uso de opioides: su inicio en pacientes sin tratamiento previo o el incremento de sus dosis si el paciente ya

estaba en tratamiento.^{2,3} Las dosis antitusígenas iniciales recomendadas para la morfina son de 5 mg cuatro veces al día según se precise, o 10-30 mg de morfina de liberación sostenida/24 h.^{2,14} No está descrita, ni estudiada, la existencia de una “dosis techo” que limite el uso de morfina; ni tampoco se han utilizado dosis mayores a las descritas en los estudios que muestran beneficio.

Se pueden indicar otros opioides a dosis equivalentes a las de la morfina.² No hay estudios en la actualidad que demuestren superioridad de alguno de los opioides en el control de la tos.^{2,14} Tampoco hay datos que apoyen el uso de opioides inhalados. Algunas observaciones realizadas en inducción anestésica han puesto de manifiesto que la administración intravenosa de fentanilo y análogos de este (sufentanilo, remifentanilo y alfentanilo) pueden causar diversos grados de tos.¹⁵ Estos efectos están relacionados con las dosis y la velocidad de administración. No hay actualmente evidencia científica suficiente que limite el uso de fentanilo en cuidados paliativos en pacientes con tos o su sustitución por otro opioide por esta causa. No obstante, el cambio de opioide podría plantearse en un paciente en tratamiento con dosis creciente de fentanilo y persistencia de la tos.

En los casos de tos rebelde al tratamiento farmacológico habitual, se ensayarán los anestésicos locales en aerosoles (lidocaína, bupivacaina),¹⁶ y/o gabapentina.¹¹ Si no hubiera respuesta se ensayarían otras alternativas como el cromoglicato disódico, el baclofeno, la paroxetina o el diazepam.² La indicación de estos procede de algunas observaciones en las que han mostrado un efecto beneficioso sobre la tos seca irritativa. Ninguno de ellos tiene indicación en España como antitusivo, por lo que precisan de autorización de uso compasivo en caso de que se decida utilizarlo.

Otros fármacos como la talidomida, los bloqueadores de los canales del cloro, los cannabinoides, y los diuréticos entre otros se están probando o desarrollando para el tratamiento de la tos, aunque de momento no hay estudios o evidencia que permita recomendar su uso.¹⁰

Referencias bibliográficas

1. Gonzales Guillermo T. Tos. En: Benitez- Rosario MA, Gonzalez Guillermo T. Tratamientos protocolizados en cuidados paliativos. 1ª ed. You & US SA: Madrid. 2010. pp169-179
2. Von Gunten C, Buckholz G. Palliative care: Overview of cough, stridor, and hemoptysis in adults. UptoDate. 2021.
3. Mackey R, Loaiciga F. Otros síntomas respiratorios. En: Bruera E, Higginson IJ, von Gunten CF, Morita T, eds. Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care. 3ra ed. Boca Raton, Fl: CRC Press. 2021. p443-440
4. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW; CHEST Expert Cough Panel*. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2018;153(1):196-209
5. Morice AH, Shanks G. Pharmacology of cough in palliative care. Curr Opin Support Palliat Care. 2017; 11:147-151.
6. Haas AR. Recent advances in the palliative management of respiratory symptoms in advanced-stage oncology patients. Am J Hosp Palliat Care 2007; 24:144–151
7. Molassiotis A, Bailey C, Caress A, Brunton L, Smith J. Interventions for cough in cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Sep 8;(9):CD007881. doi: 10.1002/14651858.CD007881.
8. Fernandez-Rando M, Herrera MD, Almeida-González CV, Grilo A. Days Needed for the Disappearance of a Cough Due to the Use of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Identification of Predisposing Factors Associated with Its Appearance in a Clinical Cohort of Hypertensive Patients. J Clin Pharmacol. 202;61:591-597.
9. de Diego Damiá A, Perpiñá Tordera M. Estudio y diagnóstico de la tos crónica en el adulto [Study and diagnosis of chronic cough in adults]. Arch Bronconeumol. 2000;36:208-220.
10. Wee B. Chronic cough. Curr Opin Support Palliat Care. 2008;2:105-109.
11. Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS; CHEST Expert Cough Panel. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2016;149:27-44.
12. Estefan B, LeGrand S. Management of Cough in Advanced Cancer. J Support Oncol 2004; 2:523-527.
13. Wee B, Browning J, Adams A, Benson D, Howard P, Klepping G, et al. Management of chronic cough in patients receiving palliative care: review of evidence and recommendations by a task group of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. Palliat Med. 2012;26:780-787.
14. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicipinigaitis P, Domingo Ribas C, Hilton Boon M, Kantar A, Lai K, McGarvey L, Rigau D, Satia I, Smith J, Song WJ, Tonia T, van den Berg JWK, van Manen MJG, Zacharasiewicz A. ERS guidelines on

the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55:1901136.

15. Chen R, Tang LH, Sun T, Zeng Z, Zhang YY, Ding K, Meng QT. Mechanism and Management of Fentanyl-Induced Cough. *Front Pharmacol*. 2020 Oct 28;11:584177. doi: 10.3389/fphar.2020.584177.
16. Truesdale K, Jurdi A. Nebulized lidocaine in the treatment of intractable cough. *Am J Hosp Palliat Care*. 2013;30:587-9

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA TOS

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
Paciente con tos. Situaciones etiológicas susceptibles de tratamiento	Origen farmacológico (IECA, ARA II)	<ul style="list-style-type: none"> Retirar el fármaco
	Síndrome de goteo posnasal	<ul style="list-style-type: none"> Administrar esteroides nasales inhalados. Budesonida tópica nasal: 100 µg/12 h en cada fosa nasal (FN) o fluticasona tópica nasal 100 µg/12-24 h en cada FN. También se puede utilizar antihistamínicos de primera generación (p. ej. clemastina, difenhidramina o clorfeniramina)
	Origen asmático	<ul style="list-style-type: none"> Utilizar los agonistas β2 adrenérgicos de acción rápida con/sin esteroides inhalados y sistémicos (oral/intravenoso) si es preciso
	Reflujo gastroesofágico	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidor de la bomba de protones + un procinético + medidas higiénico-posturales
	EPOC reagudizada	<ul style="list-style-type: none"> Optimizar el tratamiento de base y asociar tratamiento antibiótico
	Origen cardiológico	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con diuréticos, IECA y betabloqueantes, entre otros
	Derrame pleural	<ul style="list-style-type: none"> Drenaje si las condiciones del paciente lo aconsejan
	Linfangitis carcinomatosa	<ul style="list-style-type: none"> Aunque no se ha constatado ampliamente la eficacia: ensayar budesonida inhalada/nebulizada, 400 µg/6-12 h o fluticasona, 500 µg/12 h con/sin dexametasona 8 mg/24 h vía sistémica (oral/parenteral)
	Efecto masa	<ul style="list-style-type: none"> Dexametasona 16 mg/24 h con pauta descendente progresiva si hay mejoría
Fistulas traqueoesofágicas	<ul style="list-style-type: none"> Valorar la posibilidad de mejoría con la colocación de un <i>stent</i> esofágico 	

CONTINUÍA >>

... CONTINUACIÓN

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES EN EL TRATAMIENTO DE LA TOS

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
Tos en paciente sin EPOC con/sin afectación pulmonar tumoral	Descartar causas potencialmente reversibles de tos subsidiarias de tratamiento etiológico	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar tratamiento opioide basal. Evaluar la utilidad del opioide y seleccionar la dosis mínima eficaz.
Tos en paciente con EPOC con/sin neoplasia con/sin afectación pulmonar tumoral	Descartar causas potencialmente reversibles de tos, subsidiarias de tratamiento etiológico	<ul style="list-style-type: none"> • Optimizar el empleo de aerosolterapia (corticoides + agonistas β_2), corticoides sistémicos y oxigenoterapia • Evaluar la utilidad del opioide y seleccionar la dosis mínima eficaz
Tos persistente que no responde a los tratamientos escalonados previos	Según ubicación del paciente ensayar	<ul style="list-style-type: none"> • Nebulizaciones con lidocaína al 2%: 5 mL, 3 o 4 veces al día, o bupivacaína al 0,25%: 5 mL 3-4 veces/día • Gabapentina, y si no hay respuesta, cromoglicato sódico, paroxetina, baclofeno, diacepam

SITUACIONES CLÍNICAS

5.3.0 Cuidados/recomendaciones terapéuticas generales en el paciente con tos

- Siempre que la situación clínica y/o las expectativas vitales del paciente lo permitan, el tratamiento debe dirigirse a eliminar/tratar las causas subyacentes.
- Debe iniciarse tratamiento empírico sintomático cuando no exista sospecha etiológica, o hasta que el tratamiento etiológico surta efecto.
- El tratamiento sintomático debe instaurarse de forma escalonada y seleccionado según el perfil del paciente.

5.3.1 Recomendaciones terapéuticas en relación con la posible causa de la tos

Sospecha/presencia de:

- Origen **farmacológico** (IECA, ARA II). Retirar el fármaco. Tener en cuenta que puede retrasarse la desaparición de la tos hasta 10 días después de suspendido.
- Síndrome de **goteo posnasal**. Administrar esteroides inhalados nasales. Budesonida tópica nasal: 100 µg/12 h en cada fosa nasal (FN) o fluticasona tópica nasal 100 µg/12-24 h en cada FN. También se puede utilizar antihistamínicos de primera generación (p. ej., clemastina, difenhidramina o clorfeniramina).
- **Origen asmático**. Utilizar los agonistas β₂ adrenérgicos de acción rápida (salbutamol 200 µg/4-6 h inhalado/nebulizado o terbutalina 500 µg/6-8 h inhalado) con/sin esteroides inhalados (budesonida 400 µg/6-12 h inhalado/nebulizado o fluticasona 500 µg/12 h) y sistémicos (oral/intravenoso) si es preciso.
- **Reflujo gastroesofágico**. Utilizar un inhibidor de la bomba de protones (omeprazol, 20 mg/24 h/vo), asociado a un procinético (domperidona, 10-20 mg/6-8 h vo) y medidas higiénico-posturales (cabecera de la cama a 45 grados). Considerar que la respuesta a este tratamiento es tardía (7 a 8 días), por lo que antes de iniciarlo debe contrastarse con las expectativas vitales del paciente.

- **EPOC reagudizada.** Optimizar el tratamiento de base y asociar tratamiento antibiótico siempre que las condiciones del paciente lo aconsejen.
- **Origen cardiológico** (suele acompañarse de otros síntomas como ortopnea, disnea y aumento de las secreciones respiratorias). Se beneficia del tratamiento con diuréticos, IECA y betabloqueantes, entre otros. Según el pronóstico vital del paciente y la intensidad del cuadro, puede precisarse la intervención del cardiólogo.
- **Derrame pleural.** Realizar drenaje si las condiciones del paciente lo aconsejan.
- **Linfangitis carcinomatosa.** Ensayar budesonida inhalada/nebulizada, 400 µg/6-12 h o fluticasona, 500 µg/12 h con/sin dexametasona 8 mg/24 h por vía sistémica (oral/parenteral). Esta recomendación se deriva de opiniones de expertos, pero no hay evidencia de sus beneficios. Salvo contraindicación, se recomienda realizar la prueba terapéutica.
- **Efecto masa** (compresión intrínseca/extrínseca) sobre vías respiratorias. Utilizar esteroides a altas dosis: dexametasona, 16 mg/ 24 h, con pauta descendente progresiva si hay mejoría. Según expectativas vitales del paciente, valorar la posibilidad de aplicar radioterapia.
- **Fístulas traqueoesofágicas.** Valorar la posibilidad de mejoría con prótesis esofágica.

5.3.2 Tos seca irritativa (no productiva) en paciente neoplásico con/sin afectación pulmonar tumoral

- Descartar las causas potencialmente reversibles de tos subsidiarias de tratamiento etiológico (véase la situación clínica 5.3.1). Cuando dichas causas no pueden tratarse y/o identificarse, o en espera del efecto del tratamiento etiológico, **iniciar tratamiento sintomático escalonado** según pauta:
 - Pacientes sin tratamiento opioide de base y sin dolor/disnea:
 - Iniciar la administración de morfina de liberación sostenida vía oral: 5 mg/12 h (o parenteral), con incrementos de 5 mg/12 h cada 48 h, hasta llegar a 15 mg/12 h (o equivalente por vía parenteral). Según sea la repuesta, reducir hasta la dosis mínima eficaz, o suspender si no es efectiva, y aplicar directrices de la situación clínica 5.3.4.
 - Si está contraindicado el uso de morfina (insuficiencia renal), seleccionar entre:
 1. Metadona solución oral, 1 mg/8 h. Incrementar a 2 mg/8 h a las 48 h; según grado de mejoría considerar aumentar la dosis hasta 3 mg/8 h. Disminuir hasta la dosis mínima eficaz si no se objetiva mejoría. (Las dosis son orientativas, no se dispone de datos de eficacia al respecto).
 2. Fentanilo transdérmico 12 µg/h. Si no hay respuesta, considerar que es un caso de tos no controlada con opioides (véase la situación clínica 5.3.4).

- Asociar al tratamiento opioide budesonida inhalada/nebulizada, 400 µg/6-12 h o fluticasona, 500 µg/12 h, y dexametasona, 8 mg/ (oral/parenteral).
- Si persiste una tos rebelde, con ausencia de respuesta a los ensayos terapéuticos descritos, véase la situación clínica 5.3.4.
- Pacientes sin tratamiento opioide de base y con dolor/disnea:
 - Inicio de tratamiento opioide según las directrices del tratamiento del dolor/disnea.
 - Asociar al tratamiento opioide budesonida inhalada/nebulizada, 400 µg/6-12 h, o fluticasona 500 µg/12 h y dexametasona 8 mg/24 h (oral/parenteral).
 - Si persiste tos rebelde, con ausencia de respuesta a los ensayos terapéuticos descritos, véase la situación clínica 5.3.4.
- Pacientes con tratamiento opioide:
 - Si el dolor/disnea están controlados, incrementar un 30% la dosis del opioide. Si no hay mejoría de la tos, aplicar directrices de la situación clínica 5.3.4.
 - Si el opioide de base es tramadol, considerar un cambio a morfina de liberación sostenida, 10 mg/vo/12 h (o dosis equivalente parenteral), o la solución de metadona, 2 mg/vo/8 h en caso de insuficiencia renal.
 - Asociar al tratamiento opioide budesonida inhalada/nebulizada, 400 µg/6-12 h o fluticasona, 500 µg/12 h y dexametasona 8 mg/24 h (oral/parenteral).
 - Si persiste tos rebelde, con ausencia de respuesta a ensayos previos, véase la situación clínica 5.3.4

5.3.3 Tos que altera el descanso nocturno, empeora la disnea y/o exacerba el dolor en paciente con EPOC con/sin afectación pulmonar tumoral

- Descartar causas potencialmente reversibles de tos subsidiarias de tratamiento etiológico (véase la situación clínica 5.3.1). En el caso de que la tos sea la expresión de una EPOC reagudizada, asociar antibioticoterapia.
- Optimizar el empleo de aerosolterapia (corticoides + agonistas β₂), corticoides sistémicos y oxigenoterapia. Valorar profilaxis con heparina de BPM (véase el capítulo 9.1) si se produce encamamiento estando el paciente en buena situación funcional previa.
- Si la tos es productiva, y el paciente lo acepta/tolera, favorecer la ingesta hídrica y asociar suero salino al 0,9% a las nebulizaciones para favorecer la fluidez del moco y su expectoración.
- Asociar antibioticoterapia (véase el capítulo 8.3), siempre que las expectativas vitales del paciente lo aconsejen.
- **Asociar tratamiento sintomático escalonado** según la pauta descrita en la situación clínica 5.3.2.

5.3.4 Tos persistente que no responde a los tratamientos escalonados previos

Por lo que respecta al lugar del cuidado y la disponibilidad del tratamiento (domicilio o unidad de cuidados paliativos), seleccionar entre las opciones que se detallan a continuación.

Asociar nebulizaciones con lidocaína al 2% (5 mL tres o cuatro veces al día) o bupivacaína al 0,25% (5 mL tres o cuatro veces al día).

Para evitar aspiraciones accidentales tras la nebulización, debe ofrecerse bebida al paciente justo antes de aquella y no debe ingerir ningún alimento (sólido o líquido) durante al menos una hora después de la nebulización.

Debe vigilarse la aparición de episodios de broncoespasmo, y tratarlos, si aparecen, como efecto secundario después de la nebulización. En los casos en que además de la lidocaína el paciente tenga pautadas nebulizaciones con β_2 agonistas y/o esteroides, estas deberían administrarse a continuación de la lidocaína.

La administración de gabapentina se ha de comenzar con 100 mg/12 h en personas debilitadas o de edad ≤ 80 años, o con 300 mg/24 h en personas de menor edad, evaluando la respuesta cada 48 horas y aumentando la dosis, 100-300 mg/día, hasta la desaparición de la tos o alcanzar los 1.800 mg/día. Ensayar, si procede, como fármaco asociado a opioides y anestésicos.

Si no hay repuesta, considerar los siguientes tratamientos (no se dispone de información respecto al uso combinado con los tratamientos previos):

- **Paroxetina:** 10-20 mg/24 h en dosis nocturna, especialmente en pacientes que asocien ansiedad, depresión, insomnio o la conjunción de varios de estos síntomas.
- **Cromoglicato disódico:** 10-20 mg inhalados cada 6 horas. Cabe esperar un período de latencia hasta observar mejoría de entre 36 y 48 horas, así como la reaparición de la tos cuando se suspende el tratamiento.
- **Baclofeno:** Comenzar con 2,5 mg por vía oral cada 8 horas, con evaluación de la respuesta cada 48-72 horas y con aumento paulatino de la dosis 5 mg/día, hasta la desaparición de la tos o llegar a 30 mg/día.
- **Diacepam:** Comenzar con 2 mg/vía oral cada 12 horas, con evaluación de la respuesta a las 24 horas y con aumento de la dosis hasta la desaparición de la tos o alcanzar la dosis de 6-10 mg/día. Especialmente indicado su ensayo en pacientes con tos rebelde al tratamiento y carcinoma de células renales.

ANEXO. FICHAS FARMACOLÓGICAS

Cromoglicato disódico

Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, aunque se sabe que tiene capacidad para inhibir la liberación de mediadores inflamatorios por parte de los mastocitos. Además, también inhibe la respuesta inflamatoria tardía y la consiguiente hiperreactividad bronquial, con una acción adicional sobre otras células inflamatorias, como eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, monocitos y plaquetas. Asimismo, inhibe la liberación de histamina, leucotrieno C4 y prostaglandina D2, factores quimiotácticos, etc. No se absorbe en el tubo digestivo, por lo que su administración ha de hacerse por vía inhalatoria. Las reacciones adversas son mínimas por su escasa absorción. En ocasiones, el cromoglicato puede provocar irritación local, responsable de sequedad, espasmo bronquial y tos irritativa. En algunos pacientes puede originar eritema. No tiene autorización en España como antitusivo, por lo que precisa autorización para uso compasivo en caso de utilizarse con esta indicación. Su posible uso como antitusivo en pacientes con enfermedades en fase terminal, así como su posología se apoya en algún hallazgo aislado.¹²

Capítulo 5.4

HIPO

Jaime Blanco Blanco

INTRODUCCIÓN	211
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES EN EL TRATAMIENTO DEL HIPO	213
SITUACIONES CLÍNICAS	214
5.4.1 Paciente con episodio aislado de hipo sin tratamiento previo	214
5.4.2 Paciente con hipo persistente de pocos días de evolución sin tratamiento previo	214
5.4.3 Paciente con hipo crónico sin respuesta a metoclopramida más un inhibidor de la bomba de protones y sin otras complicaciones o síntomas que justifiquen el uso de neurolépticos	214
5.4.4 Paciente con hipo crónico sin respuesta al tratamiento con gabapentina y sin otras complicaciones o síntomas que justifiquen el uso de neurolépticos	215
ANEXOS	216

Capítulo 5.4

INTRODUCCIÓN

Concepto

El hipo es el espasmo involuntario, sincrónico y clónico de los músculos intercostales y el diafragma, que produce una inspiración súbita seguida por un cierre abrupto de la glotis que se traduce en el sonido característico.¹ Aunque no se conocen bien los mecanismos neurológicos que originan este síntoma, se considera que es producto de un arco reflejo compuesto de tres partes: el asa aferente constituida por el nervio frénico, el vago y la cadena simpática. Una conexión central en la cual interaccionarían centros cerebrales y respiratorios, el núcleo del nervio frénico, la formación reticular y el hipotálamo. El asa eferente que discurre a través del nervio frénico y los nervios intercostales e inmediatamente después se produce la activación del nervio laríngeo recurrente que cierra la glotis. Los neurotransmisores dopaminérgicos y gabaérgicos pueden modular la respuesta central.^{2,3}

El hipo se clasifica según su duración:²⁻⁵ a) agudo cuando dura menos de 48 horas, b) persistente cuando se mantiene por más de 48 horas, c) intratable cuando los síntomas duran más de un mes.

Las **causas** más comunes del hipo persistente o intratable son las alteraciones del tracto gastrointestinal, como la distensión gástrica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), y la afectación neoplásica del sistema nervioso central o de los órganos torácicos, abdominales o del diafragma.^{1,3,6} Otras causas son la insuficiencia renal, las alteraciones metabólicas (hiperglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, uremia), los medicamentos, principalmente los corticoides, los agentes quimioterápicos (cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, gemcitabina, entre otros) y las benzodiacepinas, las infecciones (herpes zoster), las afecciones cardíacas (infartos de miocardio o pericarditis), y causas psicógenas (principalmente la ansiedad; debe ser un diagnóstico por exclusión).^{1,7,8}

Tratamiento

Para todos los casos de hipo y considerando que el reflujo gastroesofágico (ERGE) es la causa más frecuente, el protocolo propone como primera línea el tratamiento empírico del ERGE con un inhibidor de la bomba de protones asociado a un fármaco procinético: como alternativas la metoclopramida, la domperidona y la cinitaprida.^{8,9}

Para los casos de hipo persistente o casos en los que no hay respuesta a la terapia empírica, se han propuesto varias opciones de tratamiento según la in-

formación obtenida en series de casos, y ninguno ha demostrado ser totalmente eficaz. El baclofeno es el que cuenta con un mayor número de publicaciones que describen su eficacia, aunque el único medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento del hipo persistente es la clorpromacina.⁷ La gabapentina también ha mostrado ser eficaz, por lo que debido a su potencial mejor tolerabilidad se propone en el protocolo como de primera línea, con incrementos progresivos de la dosis en función de la respuesta y la asociación con baclofeno en los casos sin respuesta.⁸ No hay datos respecto a la utilidad de la pregabalina. Los neurolépticos se reservan para el tratamiento de los episodios intercurrentes, así como para los pacientes sin tolerancia oral o que simultáneamente presentan un cuadro de delirium. En los pacientes en los últimos días de vida con hipo refractario el tratamiento que se propone es el midazolam.¹⁰

También se ha descrito la eficacia del nifedipino, la amantadina, la carbamazepina o el ácido valproico,^{1,2} y la del baclofeno combinado con olanzapina,⁷ aunque no se dispone de mucha información al respecto como para formular recomendaciones de tratamiento del hipo persistente con estos fármacos.^{7,9,10}

Referencias bibliográficas

1. Calsina-Berna A, García-Gómez G, González-Barboteo J, Porta-Sales J. Tratamiento del hipo crónico en pacientes con cáncer: una revisión sistemática. *J Palliat Med.* 2012;15:1142-50.
2. Steger M. Systematic review: The pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol.* 2015;42:1037-1050.
3. Hernández SL, Fasnacht KS, Sheyner I, King JM, Stewart JT. Tratamiento del hipo refractario con amantadina. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015;29:374-347.
4. Marinella MA. Diagnosis and management of hiccups in the patient with advanced cancer. *J Support Oncol.* 2009;7:122-127.
5. Tegeler ML, Baumrucker SJ. Gabapentin for intractable hiccups in palliative care. *Am J Hosp Palliat Care.* 2008;25:52-4.
6. Turkyilmaz A. Use of baclofen in the treatment of esophageal stent-related hiccups. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:328-30.
7. Rizzo C, Vitale C, Montagnini M. Manejo del hipo intratable: un caso ilustrativo y revisión: *Am J Hosp Palliat Care* [Internet]. 2014;31:220-4.
8. Porzio G. Gabapentin in the treatment of hiccups in patients with advanced cancer: A 5-year experience. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33:179-80.
9. Thompson A et al. Olanzapine and baclofen for the treatment of intractable hiccups. *Pharmacotherapy.* 2014;34:4-8.
10. Jeon YS, Kearney AM, Baker PG. Management of hiccups in palliative care patients. *BMJ Supportive & Palliative Care.* 2018;8:1-6.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES EN EL TRATAMIENTO DEL HIPO

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
Episodio de hipo aislado		<ul style="list-style-type: none"> Metoclopramida 10 mg vo/vi/sc. Si no hay respuesta en 1 hora, administrar clorpromacina 25 mg vo/vi/sc
Paciente con hipo crónico sin tratamiento previo	El reflujo gastroesofágico (ERGE) es la causa más frecuente	<ul style="list-style-type: none"> Tratar con un inhibidor de la bomba de protones asociado a un fármaco procinético como domperidona, cinitaprida o metoclopramida
Hipo crónico sin respuesta al tratamiento para ERGE	Tratamiento sintomático	<ul style="list-style-type: none"> Uso de gabapentina con incrementos progresivos de la dosis; si no hay respuesta, asociar baclofeno En pacientes sin vía oral administrar clorpromacina 25 mg iv/im cada 12 horas

SITUACIONES CLÍNICAS

5.4.1 Paciente con episodio aislado de hipo sin tratamiento previo

Administrar metoclopramida 10 mg vo/vi/sc . Si no hay respuesta en 1 hora, administrar clorpromacina 12,5-25 mg vo/vi/sc .

5.4.2 Paciente con hipo persistente de pocos días de evolución sin tratamiento previo

Iniciar tratamiento empírico del reflujo gastroesofágico con metoclopramida (10 mg cada 6 h vo/vi/sc) más un inhibidor de la bomba de protones vo como omeprazol 20 mg/día (considerar otro si el paciente está recibiendo tratamiento con metadona).

Tratar los episodios intercurrentes según lo descrito en la situación clínica 5.5.1.

5.4.3 Paciente con hipo crónico sin respuesta a metoclopramida más un inhibidor de la bomba de protones y sin otras complicaciones o síntomas que justifiquen el uso de neurolépticos

- Sustituir el tratamiento con metoclopramida más un inhibidor de la bomba de protones por gabapentina:
 - Iniciar el tratamiento con 100-300 mg/24 h. Incrementar la dosis a 300 mg/48 h en personas de menos de 80 años y con buen estado general o 100 mg/48 h en personas de 80 años o más, o especialmente debilitadas, hasta obtener respuesta, o una dosis de 400 mg/8 h.
 - En caso de mejoría tras 7 días sin episodios de hipo, ensayar la disminución progresiva de la dosis de gabapentina, reduciendo 100-300 mg/24 h, hasta la supresión o hasta alcanzar la dosis mínima eficaz.

5.4.4 **Paciente con hipo crónico sin respuesta al tratamiento con gabapentina y sin otras complicaciones o síntomas que justifiquen el uso de neurolépticos**

- Asociar baclofeno 2,5 mg/12 h. Aumentar 5-10 mg/24 h cada 2-3 días, según respuesta, y hasta obtener el control del hipo o una dosis máxima de 60 mg /24 h. En caso de mejoría tras 7 días sin episodios de hipo, o en presencia de somnolencia, ensayar la suspensión de la gabapentina y posteriormente reducir de forma progresiva el baclofeno, 5 mg/día, hasta poder llegar a suspender el tratamiento o alcanzar la dosis mínima eficaz.
- Tratar los episodios intercurrentes según lo descrito en la situación clínica 5.5.1.

ANEXO. USO DE FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL HIPO

Baclofeno

Es un análogo GABA. Su mecanismo de acción es incierto; posiblemente actúa como agonista del receptor GABA B en la médula espinal. Su vida media es de 3-4 horas y su duración de acción de 6-8 horas. Su excreción es por vía renal (hay que reducir la dosis en caso de insuficiencia renal). Su principal efecto secundario es la sedación. Otros efectos secundarios son: insomnio, vértigo-mareos, náuseas, vómitos, disuria, diarreas, cefalea, astenia, ataxia, confusión mental. Interactúa con los antidepresivos tricíclicos, que pueden incrementar su efecto. Puede ser poco tolerado en ancianos. Está contraindicado en pacientes con úlcus péptico. Precaución en pacientes con antecedentes de psicopatología grave, epilepsia, enfermedad hepática y renal, enfermedades respiratorias, diabetes y prostatismo. Tras un uso regular no debe interrumpirse su administración de forma brusca, sino que debe hacerse gradualmente para evitar síntomas de retirada, como ansiedad, convulsiones, hipertermia, incremento de la espasticidad, taquicardia, alucinaciones auditivas y visuales. Se recomienda la reducción progresiva de la dosis de baclofeno de 5-10 mg/día cada 48 h, hasta su retirada. Las dosis habituales en el hipo son de 5-60 mg/día.

Gabapentina

Es un análogo GABA. Su biodisponibilidad es variable en función de la dosis administrada (35-75%). Su vida media es de 5-7 horas y su duración de acción de 8-12 horas. Sus efectos secundarios más frecuentes son mareos, dispepsia y sedación. Puede descompensar las enfermedades psicóticas. Hay que disminuir las dosis, o no utilizarlo, en caso de insuficiencia renal grave (alarga considerablemente su vida media) No presenta interacciones relevantes con los fármacos habitualmente utilizados en cuidados paliativos. Las dosis habituales en el hipo son de 300-1.200 mg/día.

Clorpromazina

Es una fenotiazina. Es antagonista de receptores D2, H1, alfa adrenérgicos y colinérgicos Su biodisponibilidad oral es del 10-25%. Tiene una vida media de 7-15 horas. Se ha de utilizar con precaución en: parkinsonismo, epilepsia, uso de antihipertensivos, hipotiroidismo, prostatismo y cardiopatía. En caso de insuficiencia hepática puede provocar encefalopatía; es hepatotóxica. No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Sus efectos secundarios son: somnolencia, hipotensión postural, efectos anticolinérgicos, síntomas extrapiramidales, alteraciones cardíacas, reacciones cutáneas, ictericia colostásica, síndrome neuroléptico maligno, discinesia tardía. Las dosis habituales en el hipo son de 25-75 mg/día.

Metoclopramida

Ortopramida. Tiene una acción antagonista de los receptores D2 junto con una acción agonista sobre los receptores 5HT4. Es un potente procinético. Su biodisponibilidad oral es del 50-80% y su vida media de 2,5-5 horas. Hay que ajustar

la dosis si existe insuficiencia renal o hepática graves. Está contraindicada en caso de: uso concomitante de antagonistas 5HT₃ (riesgo de arritmias cardíacas), feocromocitoma (puede provocar una crisis hipertensiva), En el postoperatorio (<72 horas) de cirugía gastrointestinal. Se ha de evitar el uso concomitante de anticolinérgicos potentes. Sus efectos secundarios son: reacciones distónicas agudas y crisis oculóginas, efectos extrapiramidales, somnolencia, diarreas, inquietud, depresión, síndrome neuroléptico maligno. Las dosis habituales en el hipo son de 30-60 mg/día.

Inhibidores de la bomba de protones

Inhiben de forma irreversible la bomba de protones, de tal forma que, pese a su vida media de más de 2 horas, su duración de acción es prolongada (varios días). Su metabolismo es hepático, con eliminación renal de derivados inactivos. Los efectos secundarios más comunes son cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento, flatulencias. Se han descrito efectos adversos graves como disminución de la agudeza visual y auditiva, ángor e hipertensión, fundamentalmente con omeprazol administrado por vía intravenosa. Dentro de este grupo el pantoprazol es el que presenta menos interacciones farmacológicas.

6

COMPLICACIONES DIGESTIVAS

Capítulo 6.1

CUIDADOS DE LA BOCA Y ALTERACIONES DE LA DEGLUCIÓN

Raquel Miranda Cáceres, Miguel Angel Benítez-Rosario

INTRODUCCIÓN	223
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	227
SITUACIONES CLÍNICAS	228
6.1.1 Cuidados generales de la boca	228
6.1.2 Cuidados de la boca seca	228
6.1.3 Cuidados de la boca dolorosa secundaria a gingivitis, estomatitis posradioterapia y/o quimioterapia, o aftas	229
6.1.4 Tratamiento de las úlceras orales	230
6.1.5 Tratamiento de la candidiasis oral, orofaríngea, esofágica	230
6.1.6 Tratamiento de la sialorrea	230
6.1.7 Disfagia absoluta secundaria a cáncer de esófago	231
6.1.8 Disfagia en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica	231
6.1.9 Alteraciones de la ingesta oral en pacientes con demencia avanzada	232
6.1.10 Alteraciones de la ingesta oral en pacientes con enfermedades neurodegenerativas avanzadas como parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, complejo demencia–Parkinson	232
ANEXOS	233

INTRODUCCIÓN

Afectación de la cavidad oral

Es frecuente en los pacientes con enfermedades en fase terminal. Las principales complicaciones son:¹⁻⁵ pérdida de los dientes, xerostomía, inflamaciones/infecciones de la cavidad oral y de sus componentes, dolor, odinofagia, anorexia, náuseas, salivación excesiva, halitosis y alteración de la relación social. Todas ellas son consecuencia de la patología oral previa, las complicaciones de la enfermedad terminal, los tratamientos oncológicos o los fármacos utilizados en cuidados paliativos, o de la ventilación no invasiva.

La xerostomía es la complicación oral más frecuente,¹⁻⁷ y especialmente en los pacientes sometidos a radioterapia por cáncer de cabeza y cuello. La boca seca también puede estar causada por fármacos con actividad anticolinérgica. Una boca seca es más proclive a desarrollar aftas, glositis, gingivitis, infecciones bacterianas, víricas y, con especial frecuencia, micosis. La sialorrea se asocia fundamentalmente a pacientes con enfermedades neurodegenerativas como la ELA y el síndrome de Parkinson.⁸⁻¹⁰

Tratamiento

Los cuidados dirigidos a proporcionar confort y calidad de vida al paciente incluyen los dirigidos a mantener la boca limpia y en buen estado.⁵ Ello incluye el uso de las salivas artificiales, la pilocarpina local u oral (no disponible en España) para la boca seca,¹¹⁻¹³ los antibióticos o antifúngicos en caso de infecciones,⁵ los fármacos con efecto anticolinérgico, la radioterapia o la toxina botulínica para la sialorrea.^{8,14-16} Deberían considerarse, además, los posibles beneficios de la acupuntura en caso de xerostomías graves que no responden a las medidas habituales.¹⁷ La pilocarpina oral no es claramente mejor que las soluciones de pilocarpina que se instilan directamente en la boca, que sí están disponibles en España y son más económicas.¹³

El tratamiento de la estomatitis, mucositis y úlceras orales comprende el uso de analgésicos sistémicos, analgésicos tópicos (soluciones de anestésicos locales, de morfina o ketamina), y los cuidados generales de la boca.¹⁹ Como tratamiento preventivo y de alivio de la mucositis por radioterapia los colutorios con esteroides y antiinflamatorios tipo benzidamina han proporcionado un adecuado beneficio.¹⁸⁻²⁰ La fotobiomodulación, si estuviera disponible, sería una alternativa para la prevención y el tratamiento de la mucositis.¹⁹

Los cuidados bucales son primordiales en los pacientes en los que el autocuidado está alterado, y especialmente durante el proceso de morir.

Disfagia

Las alteraciones de la deglución pueden ser secundarias a problemas orales, faríngeos o esofágicos, provocados por la enfermedad, por infecciones o por los tratamientos. Ejemplo de ello son la esofagitis por *Cándida* o *actínica* y la disfagia por estenosis tumoral o debilidad neuromuscular.

Tratamiento

La resolución de la disfagia depende de la causa de esta. Las medidas habituales comprenden la ingesta de comidas con textura que favorezca la deglución y el uso de, prótesis esofágicas, sondas nasogástricas de pequeño calibre y la gastrostomía.

La prótesis esofágica resuelve el problema en pacientes con obstrucciones de origen tumoral. Sus complicaciones son la hemorragia secundaria a la colocación, el reflujo gastroesofágico cuando se altera el esfínter esofágico inferior, las obstrucciones secundarias por inadecuada alimentación o crecimiento tumoral, y el dolor esofágico.²¹⁻²³

La sonda nasogástrica de pequeño calibre podría utilizarse como medida paliativa transitoria en pacientes cuya supervivencia no fuera superior a 3-4 semanas y con adecuada tolerancia psicológica.^{22,23} Se entiende que con ello solo se busca favorecer la percepción de seguir alimentándose sin beneficio real en la resolución de la caquexia de las enfermedades en fase terminal.

La gastrostomía está especialmente indicada en las personas con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y en pacientes con obstrucciones tumorales del tracto digestivo alto con supervivencia estimada superior a 3-4 semanas.²¹⁻²³ En ambos casos se busca una nutrición adecuada. La instauración de ventilación en los pacientes con ELA debería ir acompañada de una valoración profunda de la necesidad de gastrostomía.^{24,25} Es controvertido el uso de sondas nasogástricas o de gastrostomías para la nutrición de los pacientes con demencia avanzada.^{15,16} En ellos, así como en los afectados por accidentes cerebrovasculares, debe ajustarse la solidez de los alimentos para favorecer la deglución, considerando que los líquidos pueden provocar más problemas que texturas gelatinosas. No está demostrado que en los pacientes con demencia avanzada la nutrición enteral por sonda nasogástrica o la gastrostomía resuelva las complicaciones de la desnutrición, los riesgos de aspiración, ni aumente la supervivencia.²⁶

Referencias bibliográficas

1. Venkatasalu MR, Murang ZR, Ramasamy DTR, Dhaliwal JS. Oral health problems among palliative and terminally ill patients: an integrated systematic review. *BMC Oral Health*. 2020 Mar 18;20(1):79. doi: 10.1186/s12903-020-01075-w.
2. Oneschuk D, Hanson J, Bruera E. A survey of mouth pain and dryness in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2000;8:372-6.
3. Davies A, Buchanan A, Todd J, Gregory A, Batsari KM. Oral symptoms in patients with advanced cancer: an observational study using a novel oral symptom assessment scale. *Support Care Cancer*. 2021;29:4357-4364.
4. Harris JA, Ottaviani G, Treister NS, Hanna GJ. An Overview of Clinical Oncology and Impact on Oral Health. *Front Oral Health*. 2022 Apr 25;3:874332. doi: 10.3389/froh.2022.874332.
5. Jones JA, Chavarrí-Guerra Y, Corrêa LBC, Dean DR, Epstein JB, Fregnani ER, et al. MASCC/ISOO expert opinion on the management of oral problems in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2022;30:8761-8773.
6. Fleming M, Craigs CL, Bennett MI. Palliative care assessment of dry mouth: what matters most to patients with advanced disease? *Support Care Cancer*. 2020;28:1121-1129.
7. Vistoso Monreal A, Polonsky G, Shiboski C, Sankar V, Villa A. Salivary Gland Dysfunction Secondary to Cancer Treatment. *Front Oral Health*. 2022 Jun 9;3:907778. doi: 10.3389/froh.2022.907778.
8. Paine CC 2nd, Snider JW 3rd. When saliva becomes a problem: the challenges and palliative care for patients with sialorrhea. *Ann Palliat Med*. 2020;9:1333-1339.
9. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: A mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Neurosci*. 2018;51:12-17.
10. Wang Y, Yang X, Han Q, Liu M, Zhou C. Prevalence of Sialorrhea Among Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2022;63:e387-e396.
11. Riley P, Glenny AM, Hua F, Worthington HV. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 31;7(7):CD012744. doi: 10.1002/14651858.CD012744.
12. Kapourani A, Kontogiannopoulos KN, Barmapalexis P. A Review on the Role of Pilocarpine on the Management of Xerostomia and the Importance of the Topical Administration Systems Development. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Jun 18;15(6):762. doi: 10.3390/ph15060762.
13. Oral pilocarpine: new preparation. Xerostomia after radiation therapy: moderately effective but costly. *Prescrire Int*. 2002;11(60):99-101.
14. Slade A, Stanic S. Managing excessive saliva with salivary gland irradiation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2015;352:34-6.
15. Makino K, Mahant N, Tilden D, Aghajanian L. Cost-Effectiveness of IncobotulinumtoxinA in the Treatment of Sialorrhea in Patients with Various Neurological Conditions. *Neurol Ther*. 2020;9:117-133.
16. James E, Ellis C, Brassington R, Sathasivam S, Young CA. Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis.

- Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 20;5(5):CD006981. doi: 10.1002/14651858.CD006981.pub3.
17. Garcia MK, Meng Z, Rosenthal DI, Shen Y, Chambers M, Yang P, et al. Effect of True and Sham Acupuncture on Radiation-Induced Xerostomia Among Patients With Head and Neck Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019 Dec 2;2(12):e1916910. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16910.
 18. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, Cheng KKF, Kandwal A, Galiti D, et al; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019;27:3949-3967.
 19. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126:4423-4431.
 20. Thornton CP, Li M, Budhathoki C, Yeh CH, Ruble K. Anti-inflammatory mouthwashes for the prevention of oral mucositis in cancer therapy: an integrative review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2022;30:7205-7218.
 21. Halpern AL, McCarter MD. Palliative Management of Gastric and Esophageal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2019;99:555-569.
 22. McCarty EB, Chao TN. Dysphagia and Swallowing Disorders. *Med Clin North Am*. 2021;105:939-954.
 23. Wilkinson JM, Codipilly DC, Wilfahrt RP. Dysphagia: Evaluation and Collaborative Management. *Am Fam Physician*. 2021;103:97-106.
 24. Hobson EV, McDermott CJ. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:526-38.
 25. Brent JR, Franz CK, Coleman JM, Ajroud-Driss S. ALS: Management Problems. *Neurol Clin*. 2020;38:565-575.
 26. Wirth R, Dziewas R, Beck AM, Clavé P, Hamdy S, Heppner HJ, et al. Oropharyngeal dysphagia in older persons- from pathophysiology to adequate intervention: a review and summary of an international expert meeting. *Clin Interv Aging*. 2016;11:189-208.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Intervenciones
Todos los pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • Fomento de cuidados generales de la boca • Mantenimiento de la higiene oral
Boca seca	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar la existencia de medicación con efecto anticolinérgico • Favorecer la salivación: saliva artificial, pilocarpina local, pilocarpina oral
Boca dolorosa	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la infección si la hay
Úlcera oral	<ul style="list-style-type: none"> • Anestésico sistémico + solución de anestésico local
Sialorrea	<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos anticolinérgicos: buscapina, amitriptilina • Infiltración de parótidas con toxina botulínica • Irradiación de parótidas
Disfagia neoplásica	<ul style="list-style-type: none"> • Considerar la colocación de una prótesis esofágica
Disfagia en pacientes con ELA	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrostomía
Alteración de la ingesta oral en pacientes con demencia	<ul style="list-style-type: none"> • Modificar la textura y la forma de administración de los alimentos • Replanteamiento de la necesidad de mantener la nutrición

SITUACIONES CLÍNICAS

6.1.1 Cuidados generales de la boca

- Valorar el grado de autonomía del paciente para realizar la higiene y fomentar el autocuidado.
- Evitar dañar la mucosa y el tejido gingival. En caso de sangrado se deben usar torundas de algodón o gasas. Este procedimiento es menos eficaz que el cepillado, pero más cómodo, menos traumático, y mejora la humidificación. Evitar que aparezcan náuseas y/o vómitos. Si el paciente usa prótesis, retirarla el menor tiempo posible y mantenerla en una solución antiséptica, limpiándola con agua antes de su uso.
- Una higiene correcta debería incluir:
 - Cepillado mecánico de dientes y lengua después de cada comida y antes de acostarse. Se aconseja usar cepillo de cerdas suaves, o torundas de gasas, que provocan menos traumatismos en las encías. Se limpian las superficies internas y externas, insistiendo en los surcos de las encías y la lengua. A continuación, proceder a un buen enjuague con agua.
 - Limpieza de la prótesis después de cada comida.
 - Enjuagues bucales con los antisépticos orales habituales, como opción tras el lavado y cepillado para dejar la boca fresca, con buen sabor, y como prevención de lesiones o infecciones. Evitar alimentos y bebidas dulces entre comidas.

6.1.2 Cuidados de la boca seca

- Suspender o modificar en lo posible el uso de fármacos con actividad anticolinérgica: atropina, hioscina, ipratropio nebulizado, oxibutinina, antidepresivos (tríclicos, IRSS, IRSNS, heterocíclicos), benzodiazepinas, neurolépticos, diuréticos, antihipertensivos (alfa y beta bloqueantes, IECA), opioides, AINE, antihistamínicos, antiparkinsonianos.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas, café, y tabaco que favorecen la sequedad de boca. Tratar las infecciones intercurrentes.
- Utilizar medidas para refrescar y mejorar la hidratación local: aumentar la ingesta de líquidos, preferentemente agua. Utilizar como alternativas zumos sin azúcar (el más apropiado es el de limón). Beber con frecuencia sorbos de pequeñas cantidades de líquidos para favorecer la

frescura e hidratación de la boca. Se pueden utilizar distintas fórmulas de saliva artificial. Usar además un humidificador nocturno.

- Favorecer la salivación mediante el uso frecuente de uno o varios de los siguientes: a) sorbos de manzanilla fría con zumo de limón, b) caramelos y pastillas sin azúcar, c) chicles sin azúcar, d) trocitos de piña natural o de hielo aromatizado, e) agua gelificada fría, f) preparados de saliva artificial.
- Realizar una higiene adecuada mediante enjuagues desbridantes después de cada comida. Cepillar los dientes después del enjuague. Los enjuagues, realizados cada 3 horas, deberían alternar dos de las siguientes soluciones:
 - Gargarismos con povidona (Betadine[®]) + agua, al 50%.
 - Agua oxigenada + agua, al 50%.

Si la boca está en muy mal estado, con placas necróticas, o no hay respuesta a las soluciones anteriores, sustituirlas por una solución de tres cuartas partes de agua + una cuarta parte de agua oxigenada + 2-3 cucharadas soperas de bicarbonato. Las soluciones desbridantes no deberían utilizarse durante más de 5 días.

Si no se obtiene respuesta, ensayar la administración de pilocarpina local (instilar en la cavidad oral gotas de pilocarpina colirio), y si no hay respuesta ensayar pilocarpina oral (5 mg/24 h, aumentando cada 24-48 horas, según tolerancia, a 15 mg/día, dosis máxima 30 mg/día, pero es mal tolerada).

6.1.3 Cuidados de la boca dolorosa secundaria a gingivitis, estomatitis posradioterapia y/o quimioterapia, o aftas

- Realizar una higiene oral adecuada.
 - Optimizar el tratamiento analgésico sistémico y asociar un tratamiento analgésico local cada 4-6 horas; seleccionar entre: a) lidocaína viscosa al 2% o en pulverizador al 10%; b) 1 litro de manzanilla + 1 envase de nistatina en suspensión oral (30 mL) + 1 o 2 ampollas de mepivacaína. Este preparado no debe ingerirse, debe mantenerse en nevera y reponer cada 48 horas tras su preparación.
- Si no hay respuesta a los anteriores, ensayar uno de los siguientes:
 - Solución de morfina (elegir entre):
 - 10 mg en 8 g de gel acuoso.
 - 10 mg en 15 g de Interasite gel.
 - 10 mg en 5 g de hidrogel.
 - 10 mg en 5 mL de saliva artificial.
 - Solución de ketamina: 20 mg en 10 mL de saliva artificial o alguna sustancia gelatinosa.

Los anestésicos locales deberían utilizarse en un horario que no altere la ingesta oral. Su uso conlleva un riesgo de aspiraciones secundario a la alteración de los movimientos masticatorios y deglutorios.

Utilizar soluciones orales antisépticas (hexetidina, clorhexidina, povidona yodada al 10%). Valorar la necesidad de tratamiento antibiótico o antifúngico.

6.1.4 Tratamiento de las úlceras orales

- Usar los anestésicos tópicos orales descritos en el tratamiento de la estomatitis (situación clínica 6.1.3). Optimizar el cuidado general de la boca.
- Si coexiste una infección, tratar con antibióticos sistémicos (amoxicilina/ácido clavulánico 500/125 mg/8 h) o antifúngicos (según se describe en situación clínica 6.1.5).
- Administrar esteroides locales y sistémicos si hay signos de inflamación.
- Aplicar una solución de sucralfato (uso de la solución comercial directamente) cada 1-2 horas sobre el lecho de la úlcera.

6.1.5 Tratamiento de la candidiasis oral, orofaríngea, esofágica

- Realizar una higiene oral adecuada y tratamiento del dolor según se describe en la situación clínica 6.1.3. Limpieza exquisita de las dentaduras postizas (la solución de nistatina tiene que utilizarse sin dentadura).
- Instaurar tratamiento con antimicóticos:
 - Si el cuadro no es intenso, prescribir colutorios de 250.000–500.000 UI de nistatina cada 6-8 horas durante 7-10 días.
 - Si el cuadro es intenso, o no hay respuesta a la nistatina, utilizar fluconazol vo 100 mg/día durante 7-10 días.
- En candidiasis esofágica, considerar, según la intensidad del dolor, instaurar dieta absoluta y administración inicial de fluconazol por vía intravenosa durante 2-5 días.

6.1.6 Tratamiento de la sialorrea

- Optimizar los cuidados generales de la boca.
- Seleccionar entre:
 - Ensayar durante 48-72 horas la administración de butilbromuro de hioscina (20-40 mg cada 6-8 h). Si no hay respuesta, utilizar amitriptilina.

- Iniciar tratamiento con dosis ascendentes de amitriptilina (10-15 mg, con incrementos de 10-15 mg cada 72 horas según el grado de sedación del paciente. Usar una solución de amitriptilina para facilitar la dosificación del fármaco). En pacientes con cuadros depresivos o con esclerosis lateral amiotrófica que presentan llanto bulbar, ajustar la dosis de amitriptilina de acuerdo con las utilizadas en el tratamiento de las complicaciones psicopatológicas.
- En situaciones de difícil alivio con los fármacos anteriores, considerar: a) la irradiación de las parótidas, b) la inyección en parótida y glándulas submaxilares de toxina botulínica tipo A o B. El efecto de estos tratamientos puede ser transitorio.

6.1.7 Disfagia absoluta secundaria a cáncer de esófago

- Supervivencia estimada superior a 3-4 semanas (PaP Score B/A, PPI ≤ 6). Considerar la colocación de un *stent* esofágico, y si el paciente no es candidato, la gastrostomía. Hasta la realización definitiva de la técnica, ensayar la administración de dexametasona 12 mg/día vía iv, con descenso posterior de la dosis hasta la supresión.
- Supervivencia estimada inferior a 3-4 semanas (PaP Score C, PPI >6). Dexametasona 12 mg/día vía iv, con descenso posterior de la dosis hasta la supresión. Instauración de sueroterapia según la demanda del paciente/familia.
- Si el paciente fuera portador de una prótesis esofágica y desarrollara disfagia, descartar una obstrucción secundaria a residuos alimenticios o crecimiento tumoral si procede según las condiciones del paciente.

6.1.8 Disfagia en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica

- Considerar la gastrostomía si:
 - Se va a instaurar ventilación no invasiva.
 - En caso de disfagia absoluta
 - En caso de complicaciones respiratorias como tos recurrente o neumonías por aspiración.
 - En caso de disfagia no absoluta, pero cuando la ingesta oral es muy trabajosa y altera la calidad de vida del paciente.
- En disfagias parciales sin criterios de gastrostomía, mejorar la deglución utilizando dieta túrmix con espesantes, y uso de agua gelificada.

6.1.9 Alteraciones de la ingesta oral en pacientes con demencia avanzada

- Administrar lentamente pequeñas cantidades de comida tipo túrmix, considerar asociar espesantes si es preciso. Si se produce rechazo, parar y repetir la administración posteriormente. Si hay una alteración importante de la ingesta, considerar la administración lenta y de pequeñas cantidades de alimentos líquidos con jeringuilla. Monitorizar el riesgo de aspiración.
- Si existe presión familiar importante para la alimentación, no resuelta con las explicaciones pertinentes sobre su eficacia y los riesgos de las sondas nasogástricas o de la gastrostomía, considerar según el pronóstico: a) sonda nasogástrica de calibre estrecho (supervivencia estimada inferior a 3-4 semanas), b) la gastrostomía (en casos de supervivencia estimada superior).

6.1.10 Alteraciones de la ingesta oral en pacientes con enfermedades neurodegenerativas avanzadas como parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, complejo demencia–Parkinson

- Considerar la realización de una gastrostomía si la supervivencia estimada es superior a 3-4 semanas.
- Si el paciente no es candidato a gastrostomía, considerar la colocación de una sonda nasogástrica de calibre estrecho según la presión familiar para la alimentación.

ANEXO. NOTAS FARMACOLÓGICAS

Dexametasona

Esteroide con escasa acción mineralocorticoide, cuyo uso en las disfagias tumorales persigue un efecto de reducción de masa por su mecanismo antiinflamatorio. No se sabe qué dosis son eficaces.

- **Efectos secundarios.** En tratamientos prologandos, síndrome de Cushing, miopatía. Puede tener efecto euforizante, con insomnio durante los primeros días de su administración. No precisa del uso concomitante de protectores gástricos. Puede causar descompensación de la glucemia en pacientes diabéticos.
- **Interacciones.** No asociar con AINE. No presenta otras clínicamente significativas con los fármacos utilizados en cuidados paliativos.

Butilbromuro de hioscina

Es un fármaco anticolinérgico con actividad antisecretora que justifica su uso en la sialorrea.

Amitriptilina

Antidepresivo tricíclico con actividad anticolinérgica que justifica su uso a dosis bajas en los casos de sialorrea. Está especialmente indicada cuando los pacientes con ELA presentan además llanto bulbar.

- **Dosis.** Las descritas en el protocolo.

Fluconazol

Antifúngico sistémico activo contra *Candida* spp, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium* spp y *Trichofytum* spp, entre otros.

- **Dosificación:** candidiasis orofaríngea 50-100 mg/día durante 7-14 días.
- **Efectos secundarios:** cefalea, mareos, dispepsia, vómitos, dolor abdominal, diarreas, prurito, hipocaliemia. Poco frecuentes: hepatitis, colestasis.
- **Interacciones:** es inhibidor del CYP3A4. Puede interactuar con alfentanilo, dexamentasona, digoxina, carbamacepina, fenitoína, nifedipino, midazolam, alprazolam, amitriptilina, glibenclamida, glipizida, warfarina. IRSS, metadona.
- **Contraindicaciones:** insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min

Ketamina

Es un anestésico que, utilizado en dosis subanestésicas, presenta efecto analgésico secundario a la inhibición del sistema NMDA, y posiblemente por estabilización de los canales iónicos. Puede tener efecto tóxico.

- **Efectos secundarios:** no han de esperarse si no se produce absorción.

Lidocaína

Es un anestésico local que se administra en diferentes concentraciones.

- **Efectos secundarios:** dependen de que se absorba de forma sistémica. Entre ellos destaca el riesgo de arritmias cardíacas e hipertensión

Morfina

Analgésico opioide al que se le han atribuido beneficios analgésicos cuando se utiliza de forma tópica. No hay datos de eficacia comparada con la de los anestésicos locales.

- **Efectos secundarios:** dependen de que se absorba de forma sistémica.

Nistatina

Antifúngico tópico.

- **Dosificación:** 250.000-500.000 UI cada 6-8-12 h.
- **Efectos secundarios:** es bien tolerada. Efectos pco frecuentes son diarreas, náuseas y vómitos.
- **Interacciones:** escasas con los fármacos que se utilizan en cuidados paliativos.
- **Contraindicaciones:** no tiene. Si no se ingiere, puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal.

Pilocarpina

Es un fármaco parasimpaticomimético. Aumenta la secreción de las glándulas exocrinas.

- **Dosificación local:** 1-2 gotas cada 6-8-12 horas.
- **Dosificación oral:** 5 mg/24 h con incrementos hasta 15 mg/día, administrado en 3 dosis. Si no hay respuesta tras 3-4 semanas de tratamiento, incrementar la dosis a 20 mg/día y posteriormente hasta un máximo de 30 mg/día.
- **Efectos secundarios:** cefalea, mareos; lagrimeo, visión borrosa, visión anormal, conjuntivitis, dolor ocular, rubor, HTA, palpitaciones, rinitis, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, aumento de la salivación, sudoración, reacciones alérgicas (incluidos erupción, prurito), aumento de la frecuencia urinaria, síndrome gripal, astenia, escalofríos.
- **Contraindicaciones:** hipersensibilidad, enfermedad cardiorenal significativa y no controlada, asma no controlada y otras enfermedades crónicas que empeoren con agonistas colinérgicos.

Toxina botulínica

Se inyecta de forma directa para conseguir un bloqueo neuromuscular local.

- **Dosificación:** Es variable según los estudios. Han mostrado un efecto positivo dosis de 1.000 U en parótida, y de 250 U en glándulas submandibulares.
- **Efectos secundarios:** dolor en la zona de inyección, cefaleas, mareos, acidez, sequedad de boca. Si se produce absorción sistémica, hay riesgo de debilidad muscular generalizada, neumonía por aspiración, insuficiencia respiratoria.
- **Interacciones:** puede interaccionar con los aminoglucósidos.
- **Contraindicaciones:** debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades neuromusculares.

Capítulo 6.2

CUIDADOS DE LAS GASTROSTOMÍAS Y COLOSTOMÍAS

Raquel Miranda Cáceres

INTRODUCCIÓN	237
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	239
SITUACIONES CLÍNICAS	240
6.2.1 Cuidados generales de la sonda y del estoma en pacientes portadores de gastrostomía	240
6.2.2 Cuidados en la administración de la nutrición y medicamentos en pacientes portadores de gastrostomías	241
6.2.3 Cuidados de las complicaciones de la gastrostomía	241
6.2.4 Paciente portador de colostomía. Aspectos generales del cuidado	242
6.2.5 Cuidados del paciente portador de colostomía que desarrolla irritación cutánea o dermatitis peristomal	244
6.2.6 Cuidados del paciente portador de colostomía que desarrolla otras complicaciones	244
6.2.7 Paciente portador de colostomía que desarrolla estreñimiento y es candidato a la administración de un enema	245

INTRODUCCIÓN

Gastrostomía

Es la colocación dentro del estómago de una sonda de alimentación a través de la piel y la pared gástrica, que puede insertarse mediante intervención quirúrgica o endoscópica. La gastrostomía es considerada como el mejor sistema para conseguir una nutrición adecuada en pacientes con problemas de deglución, que mantienen intacto el sistema digestivo y cuya esperanza de vida estimada es superior a 1 mes. Sus bondades son la facilidad de colocación (en el caso de la técnica endoscópica percutánea), su utilidad, seguridad, bajo coste, fácil cuidado y posibilidad de mantenimiento durante largos períodos de tiempo.

La indicación de una gastrostomía es clara en pacientes con enfermedades neurodegenerativas, y discutida en pacientes con demencia y cáncer en fase terminal en relación con la incapacidad de la nutrición de revertir la caquexia y sus complicaciones. En el contexto del cáncer en fase terminal, se utilizará principalmente cuando aquel afecte al tubo digestivo alto, y ello con el fin de mantener la alimentación, intentando paliar las alteraciones psicológicas secundarias a la imposibilidad de comer.

Requiere un cuidado adecuado para evitar complicaciones como obstrucciones de la sonda, infecciones cutáneas, lesiones cutáneas periorificiales bien por tracciones de la sonda o por salida de material gástrico perisonda y salida de la sonda, entre otras.

Los cuidados de las gastrostomías y sus complicaciones se describen en las situaciones clínicas del capítulo.

Colostomía

Es la realización quirúrgica de un orificio en la pared abdominal (estoma) que permite el drenaje o evacuación del contenido del colon hacia el exterior. Muchos pacientes con cáncer abdominal que reciben las unidades de cuidados paliativos son portadores de colostomías. Su indicación en cuidados paliativos es la resolución de la obstrucción intestinal, según la situación clínica y el pronóstico vital del paciente. Contraindican la colostomía, por su baja eficacia, la existencia de ascitis, de carcinomatosis peritoneal, de obstrucciones a distintos niveles intestinales, masas tumorales abdominales palpables, de pelvis congelada, y la irradiación abdominal paliativa previa.

Referencias bibliográficas

1. Pérez I, Abeledo MC, Argibay C, Bas M, Cabada MJ, Campos L, et al. Procedemento de cuidados da gastrostomía endoscópica percutánea. Servizo Galego de Saúde. 2019. Disponible en <https://www.sergas.es/A-nosa-organizacion/Publicaci%C3%B3ns-da-Organizaci%C3%B3n>. Acceso en noviembre 2022.
2. Rahnama-Azar AA, Rahnamaiazar AA, Naghshizadian R, Kurtz A, Farkas DT. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol*. 2014;20:7739-51.
3. Molina Villalba C, Vázquez Rodríguez JA, Gallardo Sánchez F. Percutaneous endoscopic gastrostomy. Indications, care and complications. *Med Clín (Barc)*. 2019;152:229-236.
4. Alsunaid S, Holden VK, Kohli A, Díaz J, O'Meara LB. Wound care management: tracheostomy and gastrostomy. *J Thorac Dis*. 2021;13:5297-5313.
5. Boeykens K, Duysburgh I, Verlinden W. Prevention and management of minor complications in percutaneous endoscopic gastrostomy. *BMJ Open Gastroenterol*. 2022 Jul;9(1):e000975. doi: 10.1136/bmjgast-2022-000975.
6. Boeykens K, Duysburgh I. Prevention and management of major complications in percutaneous endoscopic gastrostomy. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021 May;8(1):e000628. doi: 10.1136/bmjgast-2021-000628.
7. Tam KW, Lai JH, Chen HC, Hou WH, Ko WS, Chen SL, Huang TW. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing interventions for peristomal skin care. *Ostomy Wound Manage*. 2014;60:26-33.
8. Koc U, Karaman K, Gomceli I, Dalgic T, Ozer I, Ulas M, Ercan M, Bostanci E, Akoglu M. A Retrospective Analysis of Factors Affecting Early Stoma Complications. *Ostomy Wound Manage*. 2017;63:28-32.
9. Berti-Hearn L, Elliott B. Colostomy Care: A Guide for Home Care Clinicians. *Home Healthc Now*. 2019;37:68-78
10. Golpazir-Sorkheh A, Ghaderi T, Mahmoudi S, Moradi K, Jalali A. Family-Centered Interventions and Quality of Life of Clients with Ostomy. *Nurs Res Pract*. 2022 Aug 29;2022:9426560. doi: 10.1155/2022/9426560.
11. American Cancer Society. Guía de colostomía. En: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/cirugia/ostomias/colostomia/manejo.html>. Acceso noviembre 2022.
12. Vonk-Klaassen SM, de Vocht HM, den Ouden ME, Eddes EH, Schuurmans MJ. Ostomy-related problems and their impact on quality of life of colorectal cancer ostomates: a systematic review. *Qual Life Res*. 2016;25:125-33.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES EN EL CUIDADO DE LAS GASTROSTOMÍAS Y COLOSTOMÍAS

	Situación clínica	Intervención
Colocación gastrostomía	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración adecuación emocional / aceptación • Valoración educación sanitaria para su uso 	<ul style="list-style-type: none"> • Favorecer el autocuidado
Portador gastrostomía	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión cutánea periorificial 	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar fugas, mejorar ajuste de la sonda a la piel • Mejorar higiene • Pasta barrera si hay fugas • Intervención específica sobre lesión cutánea
Portador colostomía	<ul style="list-style-type: none"> • Estenosis • Hernias 	<ul style="list-style-type: none"> • Valoración por el servicio de cirugía

SITUACIONES CLÍNICAS

6.2.1 Cuidados generales de la sonda y del estoma en pacientes portadores de gastrostomía

- Cuidados de la sonda
 - Debe confirmarse con periodicidad la adecuación de su inserción.
 - La longitud externa de la sonda debe ser la adecuada; en caso contrario se han de sospechar migraciones.
 - El soporte externo no debe oprimir la piel. En caso de que así sea, aumentar la distancia entre aquel y el estoma (se permite un desplazamiento interno-externo de la sonda de 0,5 cm).
 - Girar diariamente la sonda en sentido horario y antihorario al menos una vuelta completa para evitar que se pegue o se adhiera al interior de la pared del estómago. Si la sonda no gira, hay que revisar su idoneidad.
 - En las sondas con balón debe comprobarse cada 2 semanas su volumen. Para ello, aspirar con una jeringa el agua o el aire del balón a través de la entrada lateral de color. Si se observa que el volumen es el adecuado, se vuelve a inflar el balón; en caso de que se desinfe, se desplace hacia el exterior o exista pérdida por la estoma hay que valorar la conveniencia de sustituir la sonda.
 - Actividades de limpieza y mantenimiento
 - Limpiar diariamente la parte externa de la sonda con una torunda, agua tibia y jabón suave. Aclarar y secar bien.
 - Infundir 50 cc de agua tras cada administración de alimentos o medicación. Cerrar el tapón de la sonda cuando ya no vaya a ser usada.
 - Cambiar diariamente la cinta adhesiva y el lugar de sujeción de la sonda.
 - Fijar la parte exterior de la sonda a la pared abdominal con una cinta hipoalergénica, para evitar que el estoma se agrande y en consecuencia se produzcan pérdidas de contenido gástrico a través del estoma.
 - No pinzar la sonda con objetos metálicos.
- Cuidados del estoma
 - Comprobar diariamente que en la zona alrededor del estoma no existe irritación cutánea, enrojecimiento o inflamación, ni es dolorosa. Comprobar que no existe secreción gástrica.

- Durante los 15 primeros días, limpiar la zona con una gasa, agua y jabón suave realizando movimientos en círculo desde la sonda hacia fuera sin apretar. Aplicar una solución antiséptica (povidona yodada). A partir de la tercera semana basta con lavar la zona con agua tibia y jabón y secar bien.
- El soporte externo puede levantarse o girarse ligeramente para poder limpiar; no hay que tirar de él.

6.2.2 Cuidados en la administración de la nutrición y medicamentos en pacientes portadores de gastrostomías

- Elevar la cabecera de la cama del paciente 30-50° durante la alimentación y una hora después.
- Comprobar el residuo gástrico aspirando antes de las tomas. Si este fuera superior a 125-150 mL habrá que retrasar la toma 1 hora.
- En caso de alimentación en bolo, administrar lentamente 100 mL en 5 minutos. No administrar volúmenes totales superiores a 400 mL en cada toma. No mezclar alimentos con medicamentos, ni varios medicamentos en la jeringa.
- Infundir 50 cc de agua tras la administración de alimento o medicación.
- El producto alimenticio debe estar a temperatura ambiente. Los botes de nutrición deben conservarse en el frigorífico una vez abiertos no más de 48 horas.
- Preferentemente se utilizarán medicamentos líquidos. Los comprimidos serán triturados hasta convertirlos en polvo muy fino y se administrarán diluidos en agua.

6.2.3 Cuidados de las complicaciones de la gastrostomía

Infección de los bordes del estoma

Suele estar causada por pseudomonas y estafilococos presentes en la faringe de los enfermos, que son arrastrados por la propia sonda en el momento de su introducción. La administración de antibióticos de forma profiláctica antes de iniciar el procedimiento reduce significativamente el riesgo de esta complicación.

Una vez producida la infección, el tratamiento se realiza con antibioterapia basada en el resultado del antibiograma del cultivo del exudado.

Irritación alrededor del estoma

Es producto del exceso de presión del soporte externo o de falta de higiene alrededor de él.

Se debe regular la distancia entre el soporte externo y el estoma y extremar las medidas de higiene utilizando un antiséptico local.

Realizar una cuidadosa higiene alrededor del estoma, evitando las fricciones y jabones muy irritantes para la piel.

Secar con suavidad; no dejar húmeda la zona para evitar maceraciones.

Salida de líquido gástrico

Es frecuente en pacientes portadores de sonda con balón (por pérdida de volumen de este). Se recomienda revisar el volumen del balón de manera periódica. Existen cremas que actúan como cementos, que se aplican de manera tópica para prevenir estas fugas. En algunos casos puede ser necesario el cambio de la sonda. Si se produce lesión de la piel, se ha de curar esta con sucralfato, o pasta al agua, e instaurar tratamiento sistémico con inhibidores de la bomba de protones a fin de disminuir la acidez del contenido gástrico hasta que se resuelva la fuga.

Obstrucción de la sonda

Se debe a la presencia de productos o medicamentos secos en el interior de la sonda. Se ha de intentar desobstruirla mediante instilación y aspiración de agua tibia por la sonda. Siempre debe administrarse agua por la sonda después de cada toma de alimento o medicación.

Salida de la sonda

Puede ocurrir por pérdida de volumen del balón. Si no se reintroduce la sonda por el estoma, este se cierra en 24-48 horas. Se recomienda consultar con el servicio de referencia.

6.2.4 Paciente portador de colostomía. Aspectos generales del cuidado

- Durante la estancia del paciente en el centro hospitalario los cuidados de la ostomía los realizará el personal de enfermería, procurando que el paciente y sus familiares aprendan cómo tendrán que realizarlos en su domicilio. Se les ha de informar, entre otros aspectos, sobre cómo se tiene que realizar la limpieza y la colocación de la bolsa sobre la piel, y resolver las dudas que surjan durante el proceso.
- Vigilar el orificio (estoma): color (debe ser sonrosado), tamaño (puede cambiar después de pasado cierto tiempo de la intervención) y forma, estado de la piel, presencia de irritación, dolor, enrojecimiento, hemorragia, etc.

6.2. CUIDADOS DE LAS GASTROSTOMÍAS Y COLOSTOMÍAS

- Cuidados de la piel:
 - Mantener la piel que está debajo de la bolsa limpia y seca en todo momento. Limpiar la piel con agua y jabón neutro, secar con tejido suave (algodón). Al lavar no realizar fricciones enérgicas, para evitar deteriorar el papel protector de la superficie externa de la piel. No usar sustancias irritantes sobre el estoma como alcohol, colonias, etc.
 - Si la velloidad de alrededor del estoma es abundante, no afeitar ni usar depilatorio, únicamente cortarlo con tijeras.
 - Es preferible realizar la ducha diaria sin bolsa para permitir la oxigenación de la piel que cubre el adhesivo.
- Higiene de la colostomía.
 - La bolsa de colostomía debe vaciarse cuando está llena hasta la mitad a fin de evitar filtraciones y desprendimiento, de la siguiente forma:
 - Retirar la bolsa del paciente teniendo cuidado de no lesionar la piel ni de derramar el contenido de la bolsa. Despegar el adhesivo de arriba hacia abajo, presionando la piel de alrededor de la colostomía con suavidad.
 - Limpiar la zona de la piel periestomal de restos de adhesivo que pudieran quedar o de los restos de heces. Para ello se usarán gasas empapadas en suero fisiológico o agua y jabón neutro si se realiza la higiene completa del paciente. La piel debe frotarse suavemente sin llegar a causar dolor. El sangrado de la estoma durante la higiene se controla presionando ligeramente con unas gasas humedecidas en suero fisiológico frío.
 - Posteriormente se secará la piel con una toalla suave o unas gasas evitando frotar. No deberían usarse secadores de aire porque pueden producir irritaciones y quemaduras de la mucosa estomal.
- Colocación del dispositivo:
 - La colostomía debe medirse periódicamente, ya que puede sufrir modificaciones en su tamaño. Se ha de colocar un dispositivo que se ajuste al estoma para prevenir complicaciones, pero sin oprimir (el ajuste es correcto cuando existe 1-2 mm entre la colostomía y el diámetro del dispositivo).
 - El dispositivo debe adherirse perfectamente a la piel para impedir fugas que provoquen irritación de la zona.
- Alimentación.
 - El hecho de ser portador de una colostomía no implica que el paciente deba variar su dieta habitual, aunque hay una serie de recomendaciones que pueden ser útiles:
 - Dieta equilibrada: carnes, pescados, frutas, verduras, legumbres.
 - Abundantes líquidos; reducir la ingesta de bebidas gaseosas.
 - Masticar lentamente, procurando hacerlo con la boca cerrada para evitar la entrada de aire.

- Si el paciente tiene diarreas, aumentar la ingesta de agua sin gas e infusiones sin azúcar de forma continua y en pequeñas cantidades. Comer yogur, manzanas asadas o rayadas, arroz hervido, carnes o pescados a la plancha.
- Si el paciente presenta estreñimiento, incrementar la ingesta de líquidos, frutas (kiwi, ciruelas), verduras, frutos secos y pan integral. Aumentar la actividad física, siempre que sea posible y no exista ninguna contraindicación.

6.2.5 Cuidados del paciente portador de colostomía que desarrolla irritación cutánea o dermatitis periestomal

Es un problema frecuente que consiste en el enrojecimiento de la piel que rodea al estoma. Generalmente se produce por el contacto directo y continuo de las heces con la piel de alrededor de la ostomía cuando no coinciden el tamaño del estoma y el del adhesivo, o por la retirada brusca de este.

Puede aparecer: a) **dermatitis química**, producida por contacto de la piel con las heces; b) **dermatitis alérgica de contacto** al adhesivo del dispositivo; c) **dermatitis física o traumática** al retirar la bolsa, o por el cambio frecuente del dispositivo, la limpieza abrasiva al retirar los restos de heces y el uso de cremas irritantes, el roce o presión de los equipos adaptados y el uso de material inadecuado o no específico. Las manifestaciones son las propias de cualquier dermatitis: 1^{er} grado: eritema, edema y dolor; 2^o grado: erosiones de la piel, flictenas y sangrado.

Valoración del dispositivo adecuado a cada paciente. Ajustar el diámetro interno del dispositivo al tamaño del estoma, comprobando que no se produzcan fugas. En las dermatitis de 1^{er} grado aplicar una pasta barrera que tiene propiedades regenerativas para la piel y sobre ésta el dispositivo. En las dermatitis de 2^o grado usar apósitos hidrocoloides y dispositivos de doble sistema. Aplicar también pasta protectora o pasta barrera. En las dermatitis alérgicas es necesario cambiar de marca de dispositivo.

6.2.6 Cuidados del paciente portador de colostomía que desarrolla otras complicaciones

Estenosis. Es el estrechamiento de la luz del estoma que puede llegar incluso a causar su cierre. Solicitar valoración quirúrgica para dilatación.

Hernia. Se trata de una debilitación de la pared abdominal que empuja hacia fuera tanto a la ostomía como a la piel de su alrededor. Realizar

cuidados generales intensos para evitar lesiones en el estoma. En herniaciones intensas considerar la reducción/reconstrucción quirúrgica.

Retracciones. Es el hundimiento del estoma hacia la cavidad abdominal. En estos casos se puede producir un escape de heces que favorezca la irritación de la piel. Se aconseja el empleo de pasta niveladora para igualar la superficie y facilitar una adhesión correcta del dispositivo. Considerar la práctica de una corrección quirúrgica.

Edemas. Es la infiltración de los tejidos con líquido. Reevaluar la ausencia de fugas, esmerar los cuidados de la piel.

Absceso e infecciones. Considerar la práctica de drenaje quirúrgico según su extensión, y/o la administración de antibioticoterapia sistémica.

Necrosis. La causa puede ser una sección arterial durante la disección del intestino o una sutura inadecuada de algún vaso al fijar el colon. Considerar la reconstrucción quirúrgica.

6.2.7 Paciente portador de colostomía que desarrolla estreñimiento y es candidato a la administración de un enema

- Explicar al paciente la técnica que se le va a realizar, que no va a resultar dolorosa, aunque sí un poco molesta. Se ha de proteger la intimidad del paciente.
- Colocar al paciente de manera que se encuentre cómodo y que a su vez permita realizar la técnica sin dificultad.
- Lubricar el estoma con ayuda de un dedo enguantado para determinar en qué dirección introducir la sonda vesical.
- Introducir la sonda vesical con cuidado y sin forzar.
- Una vez la sonda está dentro, inflar parcialmente el globo con agua bidestilada, y a continuación introducir el líquido del enema lentamente a través de la sonda. Una vez que se ha acabado de administrar todo el enema, terminar de inflar el globo de la sonda. De este modo la presión del líquido no expulsa la sonda vesical hacia fuera y con ella el enema.
- Esperar 10-15 minutos, desinflar el globo y retirar la sonda vesical.
- Limpiar la zona y colocar la bolsa de colostomía para recoger las heces que puedan ser expulsadas.

Capítulo 6.3

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Inés González Bolaños

INTRODUCCIÓN	249
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	254
SITUACIONES CLÍNICAS	255
6.3.1 Tratamiento de las náuseas/vómitos por tratamiento opioide	255
6.3.2 Tratamiento de las náuseas y vómitos de causa incierta	255
6.3.3 Pacientes con náuseas/vómitos causados por estasis gástrica	256
6.3.4 Pacientes con náuseas/vómitos causados por afectación neoplásica cerebral o su tratamiento radioterápico	256
6.3.5 Pacientes con náuseas/vómitos relacionados con el movimiento por alteración vestibular, fármacos ototóxicos o cinetosis, sin alteración neoplásica del sistema nervioso central	257
6.3.6 Pacientes con náuseas persistentes en los que se identifica, además, ansiedad/depresión, dolor, miedo o náusea anticipatoria	257
6.3.7 Pacientes con náuseas/vómitos secundarios a obstrucción intestinal	257
ANEXOS	258

INTRODUCCIÓN

Conceptos

Las náuseas y los vómitos constituyen una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con enfermedades avanzadas incurables y sobre todo en el paciente con cáncer.

La náusea es una sensación o percepción subjetiva desagradable que precede o acompaña al impulso del vómito, que se define a su vez como la expulsión violenta del contenido gástrico a través de la boca debido a la contracción forzada y sostenida de los músculos abdominales y el diafragma. Con frecuencia se asocian síntomas vegetativos como sudoración, palidez, hipotensión o salivación. Constituyen un síntoma molesto para el paciente, que con frecuencia se acompaña de nerviosismo y ansiedad si no se controlan adecuadamente.

Las causas pueden ser secundarias:¹⁻⁴

- Al tratamiento:
 - Con opioides (su incidencia puede alcanzar aproximadamente un 70%, y cede de forma general a partir de las primeras 72 horas tras iniciar el tratamiento).
 - Oncológico (radioterapia, quimioterapia).
- A la propia enfermedad subyacente:
 - Alteración de la motilidad gastrointestinal (por fármacos, por la propia neoplasia).
 - Como manifestación del síndrome de caquexia – astenia - anorexia asociado al cáncer.
 - Estreñimiento, síndrome intestinal opioide.
 - Alteraciones metabólicas.
 - Afectación del SNC y/o aumento de la presión intracraneal (metástasis cerebrales).
 - Algunos síndromes paraneoplásicos y la hipocalcemia pueden provocar náuseas crónicas, anorexia y saciedad precoz, asociadas a síntomas cardiovasculares como la hipotensión postural.
 - Obstrucción intestinal.

Diagnóstico

En la valoración de las náuseas y vómitos es necesario realizar una anamnesis y exploración física detalladas, que identifiquen los posibles desencadenantes, incluidos los fármacos potencialmente emetógenos. Se individualizará en cada caso la indicación de pruebas complementarias en función del beneficio terapéutico y de la situación clínica del paciente.

Tratamiento

Medidas farmacológicas

La elección del tratamiento antiemético puede realizarse según su causa o una conducta general de prescripción de antieméticos con selección de alternativas terapéuticas según la respuesta. Dado que no hay datos indicativos de que el tratamiento según la causa sea más eficaz, en el capítulo la propuesta de tratamientos se realizará en relación a sus datos de eficacia.

Los antagonistas de los receptores de la dopamina, la histamina, la serotonina tipo 3 [5-HT₃] y los muscarínicos son agentes antieméticos utilizados en el ámbito de los cuidados paliativos. Existen, por otro lado, antieméticos con afinidad por otros receptores (p. ej., cannabinoides, grelina y agonistas del receptor de la serotonina 5HT_{1A}) que pueden constituir nuevas líneas de investigación y aplicación terapéutica en el futuro.

La metoclopramida y el haloperidol suelen considerarse fármacos de primera línea, de segunda línea la levomepromazina y la olanzapina y, si no se obtiene respuesta, los antagonistas 5-HT₃ (setrones) y el neuroléptico atípico sulpirida y su isómero levosulpirida.³

El antiemético cuya eficacia cuenta con mayor evidencia es la metoclopramida.³⁻⁶ Puede considerarse el uso de la domperidona alternativamente al de la metoclopramida dada su mayor vida media y la escasa incidencia de efectos sobre el sistema nervioso central de esta última. En comparación con la metoclopramida y el haloperidol, la domperidona no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que se puede considerar una alternativa adecuada dado el riesgo de extrapiramidismo de los primeros.³⁻⁶

Las butirofenonas (haloperidol) y las fenotiacinas (levomepromacina, clorpromacina) tienen efecto antiemético central. Aunque existen dudas de que dosis superiores a 5 mg/día de haloperidol y 25 mg/día de levomepromazina tengan un mayor efecto antiemético, se plantea su uso en situaciones de difícil control.⁶ Dado que el riesgo de arritmias cardíacas por haloperidol se incrementa al aumentar sus dosis, consideramos que si se precisaran dosis superiores, según la edad del paciente, debería cambiarse el haloperidol por fenotiacinas u olanzapina, o un setrón, si no se obtiene beneficio con 7,5–10 mg/día.⁵

Entre los antagonistas 5HT₃ se opta por el ondansetrón o el granisetrón, este último con vida media más larga y metabolización exclusiva por CYP3A4, que reduce el riesgo de interacciones farmacológicas. Sin embargo, la evidencia disponible sobre su eficacia en náuseas y vómitos no relacionados con la quimioterapia es baja y no se recomienda su uso de forma generalizada.^{3,4-7}

El papel de la dexametasona como adyuvante se ha demostrado poco eficaz comparado con otros antieméticos, aunque no excluye el potencial beneficio que

puede obtenerse en pacientes con metástasis cerebrales u obstrucción intestinal, por lo que su uso debe considerarse en estas situaciones.^{4,7,8-12}

En situaciones de náuseas y vómitos en personas con alteraciones emocionales se ha de considerar el uso de la mirtazapina, que ha mostrado eficacia como antinauseoso y antiemético.¹²

Se recomienda la administración de fármacos por vía parental en casos de vómitos, mala absorción gastrointestinal o estasis gástrica. Con el objetivo de lograr el máximo efecto, los antieméticos deben prescribirse de forma regular, así como ajustar progresivamente las dosis en función de la respuesta a aquéllos, reevaluando con frecuencia su eficacia y la aparición de posibles efectos secundarios.^{11,12}

Medidas no farmacológicas

Existen múltiples factores ambientales y psicológicos que pueden favorecer la aparición de este síntoma. Minimizar imágenes, sonidos y olores que puedan suscitar náuseas/vómitos puede ser eficaz. Aunque con frecuencia se sugiere evitar los alimentos grasos, picantes y muy salados, no hay estudios publicados acerca de los beneficios de la modificación de la dieta con el fin de reducir las náuseas.

Terapias complementarias

Se ha sugerido que la medicina complementaria, como el uso de la acupuntura, el jengibre, las técnicas de relajación o la musicoterapia podrían favorecer el control de las náuseas y los vómitos. Sin embargo, la evidencia a este respecto es baja y casi todos los estudios se han realizado en pacientes con náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ). Muy pocos estudios han analizado los beneficios de cualquiera de estas terapias complementarias y su beneficio en el ámbito de los cuidados paliativos no se ha estudiado en detalle.¹³⁻¹⁵

Náuseas y vómitos inducidos por opioides (NVIO)

La náuseas y vómitos constituyen uno de los principales efectos adversos identificados del tratamiento con opioides, que de forma característica se presentan al iniciar el tratamiento y se desarrolla una adecuada tolerancia al efecto secundario, por lo que desaparece a los 5-7 días de iniciado el tratamiento.^{3,15} Las náuseas de intensidad moderada-grave se presentan en un 8,5-18,5% y la incidencia del vómito varía entre el 23 y el 40%. Estos responden de forma general a los antieméticos habituales. Si no se obtuviese respuesta, debería considerarse el cambio del opioide. En el momento actual, existe evidencia limitada para apoyar el uso de antieméticos en la prevención de las NVIO, dado que no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados.^{16,17} No obstante, suele considerarse su uso como profilaxis en personas de edad avanzada o de alto riesgo emetógeno que no han tomado previamente opioides.

Náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ)

Los tratamientos del cáncer con quimioterapia provocan con frecuencia la aparición de náuseas y vómitos. En el tratamiento de las NVIQ se acepta el uso de fármacos en combinación de forma preventiva.¹⁹ De forma general, las fenotiazinas, la metoclopramida, la dexametasona o la olanzapina pueden ser eficaces en el tratamiento de las náuseas y los vómitos intercurrentes. Asimismo, también se incluyen recomendaciones sobre el uso de antagonistas del receptor NK-1 (como el aprepitant) y el de antagonistas de los receptores de la 5-hidroxitriptamina-3.^{11,16,20-22}

Referencias bibliográficas

1. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31:58-69.
2. Harris DG. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Br Med Bull.* 2010;96:175-185.
3. Walsh D, Davis M, Ripamonti C, Bruera E, Davies A, Molassiotis A. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2017;25:333-340.
4. Neoh K, Adkinson L, Montgomery V, Hurlow A. Management of nausea and vomiting in Palliative Care. *Br J Hosp Med (Lond).* 2014;75:391-396.
5. Navari RM. Nausea and Vomiting in Advanced Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(2):14. doi: 10.1007/s11864-020-0704-8.
6. Twycross R, Wilcock A. *Palliative Care Formulary*, 3ed. Notingham: Palliative Drugs Ltd, 2007.
7. Davis M, Hui D, Davies A, Ripamonti C, Capela A, DeFeo G, et al. MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline. *Support Care Cancer.* 2021;29:8097-8107.
8. Bruera E, Moyano JR, Sala R, Rico MA, Bosnjak S, Bertolino M, et al. Dexamethasone in addition to metoclopramide for chronic nausea in patients with advanced cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:381-388.
9. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al; participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):119-133.
10. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, Faivre-Finn C, Wilson P, McColl E, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2016;388(10055): 2004-2014.
11. Leach C. Nausea and vomiting in palliative care. *Clin Med (Lond).* 2019;19:299-301.
12. Wickham RJ. Nausea and Vomiting Not Related to Cancer Therapy: Intractable Problem or Clinical Challenge? *J Adv Pract Oncol.* 2020;1:476-488.
13. Zeng YS, Wang C, Ward KE, Hume AL. Complementary and Alternative Medicine in Hospice and Palliative Care: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2018;56:781-794.

14. Goel AR, Elhassan H, Patterson M, Reid MC. Characteristics of Provider-Focused Research on Complementary and Integrative Medicine in Palliative Care: A Scoping Review. *Am J Hosp Palliat Care*. 2022;39:370-387.
15. Pan CX, Morrison RS, Ness J, Fugh-Berman A, Leipzig RM. Complementary and alternative medicine in the management of pain, dyspnea, and nausea and vomiting near the end of life. A systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20:374-87.
16. Heckroth M, Lockett RT, Moser C, Parajuli D, Abell TL. Nausea and Vomiting in 2021: A Comprehensive Update. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55:279-299.
17. Sande TA, Laird BJA, Fallon MT. The Management of Opioid-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Cancer: A Systematic Review. *J Palliat Med*. 2019;22:90-97.
18. Rhodes VA, McDaniel RW. Nausea, vomiting, and retching: complex problems in palliative care. *CA Cancer J Clin*. 2001;51:232-48; quiz 249-52.
19. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38:2782-2797.
20. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, Bohlke K, Barbour SY, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017;35:3240-3261.
21. Henson LA, Maddocks M, Evans C, Davidson M, Hicks S, Higginson IJ. Palliative Care and the Management of Common Distressing Symptoms in Advanced Cancer: Pain, Breathlessness, Nausea and Vomiting, and Fatigue. *J Clin Oncol*. 2020;38:905-914.
22. Navari RM. Managing Nausea and Vomiting in Patients With Cancer: What Works. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32:121-5, 131, 136..

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Tratamiento
Náuseas/ vómitos	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar infección, alteración metabólica, afectación del SNC, inicio de opioides 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de metoclopramida • Tratamiento de la infección, alteración metabólica u otras causas si procede
Náuseas/ vómitos por afectación del SNC	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar prueba de imagen si procede (TC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar dexametasona • Uso de neurolépticos: haloperidol, fenotiazinas u olanzapina
Náuseas/ vómitos relacionados con opioides	<ul style="list-style-type: none"> • Aparición tras el inicio del tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Metoclopramida • Según la respuesta considerar un cambio de opioides
Náuseas y vómitos por estasis gástrica / hepatomegalia / síndrome de compresión gástrica	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar prueba de imagen si procede (radiografía de abdomen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Corrección del estreñimiento • Iniciar dexametasona • Uso de procinéticos (metoclopramida, domperidona)
Náuseas y vómitos por obstrucción intestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar prueba de imagen si procede (radiografía de abdomen) 	<ul style="list-style-type: none"> • Elegir entre metoclopramida, neurolépticos (haloperidol o fenotiacinas), setrones
Náuseas y vómitos por obstrucción intestinal		<ul style="list-style-type: none"> • Selección de tratamiento general progresivo según respuesta: <ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona • Dimenhidrinato • Dexclorfeniramina • Usar neurolépticos si hay afectación tumoral del SNC
Náuseas y vómitos de difícil control	<ul style="list-style-type: none"> • Inadecuada respuesta a los tratamientos reseñados 	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar alternativas como: <ul style="list-style-type: none"> • Ondasetrón, granisetrón • Benzodiazepinas (loracepam) • Antagonistas del NK1 (areprepitant)

SITUACIONES CLÍNICAS

6.3.1 Tratamiento de las náuseas/vómitos por tratamiento opioide

- Se recomienda iniciar y mantener el tratamiento antiemético durante las primeras 48-72 horas tras iniciar el tratamiento opioide, especialmente en personas debilitadas y de edad igual o superior a 75 años. Seleccionar entre haloperidol vo/sc 3 mg/24 h o metoclopramida vo/sc 20 mg/8 h.
- Si persisten los vómitos pese a prolongar el tratamiento antiemético hasta los 7 días:
 - Descartar causas intercurrentes (fármacos, alteraciones metabólicas como hipercalcemia, uremia).
 - Considerar un cambio de opioides

6.3.2 Tratamiento de las náuseas y vómitos de causa incierta

- Seleccionar entre:
 - Metoclopramida 10-20 mg vo/iv/sc cada 4, 6, 8 horas (según la intensidad de las náuseas/vómitos) o en perfusión continua 40-100 mg/24 h. Dosis extra: 10 mg vo/sc/iv.
 - Domperidona 10 mg/8 h vo. Dosis extra: 10 mg vo.
- Si no hay respuesta a tratamientos previos, sustituir por uno de los siguientes fármacos neurolépticos:
 - Haloperidol: entre 2 y 5 mg/24 h vo/sc/iv (incrementar hasta 10 mg/24 h si es preciso y según tolerancia), o en perfusión continua sc/iv administrado al inicio del tratamiento opioide. Dosis extra: 1-1,5 mg vo.
 - Levomepromacina: elegir entre 3-7 mg vo (3,125-6,25 sc/im, dosis ajustada según presentación farmacéutica para administración parenteral) cada 24 h. Dosis extra: levomepromazina de 5 mg vo (6,25 mg sc/im). Incrementar la levomepromazina 5 mg vo (6,25-12,5 mg sc/im) cada 24 horas, si procede, hasta un máximo de 25 mg/24 h o intolerancia por sedación del paciente. Como alternativa, se puede considerar la clorpromacina 3,125-12,5 mg/día vo/im/iv.

- Si la tolerancia al haloperidol y a las fenotiazinas es mala, considerar el uso de olanzapina 5-10 mg/día.
- Si no hay respuesta al tratamiento con neurolépticos, seleccionar entre:
 - Sustituir la fenotiazina, u olanzapina, por un setrón: a) granisetrón 3 mg/24 h sc/iv; utilizar dosis extras de granisetrón de 1 mg sc/iv hasta un máximo de 9 mg/24 h); b) ondansetrón 16-24 mg/24 h vo/sc/iv, administrado cada 8-12 horas.
 - Asociar a la fenotiazina, u olanzapina, un setrón. Pauta a seguir en situaciones de vómitos de difícil control.

6.3.3 **Pacientes con náuseas/vómitos causados por estasis gástrica (caracterizada por la presencia de náuseas intermitentes que mejoran con frecuencia tras los vómitos y cuyas causas fundamentales son los anticolinérgicos, tumor local, alteración del sistema nervioso autónomo, hepatomegalia, síndrome de compresión gástrica, úlcus péptico o síndrome caquexia anorexia)**

- Optimizar el tratamiento del estreñimiento (véase el capítulo 6.4).
- Iniciar la administración de dexametasona 8 mg/24 h vo/iv más metoclopramida 10-20 mg vo/iv/sc cada 4-6 horas, o en administración sc/iv continua 40-100 mg/24 h. Usar dosis extras de 10 mg sc/iv de metoclopramida si procede.
- A las 48 horas de haber obtenido un control adecuado, plantearse sustituir la metoclopramida por domperidona (20-40 mg vo cada 8-12 h) y disminuir la dosis de dexametasona, 2 mg/24 h, hasta suspenderla o conseguir la dosis mínima eficaz.
- Si no hay respuesta en 24 horas con 100 mg/24 h de metoclopramida, aplicar la pauta de la situación clínica 6.3.2.

6.3.4 **Pacientes con náuseas/vómitos causados por afectación neoplásica cerebral o su tratamiento radioterápico**

Iniciar la administración de dexametasona 16 mg/24 h iv/sc/vo más un neuroléptico, aplicando todas las recomendaciones establecidas en la situación clínica 6.3.2. Si se logra alivio, reducir la dosis de dexametasona cada 48 horas y del neuroléptico hasta obtener la dosis mínima eficaz.

6.3.5 Pacientes con náuseas/vómitos relacionados con el movimiento por alteración vestibular, fármacos ototóxicos o cinetosis, sin alteración neoplásica del sistema nervioso central

Seleccionar entre:

- Un antihistamínico sedante:
 - Dimenhidrato 12,5-50 mg/día vo/rectal.
 - Dexclorfeniramina vo (2 mg/4-6 h o 6 mg retard/12 h, máximo 12 mg/día) o sc/im/iv lento 5 mg/6 h (máximo 20 mg/día).
 - Si no hay respuesta en 24-48 horas, suspender el antihistamínico e iniciar la administración de escopolamina 300-400 µg/día en perfusión sc/iv continua. Incrementar 400 µg/24 h hasta conseguir el control de los síntomas o una dosis máxima de 1.200 µg/24 h en perfusión sc continua. Si se obtiene respuesta, disminuir inicialmente la escopolamina 400 µg/día cada 48 horas hasta suspenderla.
- Sulpiride 150-300 mg/día, o un neuroléptico según situación clínica 6.3.2. Utilizar esta opción, además, si no se obtuviera efecto con los antihistamínicos o la escopolamina.

6.3.6 Pacientes con náuseas persistentes en los que se identifica, además, ansiedad/depresión, dolor, miedo o náusea anticipatoria

Tratamiento con metoclopramida o domperidona según se describe en la situación clínica 6.3.2 y, considerar, según si hay respuesta y la intensidad de esta:

- Asociar benzodiacepinas (lorazepam 1-3 mg/día vo/sl).
- Asociar al tratamiento antidepresivo dosis bajas de olanzapina (2,5 mg/12-24 h).
- Sustituir o asociar al tratamiento antidepresivo mirtazapina (7,5-15 mg/día).

6.3.7 Pacientes con náuseas/vómitos secundarios a obstrucción intestinal

Véase el capítulo 6.5.

ANEXO. NOTAS FARMACOLÓGICAS

Metoclopramida

Es una ortopramida y un agente procinético, antagonista de los receptores D2 y agonista sobre receptores 5HT4. A altas dosis (>100 mg/24) también antagoniza receptores 5HT3. Se ha comprobado que la dopamina disminuye el tono del esfínter esofágico inferior (EEI) así como la motilidad gastroduodenal. Dado su efecto antagónico, el uso de la metoclopramida aumentaría el tono del EEI regulando, además, la motilidad antroduodenal.

Biodisponibilidad oral: 50-80%. Vida media: 2,5-5 horas. Dosis: 30-120 mg/día vo/iv/sc. Puede administrarse en perfusión continua. Precisa reajuste posológico en caso de insuficiencia renal o hepática graves. Se ha de evitar el uso concomitante de anticolinérgicos potentes y de antagonistas 5HT3 dado el alto riesgo de efectos secundarios extrapiramidales. Se recomienda utilizar la dosis mínima necesaria y durante el tiempo más breve posible, vigilando la aparición de posibles trastornos extrapiramidales, cuyo riesgo aumenta con la duración y la acumulación de dosis. La mayor incidencia de este efecto adverso se identificó en pacientes que lo tomaron durante más de 3 meses.

Además puede favorecer la prolongación del intervalo QT. Efectos secundarios: reacciones distónicas agudas y crisis oculogíras, efectos extrapiramidales, somnolencia, diarreas, inquietud, astenia, depresión, acatisia, hipotensión, elevación transitoria de la presión arterial. Síndrome neuroléptico maligno. Interacciones antagonistas 5HT3, anticolinérgicos. Contraindicaciones: uso concomitante de antagonistas 5HT3 (riesgo de arritmias cardíacas graves), feocromocitoma (puede provocar una crisis hipertensiva).

Tanto la domperidona como la metoclopramida se han demostrado igualmente eficaces en el alivio de este síntoma; sin embargo, los efectos secundarios a nivel del SNC fueron más graves y frecuentes en pacientes en tratamiento con metoclopramida.

Setrones (granisetrón, ondansetrón)

Antagonistas potentes y selectivos de los receptores 5HT3. Se consideran antieméticos de elevado índice terapéutico y son de gran utilidad en los vómitos, en los que existe un incremento de liberación de serotonina, como en el fallo renal, o el daño de la mucosa digestiva (radioterapia, quimioterapia, obstrucción intestinal).

Granisetrón

Su duración de acción es de 24 horas. Dosis: 3 mg/día; dosis máxima 9 mg/día. No precisa ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal o hepática.

Ondansetrón

Su dosis es de 8 mg/8-12 h vo/sc. No administrar más de 8 mg/día en caso de insuficiencia hepática. No hay que modificar las dosis en caso de insuficiencia renal.

Se debe tener precaución cuando ondansetrón se administre concomitantemente con medicamentos que prolonguen el intervalo QT y/o causen anomalías electrolíticas, dado que puede prolongar aún más el intervalo QT. Basándose en informes de hipotensión grave y pérdida de conciencia cuando se administra apomorfina con ondansetrón, está contraindicado su uso concomitante.

Efectos secundarios: cefalea, estreñimiento, sedación, fatiga, elevación de las transaminasas. Raramente reacción distónica, efectos extrapiramidales, erupción cutánea, anafilaxia. Interacciones: evitar el uso concomitante de metoclopramida. Disminuye el efecto analgésico del tramadol.

Antagonistas NK1 (areprepitant)

Están indicados en la prevención de las náuseas y vómitos agudos y tardíos asociados a quimioterapia moderada y altamente emetógena. Actualmente su uso no está generalizado en cuidados paliativos dado que su utilidad aún no está clara. Los ensayos disponibles han restringido su uso al tratamiento en la quimioterapia altamente emetógena.

Se administra una dosis de 125 mg 1 hora antes de la quimioterapia y posteriormente 80 mg al día durante 2 días.

Capítulo 6.4

ESTREÑIMIENTO, ÍLEO PARALÍTICO, SÍNDROME OPIOIDE INTESTINAL

Inmaculada Rosa González

INTRODUCCIÓN	263
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	268
SITUACIONES CLÍNICAS	270
6.4.0 Uso general de laxantes y enemas	270
6.4.1 Pacientes con inicio de tratamiento opiáceo sin historia de estreñimiento previo ni afectación neoplásica abdominal ni enfermedad no neoplásica que afecte a la inervación extrínseca intestinal (profilaxis del estreñimiento secundario)	270
6.4.2 Pacientes con historia de estreñimiento previo y/o afectación neoplásica abdominal y/o enfermedad no neoplásica, que afecte a la inervación extrínseca intestinal, que inician tratamiento opiáceo (profilaxis del estreñimiento secundario)	271
6.4.3 Paciente en tratamiento con opioides, con estreñimiento grado I (criterios de EIO, sin otros síntomas digestivos, que no toma laxantes o toma un laxante)	271
6.4.4 Paciente en tratamiento con opioides, con estreñimiento de grado II: criterios de EIO, sin otros síntomas digestivos, que toma ≥ 2 laxantes	272
6.4.5 Paciente con estreñimiento de grado III: criterios de EIO + toma de ≥ 2 laxantes \pm dispepsia \pm plenitud gástrica \pm náuseas \pm vómitos \pm dolor visceral abdominal continuo o cólico	272
6.4.6 Paciente con estreñimiento de grado IV: criterios de EIO + toma de un PAMORA \pm con o sin laxantes \pm dispepsia \pm plenitud gástrica \pm náuseas \pm dolor visceral abdominal continuo o cólico	273
6.4.7 Pacientes con compresión medular que desarrollan estreñimiento sin respuesta a laxantes triples y enema cada 24 horas	274
6.4.8 Pacientes con tumoraciones abdominales primarias o secundarias que desarrollan estreñimiento pertinaz o íleos paralíticos recurrentes	275
ANEXOS	276

INTRODUCCIÓN

Concepto

Una definición básica del estreñimiento es la siguiente: situación clínica en la que el paciente experimenta una dificultad para la defecación, con descenso de su frecuencia y aumento del esfuerzo y malestar para llevarla a cabo. En los pacientes con enfermedades crónicas avanzadas y terminales, sobre todo de origen oncológico, es multifactorial.¹ La prevalencia del estreñimiento en los pacientes de cuidados paliativos es del 18-90% según sea la definición utilizada;² en el caso de que tomen opioides, la prevalencia es del 90%.³

Etiología

Las causas más frecuentes del estreñimiento son: a) la debilidad que genera la enfermedad (inmovilidad, deficiencias nutricionales, ingesta inadecuada de fibra); b) depleción de fluidos (disminución de las ingestas, aumento de las pérdidas por vómitos, fiebre, etc); c) pseudoobstrucciones (invasión tumoral de la luz intestinal, fecaloma, bridas posquirúrgicas, fibrosis posradioterapia); d) fármacos (opiáceos, diuréticos, AINE, antimuscarínicos, fenotiazinas, derivados de la hioscina, anti-depresivos tricíclicos, sulfato de hierro, alcaloides de la vinca); e) enfermedades asociadas (hipotiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson); f) trastornos hidroelectrolíticos (hipercalcemia e hipopotasemia). Otras causas menos frecuentes son situaciones que alteran la defecación, como la existencia de fisuras y hemorroides o la falta de privacidad.

Estreñimiento inducido por opioides (EIO)

El estreñimiento es un efecto secundario de los opioides frente al que no se desarrolla tolerancia farmacológica. Para evitar su aparición, o disminuir su intensidad, se deben utilizar laxantes desde el inicio de la prescripción de opioides, y mantenerlo/s durante su uso. Parece que el efecto astringente es menor con la metadona y con la oxycodona-naloxona.^{4,5}

El EIO es una entidad infradiagnosticada, que genera múltiples síntomas y complicaciones (dolor abdominal, tenesmo rectal, halitosis, meteorismo, fisuras, fecalomas, retención de orina, distrés emocional), e influye negativamente en la calidad de vida de los pacientes.^{6,7}

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante la anamnesis, aplicando los criterios de Roma IV para el EIO. El cribado del estreñimiento debería realizarse de forma sistemática y continua. Algunas unidades de cuidados paliativos incluyen el estreñimiento como pregunta del Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS), aunque no queda claro qué puntuación indica su existencia. El uso de cuestionarios específicos y la radiografía de abdomen ayudan al diagnóstico.

De entre los cuestionarios diagnósticos destacan: a) la Bristol Stool Form Scale (BFS), que valora la consistencia de las heces y su correlación con el estreñimiento⁹ y b) el índice de función intestinal (BFI). Este es, quizás, la herramienta más práctica y validada específicamente para el EIO (véase el Anexo). Consta de tres preguntas, con una puntuación entre 0 y 100. Un resultado ≥ 30 puntos es diagnóstico de estreñimiento.^{10,11} Está disponible en castellano, aunque no está ampliamente validado.

Diagnóstico del EIO

El estreñimiento inducido por opioides (EIO) queda definido desde el 2016 por los criterios Roma IV,^{7,8} que contemplan:

- Aparición o empeoramiento de los síntomas relacionados con el estreñimiento al iniciar o incrementar el tratamiento con opioides; deben cumplirse dos o más de los siguientes criterios:
 - Más del 25% de las defecaciones con esfuerzo.
 - Heces grumosas o duras en más del 25% de las defecaciones.
 - Sensación de evacuación incompleta en más del 25% de las defecaciones.
 - Sensación de obstrucción anorrectal/bloqueo en más del 25% de las defecaciones.
 - Maniobras manuales para facilitar la defecación >25% de las veces.
 - Menos de 3 deposiciones a la semana.
- Rara vez se observan heces de consistencia reducida sin el uso de laxantes.

Criterios de intensidad del estreñimiento

Desde el punto de vista práctico, para adecuar los tratamientos según la intensidad del estreñimiento, el protocolo considera cinco grados de estreñimiento (aunque no existe consenso respecto a su uso, y su utilización no está extendida):

- **Grado I:** estreñimiento + no otros síntomas digestivos + no toma de laxantes.
- **Grado II:** estreñimiento + no presencia de otros síntomas digestivos + toma 1-2 laxantes.
- **Grado III:** estreñimiento + presencia de otros síntomas digestivos + uso de 1-3 laxantes.
- **Grado IV:** estreñimiento + presencia de otros síntomas digestivos con uso de laxantes + antagonista opioide periférico.

Tratamiento

El objetivo terapéutico es aminorar el estreñimiento, consiguiendo al menos una deposición sin dificultad en 48 horas, y resolver los síntomas y las complicaciones asociadas.

La atención al paciente con estreñimiento contempla la educación de aquél y de su familia sobre: a) aumento de líquidos y actividad física acorde a la situación clínica del paciente; b) favorecer un hábito intestinal adecuado en un ambiente idóneo y adoptando una postura que facilite la defecación; c) supresión de los fármacos astringentes; d) corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas; e) uso de fármacos.¹²⁻¹⁴

El arsenal terapéutico incluye:¹⁵⁻²⁷ a) los laxantes; b) los antagonistas periféricos, en el área intestinal, de los receptores opioides mu (conocidos como PAMORA según el acrónimo inglés: metilnaltrexona, naloxegol y naldemedina) con beneficio contrastado en el EIO; c) otros fármacos que podrían considerarse coadyuvantes en el tratamiento del estreñimiento de difícil control. Estos son aquellos que no tienen un efecto laxante *per se* pero que favorecen el tránsito intestinal o provocan con frecuencia diarreas como efecto secundario. Su efecto sobre el EIO, y el estreñimiento en general, no está bien establecido. Se incluyen como coadyuvantes los procinéticos (incluyendo dentro de este grupo la prucaloprida que precisa prescripción especializada), otros fármacos como la linaclotida y la lubiprostona (indicados en el estreñimiento crónico, poco usados al requerir autorización especial), la neostigmina, la eritromicina, el misoprostol y la colchicina.

Los laxantes orales se utilizarán considerando el uso de posologías simples, la preferencia del paciente, la presentación del fármaco y su coste.¹⁵ Para obtener un mayor beneficio, se administran asociaciones de laxantes con diferentes mecanismos de acción. Los laxantes tienen una eficacia menor en el EIO que la que presentan en otras entidades clínicas que cursan con estreñimiento.⁶

Los antagonistas periféricos de los receptores opioides mu (PAMORA), actúan a nivel periférico contrarrestando el efecto de los opioides sobre la motilidad intestinal sin alterar el efecto analgésico ni provocar síndrome de abstinencia.²⁶⁻²⁹

No se dispone de información respecto a la eficacia de la asociación de laxantes y PAMORA o de laxantes a la oxycodona–naloxona, aunque las combinaciones sean plausibles desde el punto de vista farmacológico. No se puede descartar la existencia de situaciones clínicas de estreñimiento de difícil control que requieran ensayar esas pautas terapéuticas.

La intensidad del tratamiento del EIO o síndrome opioide intestinal varía según las diferentes recomendaciones publicadas.³⁰⁻³² En el presente protocolo se han adaptado algunas de las recomendaciones teniendo presente la necesidad de resolver el estreñimiento en el menor tiempo posible, dado el elevado impacto negativo que tiene sobre la calidad de vida de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. McCrea GL, Miaskowski C, Stotts NA, Macera L, Varma MG. Pathophysiology of constipation in the older adult. *World J Gastroenterol.* 2008;14(17):2631-8.
2. Clark K, Currow DC, Assessing constipation in palliative care within a gastroenterology framework. *Palliative Med.* 2012;26(6):834-41.
3. Dekel BGS, Sorella MC, Vasarri A, Gori A, Melotti RM .Opioid- induced constipation in mixed chronic pain patients: prevalence and predictor analysis. *J Opioid Manag.* 2019;15(5):375-387.
4. Becker G, Galandi D, Blum HE. Peripherally actig opioid antagonist in the treatment of opiate-related constipation: a systemic review. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34 (5):547-65.
5. Meissner W, Leyendecker P, Muller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain.* 2009;13(1):56-64.
6. Kumar L, Barker C, Emmanuel A. Opioid-induced constipation: pathophysiology, clinical consequences, and management. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:141737,
7. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;18:S0016-5085 (1)00222-5.
8. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150 (6):1257-61.
9. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(9):920-4.
10. Rentz AM, Van Hanswijck de Jonge P, Leyendecker P, Hopp M. Observational nointervention, multicenter study for validation of the bowel function index for constipation in european conuntries. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):35-44.
11. Ducrotté P, Caussé C. The bowel Function index: a new validated scale for assesing opioid-induced constipation. *Curr Med Res Opin.* 2012;28 (3):457-66.
12. Müller-Lissner S, Bassotti G, Coffin B, Drewes AM, Breivik H, Eisenberg E, et al. Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: A Clinical Guideline. *Pain Med.* 2017;18(10):1837-1863.
13. Chokhavatia S, John ES, Bridgeman MB, Dixit D. Constipation in Elderly Patients with Noncacer Pain: Focus on Opioid-Induced Constipation. *Drugs Aging.* 2016;33 (8):557-574.
14. Davies A, Leach Ch, Butler C, Gregory A, Henshaw S, Minton O, et al .Opioid-induced constipation in patients with cancer: a "real-world," multicentre, observational study of diagnostic criteria and clinical features. *Pain.* 2021;162(1):309-318.
15. Candy B, Jones L, Larkin PhJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the managment of constipation in people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(5): CD003448.
16. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD007570.
17. Pergolizzi JV, Christo PJ, LeQuang JA , Magnusson P. The Use of Peripheral m-Opioid Receptor Antagonists (PAMORA) in the Management of Opioid -Induced Constipation: An Uptodate on Their Efficacy and Safety. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:1009-1025.
18. Libran Oriol A, Cruz-Sequeiros C, Luque-Blanco A, Porta-Sales J. Antagonistas periféricos de los receptores opioides mu en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides: revisión. *Rev Soc Esp Dolor.* 2020;27(1):37-49.

6.4. ESTREÑIMIENTO, ÍLEO PARALÍTICO, SÍNDROME OPIOIDE INTESTINAL

19. Verne GN, Davis RH, Robinson ME, Gordon JM, Eaker EY, Sninsky ChA. Treatment of Chronic constipation with colchicine: randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1112-6.
20. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urban JL, Roo MD, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin. Preliminary studies. *N Engl J Med*. 1990;322 (15):1028-31.
21. Weber FH, Richard RD, McCallum RW. Erythromycin: a motilin agonist and gastro intestinal prokinetic agent. *Am J Gastroenterol*. 1993;88,485-490.
22. Soffer EE, Metcalf A, Launspach J. Misoprostol is effective treatment for patients with severe chronic constipation. *Dig Dis Sci* 1994;39(5):929-33.
23. Roarty TP, Weber F, Soykan I, McCallum RW. Misoprostol in the treatment of chronic refractory constipation: results of a long-term open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(6):1059-66.
24. Rubiales AS, Hernansanz S, Gutiérrez C, Del Valle ML, Flores LA. Neostigmine for refractory constipation in advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(3):204-5.
25. Ponc R, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med*. 1999;341 (3):137-141.
26. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1702-12.
27. Bassotti G, Usai-Satta P, Bellini M. Linaclotide for the treatment of Chronic constipation. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(11):1261-1266.
28. Chey WD, Webster L, Sostek M, Lappalainen J, Barker PN, Tack J. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med*. 2014;370 (25):2387-96.
29. Webster L, Chey WD, Tack J, Lappalainen J, Diva U, Sostek M. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(7):771-779.
30. Leppert Wojciech, Woron J. The role of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9 (5) 735-746.
31. Cobo Dols M, Beato Zambrano C, Cabezón-Gutiérrez L, Chicas-Sett R, Blancas López-Barajas MI, García Navalón FJ, et al. One-year efficacy and safety of naloxegol on symptoms and quality of life related to opioid-induced constipation in patients with cancer: KYONAL study. *BMJ Support Palliat Care*. 2021 doi: 10.1136/bmjspcare-2020-002816.
32. Rossi M, Casale G, Badiali D, Aielli F, Aloe Spiriti MA, Arcioni R, et al. Opioid-induced bowel dysfunction: suggestions from a multidisciplinary expert Board. *Support Care Cancer*. 2019;27(11):4083-4090.
33. De Giorgio R, Zucco FM, Chiarioni G, Mercadante S, Corazziari ES, Caraceni A, et al. Management of Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: Expert Opinion of an Italian Multidisciplinary Panel. *Adv Ther*. 2021;38(7):3589-3621.
34. Sarrió RG, Calsina-Berna A, García AG, Esparza-Miñana JM, Ferrer EF; Working Group ActEIO Project, Porta-Sales J. Delphi consensus on strategies in the management of opioid-induced constipation in cancer patients. *BMC Palliat Care*. 2021. doi: 10.1186/s12904-020-00693-z.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
Inicio de opioide	Sin afectación abdominal ni historia de estreñimiento	Laxante simple
Inicio de opioide	Afectación abdominal y/o historia previa de estreñimiento	Seleccionar entre: <ul style="list-style-type: none"> • Opiode + PAMORA vo • Oxycodona+ naloxona
Estreñimiento de grado I	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios EIO • Ausencia de otros síntomas digestivos • No toma laxantes o toma un laxante 	Iniciar la administración de laxante/laxante doble
Estreñimiento de grado II	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios de EIO • Ausencia de otros síntomas digestivos • Toma ≥ 2 laxantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la crisis de estreñimiento: laxantes + enema \pm PAMORA por vía oral • Tratamiento de mantenimiento, considerar el uso de uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • 3 laxantes • Oxycodona + naloxona • Opiode + PAMORA vo
Estreñimiento de grado III	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios de EIO • Presencia de otros síntomas digestivos • Toma ≥ 2 laxantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la crisis de estreñimiento: laxantes + enema \pm PAMORA vo/parenteral • Tratamiento de mantenimiento, considerar el uso de uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • 3 laxantes • Oxycodona + naloxona • Opiode + PAMORA vo
Estreñimiento de grado IV	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios EIO • Presencia de otros síntomas digestivos • Uso de PAMORA vo • Uso o no de laxantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede ser preciso el ingreso hospitalario • Tratamiento de la crisis de estreñimiento: laxantes + enema \pm hidratación \pm PAMORA vo o parenteral \pm procinéticos • Tratamiento de mantenimiento, considerar el uso de uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Naloxegol u otro PAMORA vo \pm 1-2 laxantes • Oxycodona-naloxona \pm 1-2 laxantes • Asociación de los fármacos clasificados como coadyuvantes en el tratamiento del estreñimiento, según respuesta al tratamiento anterior

6.4. ESTREÑIMIENTO, ÍLEO PARALÍTICO, SÍNDROME OPIOIDE INTESTINAL

... CONTINUACIÓN

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
<p>Pacientes con compresión medular</p>	<p>Estreñimiento sin respuesta a laxantes triples y enema cada 24 horas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Tratamiento de la crisis: laxantes triples modificados. Sueroterapia 1.000-1.500 SF sc/ev + PAMORA si se administran opioides <ul style="list-style-type: none"> ● Si no se administran opioides o no hay respuesta a la administración de un PAMORA, administrar neostigmina. Suspende en caso de efectos secundarios y/o resolución del cuadro. ● Enemas modificados cada 24 horas. ● Tratamiento de mantenimiento: laxantes triples modificados + colchicina + PAMORA vo si se administra opioide <ul style="list-style-type: none"> ● Si el paciente precisa analgesia con opioides, considerar el uso de combinaciones de opioides-naloxona de liberación sostenida ● Usar piridostigmina si se ha tenido que usar la neostigmina previamente
<p>Pacientes con tumoraciones abdominales primarias o secundarias</p>	<p>Estreñimiento pertinaz o íleos paralíticos recurrentes</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Tratamiento de la crisis: laxantes triples modificados + sueroterapia 1.000-1.500 cc de suero fisiológico sc/iv <ul style="list-style-type: none"> ● Octreotida 0,3 mg/24 h (véase el capítulo 6.5), si se ha descartado un síndrome opioide intestinal ● Si EIO, administrar PAMORA oral/parenteral según tolerancia ● Enemas modificados cada 24 horas. ● Tratamiento de mantenimiento: laxantes triples modificados + colchicina <ul style="list-style-type: none"> ● Considerar la octreotida o la lanreotida depot si hay hipomotilidad intestinal descartando EIO ● Si el paciente está tomando opioide asociar un PAMORA ● Si el paciente precisa analgesia con opioides, considerar el uso de combinaciones de opioides-naloxona de liberación sostenida ● Usar piridostigmina si se ha tenido que utilizar la neostigmina previamente

SITUACIONES CLÍNICAS

6.4.0 Uso general de laxantes y enemas

- El tratamiento laxante consiste en utilizar uno, o la mezcla de varios, con efectos aditivos hasta la obtención de un hábito intestinal con deposiciones diarias o cada dos días, sin tener que realizar esfuerzo para la defecación.
- Antes de considerar que ha fracasado el tratamiento laxante, verificar la adherencia del paciente al tratamiento.
- La pauta general del uso de laxantes, según se aumenta en intensidad, es:
 - Laxante simple (LS): seleccionar un laxante estimulante u osmótico (véase la ficha farmacológica).
 - Laxantes dobles (LD): es la asociación de un laxante estimulante y un osmótico (véase la ficha farmacológica).
 - Laxantes triples (LT): es la asociación de un laxante estimulante, un laxante osmótico y un laxante emoliente (véase la ficha farmacológica).
 - Laxante triple modificado (LTM): un laxante estimulante, macrogol y un emoliente.
- La pauta general para el uso de los enemas, según se aumenta en intensidad, es:
 - Enema simple: enema Casen® de 250 mL cada 48 horas si no hay deposición.
 - Enema modificado: consiste en mezclar un enema Casen® de 250 mL con 100 mL de aceite de almendras y 50 mL de agua templada, e infundir a través de una sonda rectal. Se usará si pasan más de tres días sin deposición.
 - Enema de limpieza: se mezclan 2 enemas Casen de 250 mL con 250-500 mL de agua templada, 2 micralax y 100 mL de aceite de almendras o de lactulosa. Utilizar una sonda rectal conectada a la bolsa de enema, administrar por presión de gravedad lentamente colocando al paciente, en lo posible, en decúbito supino en posición de Trendelenburg. Se usará si han transcurrido más de tres días sin deposición y hay clínica digestiva de estreñimiento.

6.4.1 **Pacientes con inicio de tratamiento opiáceo sin historia de estreñimiento previo ni afectación neoplásica abdominal ni enfermedad no neoplásica que afecte a la inervación extrínseca intestinal (profilaxis del estreñimiento secundario)**

- Instaurar el tratamiento opioide asociando un laxante simple. Si no se produce una deposición en 48 horas, aumentar el tratamiento a laxante doble y, si no hay respuesta en 48 horas, administrar laxantes triples.
- Incrementar la dosis y el número de laxantes según se precise para evitar el estreñimiento.

6.4.2 **Pacientes con historia de estreñimiento previo y/o afectación neoplásica abdominal y/o enfermedad no neoplásica, que afecte a la inervación extrínseca intestinal, que inician tratamiento opiáceo (profilaxis del estreñimiento secundario)**

- Se persigue:
 - Disminuir la intensidad de EIO en pacientes con estreñimiento previo.
 - Que el dolor visceral abdominal secundario al estreñimiento no interfiera con el diagnóstico y tratamiento del dolor neoplásico.
- Seleccionar entre:
 - Utilizar como tratamiento opioide la oxycodona asociada a naloxona.
 - Instaurar cualquier opioide como tratamiento analgésico y asociar un PAMORA por vía oral.
- Si no se produce una deposición en 48-72 horas, asociar la pauta de laxante simple, manteniendo la administración del PAMORA.
- Se considerará el uso de un enema Casen® si el paciente lleva 48 o más horas sin deposiciones, independientemente de si se está iniciando o incrementando el tratamiento laxante.

6.4.3 **Paciente en tratamiento con opioides, con estreñimiento grado I (criterios de EIO, sin otros síntomas digestivos, que no toma laxantes o toma un laxante)**

- Descartar obstrucción intestinal y trastorno electrolítico.
- Valorar la influencia, y si procede suprimirlo, del tratamiento farmacológico: diuréticos, AINE, antimuscarínicos, fenotiacinas, derivados de la hioscina, antidepresivos tricíclicos, setrones, octreotida, sulfato de hierro.

- Iniciar tratamiento laxante y/o aumentar la dosis y el número de laxantes según proceda.
- En pacientes en tratamiento con laxantes valorar el cumplimiento terapéutico y las razones del no cumplimiento. Seleccionar el tratamiento laxante según las preferencias del paciente.

6.4.4 **Paciente en tratamiento con opioides, con estreñimiento de grado II: criterios de EIO, sin otros síntomas digestivos, que toma ≥ 2 laxantes**

- Descartar obstrucción intestinal y trastorno electrolítico.
- Valorar la influencia, y si procede suprimirlo, del tratamiento farmacológico: diuréticos, AINE, antimuscarínicos, fenotiacinas, derivados de la hioscina, antidepresivos tricíclicos, setrones, octreotida, sulfato de hierro.
- Verificar la adherencia al tratamiento
- Tratamiento de las crisis. Seleccionar entre:
 - Enema (simple o modificado).
 - Carga vo de macrogol: a) macrogol 3350, tomar 8 dosis (sobres de 13,125 g), disueltos en 0,5-1 L de agua, a lo largo de 6 h; b) macrogol 4000: tomar 4 dosis de 70,5 g disueltos en 250 mL a lo largo de 4 horas.
 - Administración de un PAMORA por vía oral o parenteral.
 - Asociar laxantes en dosis máximas.
- Tratamiento de mantenimiento. Seleccionar según proceda:
 - Cambio del analgésico a oxycodona + naloxona.
 - Administrar un tratamiento laxante triple o modificar el tratamiento laxante según las preferencias del paciente para favorecer el cumplimiento terapéutico.
 - Ajustar la dosis de laxante o suspenderlo, y utilizar un PAMORA vo.

6.4.5 Paciente con estreñimiento de grado III: criterios de EIO + toma de ≥ 2 laxantes \pm dispepsia \pm plenitud gástrica \pm náuseas \pm vómitos \pm dolor visceral abdominal continuo o cólico

- Descartar obstrucción intestinal y trastorno electrolítico.
- Valorar la influencia, y si procede suprimirlo, del tratamiento farmacológico: diuréticos, AINE, antimuscarínicos, fenotiacinas, derivados de la hioscina, antidepresivos tricíclicos, setrones, octreotida, sulfato de hierro.
- Verificar la adherencia al tratamiento.
- Tratamiento de las crisis:
 - Vía oral conservada con ausencia de vómitos y náuseas: aplicar directrices de la situación clínica 6.4.4.
 - Vía oral no conservada por la existencia de vómitos y/o náuseas intensas: administrar:
 - Antieméticos parenterales (metoclopramida 10-20 mg/6-8 h).
 - Hidratación: sueroterapia sc o iv, 1,5 litros de suero fisiológico o glucosalino durante 24 horas.
 - Enema de limpieza.
 - Metilnaltrexona sc: 8 mg si el paciente pesa ≤ 61 kg; 12 mg si pesa ≥ 62 kg.
 - Si a las 48 horas no se ha producido deposición y no hay tolerancia oral, asociar neostigmina, 1 mg cada 6 horas iv/sc, con aumentos de 0,5-2 mg/24 h (máximo 8 mg/día). Suspender en caso de efectos secundarios y/o resolución del cuadro.
- Tratamiento de mantenimiento. Seleccionar incrementar la intensidad del tratamiento según la respuesta:
 - PAMORA oral \pm laxantes.
 - Cambio del tratamiento analgésico a oxicodona-naloxona \pm laxante.
 - Si no hay respuesta, aumentar el tratamiento laxante. Asociar:
 - Cinitaprida (1 mg cada 8 horas vía oral).
 - Si no hay respuesta, sustituir cinitaprida por colchicina (0,5 mg cada 12 horas, con aumentos progresivos de 0,5 mg/día hasta un máximo de 2 mg/día). Se mantendrá el tratamiento con las dosis con las que se ha conseguido la resolución del cuadro.
 - Según las posibilidades de prescripción, considerar la administración de linaclotida / lubiprostona / prucaloprida como alternativa a los anteriores.

6.4.6 **Paciente con estreñimiento de grado IV: criterios de EIO + toma de un PAMORA ± con o sin laxantes ± dispepsia ± plenitud gástrica ± náuseas ± dolor visceral abdominal continuo o cólico**

- Descartar obstrucción intestinal y trastorno electrolítico.
- Valorar la influencia, y si procede suprimirlo, del tratamiento farmacológico: diuréticos, AINE, antimuscarínicos, fenotiacinas, derivados de la hioscina, antidepresivos tricíclicos, setrones, octreotida, sulfato de hierro.
- Verificar la adherencia al tratamiento.
- Tratar las crisis según lo expuesto en la situación clínica 4.6.5.
- Tratamiento de mantenimiento. Elegir entre:
 - PAMORA oral + laxantes (incrementar la intensidad del tratamiento, 2-3 laxantes, según respuesta).
 - Cambio del tratamiento analgésico a oxycodona-naloxona ± laxante. Si no hay respuesta, asociar al tratamiento previo:
 - Cinitaprida (1 mg cada 8 horas vía oral).
 - Si no hay respuesta, sustituir la cinitaprida por colchicina (0,5 mg cada 12 horas, con aumentos progresivos de 0,5 mg/día hasta un máximo de 2 mg/día). Se mantendrá el tratamiento con las dosis con las que se ha conseguido la resolución del cuadro.
 - Según las posibilidades de prescripción, considerar la administración de linaclotida / lubiprostona / prucaloprida como alternativa a los anteriores.

6.4.7 **Pacientes con compresión medular que desarrollan estreñimiento sin respuesta a laxantes triples y enema cada 24 horas**

- Tratamiento de la crisis:
 - Laxantes triples modificados.
 - Sueroterapia 1.000-1.500 cc de suero fisiológico sc/iv durante 48 horas con régimen diurno.
 - PAMORA oral o parenteral, si el paciente recibe tratamiento con opioides. Si no está en tratamiento con opioides o si no hay respuesta a la administración de un PAMORA, administrar neostigmina: iniciar con 1 mg cada 6 horas iv/sc, con aumentos de 0,5-2 mg/24 h (máximo 8 mg/día); suspender en caso de efectos secundarios y/o resolución del cuadro. Enemas modificados cada 24 horas.
- Tratamiento de mantenimiento:

6.4. ESTREÑIMIENTO, ÍLEO PARALÍTICO, SÍNDROME OPIOIDE INTESTINAL

- Laxantes triples modificados + colchicina (0,5 mg/12 h con aumentos de 0,5 mg cada 24 h, hasta llegar a un máximo de 2 mg/día).
- Asociar PAMORA vo si el paciente está en tratamiento con opioides.
- Si el paciente precisa analgesia con opioides, considerar el uso de combinaciones de opioides-naloxona de liberación sostenida.
- Administrar piridostigmina si se ha tenido que usar la neostigmina previamente, con una pauta de 60 mg/6 h, con aumentos de 60 mg cada 24 h. Según las posibilidades de prescripción, considerar como alternativa la administración de linaclotida / lubiproston / prucaloprida.

6.4.8 Pacientes con tumoraciones abdominales primarias o secundarias que desarrollan estreñimiento pertinaz o íleos paralíticos recurrentes

- Tratamiento de la crisis:
 - Laxantes triples modificados.
 - Sueroterapia 1.000-1.500 cc de suero fisiológico sc/iv durante 48 horas con régimen diurno.
 - Octreotida 0,3 mg/24 h (véase el capítulo 6.5), si se ha descartado un síndrome opioide intestinal.
 - En estreñimiento con opioide, administrar PAMORA oral/parenteral según tolerancia.
 - Enemas modificados cada 24 horas.

ANEXO. NOTAS FARMACOLÓGICAS

Laxantes osmóticos

Lactulosa. Es un disacárido compuesto por glucosa y fructosa y el único laxante financiado por la Seguridad Social en caso de paraplejia y encefalopatía hepática. Retiene líquidos en el intestino por ósmosis o modificando la distribución de las heces, y reduce el pH en el colon y en consecuencia disminuye la absorción de amoníaco y aumenta su eliminación. *Periodo de latencia:* 6-12 horas. No presenta interacciones de interés. *Efectos secundarios:* flatulencia, náuseas y dolor abdominal. *Dosificación:* 15 mL (10 g) a 45 mL (30 g) administrados cada 8 horas.

Macrogol. Está compuesto por polietilenglicol solo o con electrolitos. Retiene líquidos en el intestino por ósmosis o modificando la distribución de las heces y reduce el pH en el colon, y en consecuencia reduce la absorción de amoníaco y aumenta su eliminación. *Efectos secundarios:* distensión abdominal, náuseas y dolor abdominal. Causa aumento de la solubilidad de medicamentos que son solubles en alcohol y relativamente insolubles en agua. *Dosificación:* 13,7 g una vez al día a 41,4 g administrados cada 8 horas. En caso de impactación fecal: macrogol 3350 = 8 dosis/sobres de 13,8 g, disueltos en 0,5-1 L de agua, a lo largo de 6 h; macrogol 4.000 = 4 dosis/sobres de 70,5 g disueltas en 250 mL a lo largo de 4 horas.

Laxantes estimulantes

Bisacodilo. Aumenta el peristaltismo y disminuye la absorción de agua y electrolitos. Tiene un período de latencia de 6 a 12 horas. *Efectos secundarios:* dolor abdominal y, en caso de diarrea, importante deshidratación e hipocaliemia. Se debe espaciar la toma al menos 1 hora si se están administrando antiácidos, anti-histamínicos e inhibidores de la bomba de protones. Se recomienda dar después de la cena. *Dosificación:* 5-10 mg/24 h.

Senósido. Aumenta el peristaltismo y disminuye la absorción de agua y electrolitos. Tiene un período de latencia de 6 a 12 horas. No presenta interacciones de interés. Debe evitarse en la hepatopatía grave. *Efectos secundarios:* dolor cólico abdominal y *rash* cutáneo. *Dosificación:* 12-24 mg/24 h con las comidas.

Laxantes emolientes

Parafina. Fármaco del grupo de los lubricantes y surfactantes. Ejerce una acción detergente que facilita el paso del agua a las heces. Tiene un período de latencia de 6-12 horas. Interacciona con la absorción de vitaminas liposolubles y fármacos como el Ca, P, anticoagulantes y digital. *Efectos secundarios:* neumonía lipídica en pacientes encamados, debilitados y/o con trastornos de la deglución, irritación y prurito anal. *Dosificación:* 15 mL (7,17 g) una vez o dos veces al día 2 horas antes o después de las comidas.

Coadyuvantes en el tratamiento del estreñimiento

Cinitaprida. Procinético. Es un 5 nitro-benzamida, con acción débil anti D2 (no tiene efectos antieméticos), con intensa acción 5HT4. Favorece la evacuación gástrica de semisólidos, estimula la motilidad del íleon, eleva la presión intraluminal en el estómago, duodeno e íleon e incrementa la presión del esfínter esofágico inferior y la actividad mecánica de duodeno y colon. La biodisponibilidad es del 50-60%. *Efectos secundarios:* sedación o somnolencia leve; en raras ocasiones pueden originarse reacciones extrapiramidales con espasmos de los músculos de la cara, cuello y lengua, que desaparecen al suspender el tratamiento. Pueden originarse discinesias tardías en tratamientos prolongados en ancianos; otros, aunque raros, son las reacciones cutáneas (erupción, prurito y muy ocasionalmente angioedema) y ginecomastia. *Interacciones:* con las fenotiazinas, potenciando su efecto, y con la digoxina, pudiendo disminuir su efecto al reducir su absorción. *Dosificación:* 1 mg cada 8 horas 15 minutos antes de las tres comidas principales.

Colchicina. Su mecanismo de acción no está aclarado; favorece el tránsito gastrointestinal. Presenta una absorción oral variable, con una biodisponibilidad del 25-40%; su acción se inicia a las 24-48 horas, y se une a proteínas plasmáticas en un 50%. La metabolización es hepática en un 80% (desacetilación y eliminación por bilis) y el 20% es excretado por el riñón. *Interacciones:* con la cimetidina, tolbutamida y vitamina B₁₂. *Efectos secundarios:* cólicos, náuseas, vómitos, hemorragias digestivas y diarreas. Miopatía con elevación de CK, neuropatías, toxicidad medular y renal a largo plazo. *Dosificación:* se inicia con 1 cp de 0,5 mg/12 h, con aumentos de 0,5 mg cada 24 horas, hasta llegar a un máximo de 2 g/día.

Eritromicina. Es un antibiótico macrólido. Es agonista de la motilina y estimula el vaciamiento gástrico y la actividad colinérgica. Reducir la dosis en caso de insuficiencia. Evitar en pacientes con QT alargado o que tomen fármacos que lo alarguen (metadona, escitalopram, ondasetrón, etc.), ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal grave y vigilar en caso de insuficiencia hepática grave. *Efectos secundarios:* dolor abdominal, vómitos, diarreas. interacciones farmacológicas. *Dosificación:* 1-2 g al día en 3-4 tomas.

Misoprostol. Es un análogo semisintético de la prostaglandina E1. Tiene propiedades antiulcerosas, antisecretoras gástricas y citoprotectoras de la mucosa gastrointestinal. Se ha de ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal grave. Provoca un incremento de la concentración de propranolol. Evitar con antiácidos con Mg. *Efectos secundarios:* mareos, cefaleas, diarreas, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, flatulencia, náuseas y vómitos, erupción cutánea. *Dosificación:* 200 mcg 2-4 veces al día durante o después de las comidas y antes de acostarse.

Neostigmina. Inhibe la acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas del plexo mientérico, produciendo aumento de la actividad entérica y acelerando el vaciamiento gástrico y el tránsito gastrointestinal. Presenta una biodisponibilidad del 1-2%, tiene efecto a los 10-30 minutos tras su inyección parenteral, y la eliminación es renal. Precaución en su uso en caso de asma, bradicardias, arritmias, infartos recientes, epilepsia, hipotensión, enfermedad de Parkinson, úlcera péptica

ca, hipertiroidismo e insuficiencia renal. *Contraindicaciones*: obstrucción intestinal y urinaria. *Efectos secundarios*: cólicos abdominales, náuseas, vómitos, salivación, hipotensión, sudoración y bradicardia. *Interacciones*: a) con antiaritmicos efecto antagonizado por procainamida, propafenona y quinidina; b) con antibióticos efecto antagonizado por aminoglucósidos, clindamicina y polimixinas; c) antipalúdicos efecto antagonizado por cloroquina e hidroxicloroquina; d) betabloqueantes efecto antagonizado por el propranolol; e) psicofármacos efecto antagonizado por el litio. *Dosificación*: se recomiendan dosis de 0,5-1,5 mg sc/iv cada 6 horas.

Piridostigmina. Inhibe la acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas del plexo mientérico, aumentando la actividad entérica y acelerando el vaciamiento gástrico y el tránsito gastrointestinal. Presenta una biodisponibilidad del 1-2%. Inicio de acción a los 10-30 minutos, con una duración de acción de entre 3 y 6 horas. Tener en cuenta las mismas precauciones, contraindicaciones y efectos secundarios que con la neostigmina. *Dosificación*: se recomienda una dosis de 180 mg a 1.200 mg/día.

Enema de fosfato. Es un laxante rectal. Debe tenerse precaución con su uso en caso de hemorroides y de infiltración anal neoplásica. Colocar al paciente en decúbito lateral (en caso de introducción por el ano) o en decúbito supino, si es una ostomía. Introducir la sonda y presionar con fuerza el recipiente hasta que salga todo el contenido. El paciente debe retener el contenido varios minutos.

PAMORA

Son fármacos que antagonizan el efecto de los opioides en los receptores intestinales (PAMORA: *periferal acting mu opioid receptor antagonism*) y no intervienen en los efectos analgésicos centrales de los opioides (no atraviesan la barrera hematoencefálica). Los tres están indicados en el EIO y requieren visado.

Metilnaltrexona. Es una amina cuaternaria. Está indicada en personas de 18 o más años. La media de tiempo en producirse la deposición es de 30-60 minutos. Se puede inyectar independientemente de las comidas. No tiene interacciones farmacológicas de interés. Es de aplicación subcutánea en piel íntegra. *Efectos secundarios*: mareos, síntomas leves similares a los del síndrome de abstinencia de opioides (escalofríos, temblor, rinorrea, piloerección, sofocos, palpitaciones, hiperhidrosis), vómitos, dolor abdominal, náuseas, flatulencia, diarrea; reacción en el lugar de inyección. *Dosificación*: una sola dosis en días alternos, máximo 1 al día; dosis según peso: entre 38 y 61 kg, 8 mg y entre 62 y 114, 12 mg. Los pacientes cuyo peso no esté en los intervalos indicados anteriormente, deben recibir una dosis de 0,15 mg/kg. En la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 mL/min) deben disminuirse las dosis: con un peso de 62-114 kg, 8 mg; en pacientes con peso no incluido en este rango, 0,075 mg/kg. En pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, su uso no está recomendado. No es preciso ajustar la dosis en la insuficiencia hepática.

6.4. ESTREÑIMIENTO, ÍLEO PARALÍTICO, SÍNDROME OPIOIDE INTESTINAL

Naloxegol. Es un derivado pegilado de la naloxona. Se administra en dosis única diaria; es necesario darlo 30 minutos antes de la primera comida o 2 horas después de comer para mejorar su efecto. *Efectos secundarios:* los más frecuentes son dolor abdominal y diarreas. No precisa ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve ni en caso de insuficiencia hepática leve-moderada. No se debe administrar en insuficiencia hepática grave. Interacciona con inhibidores potentes del CYP3A4 (claritromicina, ketoconazol, itraconazol, telitromicina, inhibidores de la proteasa). *Dosificación:* 12,5 (IR moderada/grave)-25 mg/día, 30 minutos antes de la primera comida o 2 horas después de ella. Puede machacarse.

Naldemedina. Es un derivado de la naltrexona, por lo que se reduce así su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica. Se puede tomar en cualquier horario independiente de las comidas, aunque se aconseja en un horario fijo. Se requiere supervisión en mayores de 75 años porque la experiencia terapéutica es limitada. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal ni hepática leve o moderada. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave y requiere supervisión al inicio del tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave. Interacciona con inhibidores potentes del CYP3A (zumo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, telitromicina y claritromicina, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifampicina, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína). El uso concomitante de inhibidores de la glucoproteína P (P-gp) como ciclosporina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de naldemedina. *Efectos secundarios:* los más importantes son diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos. *Dosificación:* 200 mcg/día. No interfiere con las comidas. No precisa de ajustes en insuficiencia renal ni en insuficiencia hepática leve-moderada. No se debe administrar en caso de insuficiencia hepática grave.

ANEXO. ÍNDICE DE FUNCIÓN INTESTINAL (BFI)

Cuestionario en pacientes oncológicos y no oncológicos.

Referidos a los 7 últimos días (puntuar de 0 a 100):

1. **Facilidad de evacuación** (0: fácil/no difícil; 100: mucha dificultad).
2. **Sensación de evacuación incompleta** (0: ninguna en absoluto; 100: muy intensa).
3. **Juicio personal del paciente respecto al estreñimiento** (0: ninguno en absoluto; 100: muy intenso).

≤30 puntos indica función intestinal normal.

Variaciones en diferentes determinaciones de ≥12 puntos se relaciona con una sintomatología clínicamente relevante.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Sandra Villamil Montufar

INTRODUCCIÓN	283
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	290
SITUACIONES CLÍNICAS	291
6.5.1 Conducta general ante un paciente con semiología de obstrucción intestinal (vómitos, estreñimiento, ruidos intestinales disminuidos, ausentes o metálicos, niveles hidroaéreos en la radiología simple de abdomen)	291
6.5.2 Paciente con obstrucción intestinal completa del tracto digestivo superior, no candidato a tratamiento quirúrgico o de endoprótesis	291
6.5.3 Paciente con obstrucción intestinal completa, no candidato a tratamiento quirúrgico o de endoprótesis, y sintomatología intensa de difícil control (>2 regurgitaciones fecaloideas día y/o ≥ 1 vómito fecaloide diario y/o \geq vómito cada 2 días), pese a tratamiento con octreotida, 0,9 mg/24 h, y distintos antieméticos neurolépticos	292
6.5.4 Paciente con obstrucción intestinal completa del tracto digestivo inferior, sin sintomatología florida (1-2 vómitos no fecaloideos cada 1-2 días, náuseas leves, escasas regurgitaciones no fecaloideas al día), no candidato a tratamiento quirúrgico o de endoprótesis (PaP Score C y/o PPI >6 pts)	293
6.5.5 Paciente con cuadros de obstrucción parcial (antecedentes de resolución de síntomas en episodios previos), con sintomatología recurrente secundaria a compresiones/infiltraciones del tumor, no candidato a endoprótesis o tratamiento quirúrgico	294
ANEXOS	295

INTRODUCCIÓN

Consideraciones generales

La obstrucción intestinal maligna aparece fundamentalmente en cánceres ováricos (20-50%) y gastrointestinales (10-28%).^{1,2} De entre los tumores extraabdominales, el cáncer de mama, el de pulmón y el melanoma son los que con mayor frecuencia causan obstrucción intestinal.¹ La localización más frecuente de la oclusión es el intestino delgado (50-60%), mientras que en el intestino grueso ocurre en el 30% de los casos. Cuando se instaura en el desarrollo de la enfermedad avanzada y no en el momento del diagnóstico, el pronóstico vital varía entre 1 y 4 semanas a partir de su instauración.

Es causa de disminución o cese de expulsión rectal de gases y heces, náuseas, regurgitaciones, vómitos, dolor abdominal, distensión gastrointestinal, delirium y, en último término, la muerte.

Etiología

La etiología suele ser multifactorial. Contribuyen fundamentalmente factores:¹ a) mecánicos, por tumores abdominales extrínsecos o intrínsecos, bridas postquirúrgicas o torsiones no reversibles; b) funcionales, debido a infiltración tumoral de los nervios responsables de la motilidad intestinal, síndrome opioide intestinal y comorbilidad.

Diagnóstico

La sospecha de obstrucción intestinal la suscita la existencia de estreñimiento pertinaz, náuseas y vómitos frecuentes. En la exploración física se puede observar un abdomen distendido, con ruidos intestinales alterados que pueden ser débiles, intensos por ruidos de lucha o metálicos. La presencia de heces en la ampolla rectal no descarta la oclusión intestinal.

La expresión sintomática guarda relación con el grado de obstrucción:¹ a) obstrucción del tracto digestivo superior (obstrucción antes del ángulo de Treitz), con presencia de vómitos frecuentes y abundantes, de contenido alimenticio y/o biliar, dolor abdominal, generalmente periumbilical, y con dolor cólico irruptivo; y puede haber, o no, distensión abdominal; b) obstrucción del tracto digestivo inferior (después del ángulo de Treitz), y considerada por algunos autores como el criterio para hablar de obstrucción intestinal maligna.² Suele haber vómitos no muy frecuentes, espaciados en el tiempo (ausentes a veces durante varios días), que pueden ser fecaloides, dolor abdominal basal y cólico irruptivo no muy intensos y con presentación variable y distensión abdominal.

La radiografía de abdomen puede revelar la presencia de niveles hidroaéreos, ausencia o mínima cantidad de gas en la ampolla rectal y edema de la pared intestinal. El estudio radiológico debería realizarse antes del tacto rectal para evitar situaciones de confusión por la presencia de aire en la ampolla rectal introducido durante la maniobra del tacto. Los estudios de imagen previos, que incluyan la cavidad abdominal, pueden ayudar a orientar el diagnóstico y la respuesta. La tomografía axial computarizada (TAC) facilita la determinación del grado de obstrucción con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100%. En la TAC la presencia de edema y adelgazamiento de la pared intestinal, la infiltración difusa del mesenterio y la presencia de ascitis son indicadores de esperanza de vida corta.³

Aunque es frecuente el uso de la terminología de obstrucción intestinal reversible o irreversible, en el protocolo se utilizan los conceptos de obstrucción intestinal completa o parcial. En este último caso, los tratamientos farmacológicos dirigidos a disminuir el grado de oclusión pueden retrasar la obstrucción definitiva del tubo digestivo. La diferencia entre uno u otro grado de obstrucción se establece en relación a la intensidad de los síntomas y la respuesta al tratamiento. Los estudios de imagen, salvo que sean estudios dinámicos, no permiten diferenciar el grado de obstrucción parcial o completa.

Tratamiento

El tratamiento quirúrgico y la colocación de endoprótesis deben considerarse los tratamientos de elección según las características clínicas del paciente y su pronóstico vital.⁴⁻⁶ La mortalidad, mediana de supervivencia y complicaciones son similares para la cirugía y las prótesis.⁷ Las ventajas más importantes de las endoprótesis son que evitan el deterioro de la calidad de vida asociado a las colostomías y la menor estancia hospitalaria.⁷

Son indicadores de baja eficacia de las prótesis, por lo que contraindican su colocación, la existencia de ascitis, la carcinomatosis peritoneal, las obstrucciones a distintos niveles intestinales, las masas tumorales abdominales palpables, la pelvis congelada, el antecedente de irradiación abdominal, la hipoalbuminemia y una situación clínica de ECOG (escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group) >2.^{6,8}

Cuando no sea viable la cirugía o la colocación de una prótesis, deberá optarse por la gastrostomía de descarga y/o el tratamiento farmacológico paliativo. El objetivo es disminuir la intensidad de los síntomas.

La gastrostomía de descarga consiste en la colocación en el estómago de un tubo con salida al exterior para eliminar las secreciones gastrointestinales. Los catéteres de gastrostomía descompresiva colocados mediante técnica endoscópica o mediante guía por imagen, alivian las náuseas y los vómitos de los pacientes con obstrucción intestinal. Además, pueden permitir la reanudación de

las ingestas por vía oral. Son contraindicaciones absolutas para su colocación las coagulopatías, la peritonitis bacteriana y la isquemia intestinal. Contraindicaciones relativas son la hemorragia intestinal reciente por úlcera péptica o las varices esofágicas. En estos casos, antes de la colocación se recomienda esperar al menos 72 horas después del cese del sangrado.⁹

El vaciado gástrico transitorio con sonda nasogástrica bajo sedación transitoria es una alternativa adecuada para un alivio rápido de las náuseas y vómitos intensos, que evita el uso continuado de sondas nasogástricas. El procedimiento puede ser utilizado en casos de difícil control hasta que la medicación haga efecto, o en los pacientes en los que pese a un tratamiento farmacológico óptimo persisten los vómitos.¹⁰ En este caso, según el tiempo que tarden en reaparecer los síntomas, se puede proceder a realizar la técnica con periodicidad para evitar los vómitos fecaloides.

El **tratamiento farmacológico paliativo de la obstrucción intestinal** contempla dos situaciones: el tratamiento de la obstrucción intestinal parcial, dirigido a disminuir su progresión, y el tratamiento de la obstrucción completa. Ha de considerarse que la obstrucción intestinal puede remitir espontáneamente, con descenso de la sintomatología, aunque ello no afecta a la supervivencia del paciente.¹

En el caso del tratamiento de la obstrucción intestinal parcial, el protocolo propone el uso de un tratamiento antiedema junto con procinéticos y laxantes osmóticos. Se pretende con ello disminuir el efecto masa, provocado por la neoplasia, y la estimulación de la motilidad intestinal para evitar la atonía secundaria. Como tratamiento antiedema se utilizan los esteroides^{11,12} y la octreotida.¹² Esta puede potenciar el efecto antiinflamatorio de la dexametasona por disminución del edema en la pared intestinal al modificar el intercambio iónico y de líquidos a nivel celular.^{11,12} Como procinético se usa la metoclopramida y como laxante osmótico puede utilizarse el polietilenglicol (como alternativa al de la pauta original propuesta por Mercadante y cols.)¹¹. Si bien el beneficio de esta pauta fue descrito hace años, no se han publicado ensayos clínicos que confirmen su utilidad. Un estudio observacional posterior puso de manifiesto un potencial efecto beneficioso, retrasando la evolución a obstrucción completa, del uso de dexametasona junto con octreotida y buscapina.¹³

La octreotida depot y la lanreotida depot se han ensayado con eficacia para el tratamiento de las obstrucciones parciales con síntomas recurrentes de vómitos y estreñimiento.¹⁴⁻¹⁶ Estos fármacos favorecerían un retraso de la evolución hacia una obstrucción intestinal completa. Su beneficio puede ser secundario a un efecto antiedema y de antagonismo de los efectos deletéreos del péptido vasoactivo intestinal, además de que solo precisa una administración mensual. Las situaciones clínicas que podrían obtener un mayor beneficio serían las derivadas de los tumores que provocan obstrucciones intestinales bajas, como el de colon, o los ginecológicos con extensión intrapélvica o intraabdominal. La lanreotida ac-

túa a los 3-5 días de su administración y es de menor coste. La octreotida depot precisa de al menos 10 días para tener concentraciones plasmáticas estables. La indicación descrita para las formulaciones depot no está contemplada en la ficha técnica de los fármacos.

El tratamiento **paliativo de la obstrucción irreversible completa** está dirigido a las complicaciones asociadas a la situación clínica. Las náuseas y vómitos serán tratados con antieméticos junto con fármacos con actividad antisecretora, y el dolor abdominal con analgésicos.^{12,17} Aunque no se dispone de datos sobre el esquema idóneo de tratamiento, el protocolo propone la secuencia de diferentes alternativas terapéuticas hasta conseguir la eficacia deseada, considerada esta como la ausencia de náuseas, vómitos y dolor, objetivo que no siempre es alcanzable. La presencia de un vómito, no fecaloide, cada 2-3 días puede considerarse un adecuado control, pues ese vómito, si es tolerado, actúa como mecanismo natural para el drenaje gástrico.

La dexametasona debería utilizarse en todos los casos para intentar disminuir el edema peritumoral y retrasar la obstrucción completa. Cuando se objeive la ausencia de eficacia, debe ser retirada. No hay datos que apoyen el uso mantenido de los corticoides como coadyuvantes del tratamiento antiemético en la obstrucción.^{18,19}

La metoclopramida, la domperidona y otros fármacos procinéticos pueden ser eficaces como antieméticos, pero pueden provocar o aumentar la intensidad del dolor abdominal en los casos de obstrucciones intestinales altas de causa mecánica. El uso de los neurolépticos haloperidol o fenotiacinas es una alterativa adecuada para el tratamiento de los vómitos.^{12,13,20,21} Sus dosis se determinarán en función de su eficacia y de la somnolencia que provocan. Los inhibidores 5-HT₃ (setrones) deberían utilizarse cuando hay vómitos de difícil control.^{12,13}

El apoyo nutricional parenteral en pacientes con cáncer en fase terminal, con una esperanza de vida estimada de semanas, es muy controvertido, dados sus escasos beneficios.²⁴ No obstante, en centros en los que esté disponible podría ser de utilidad en circunstancias muy seleccionadas. Se ha propuesto el siguiente algoritmo (figura 1) de utilización (reproducido con permiso del autor):²⁵

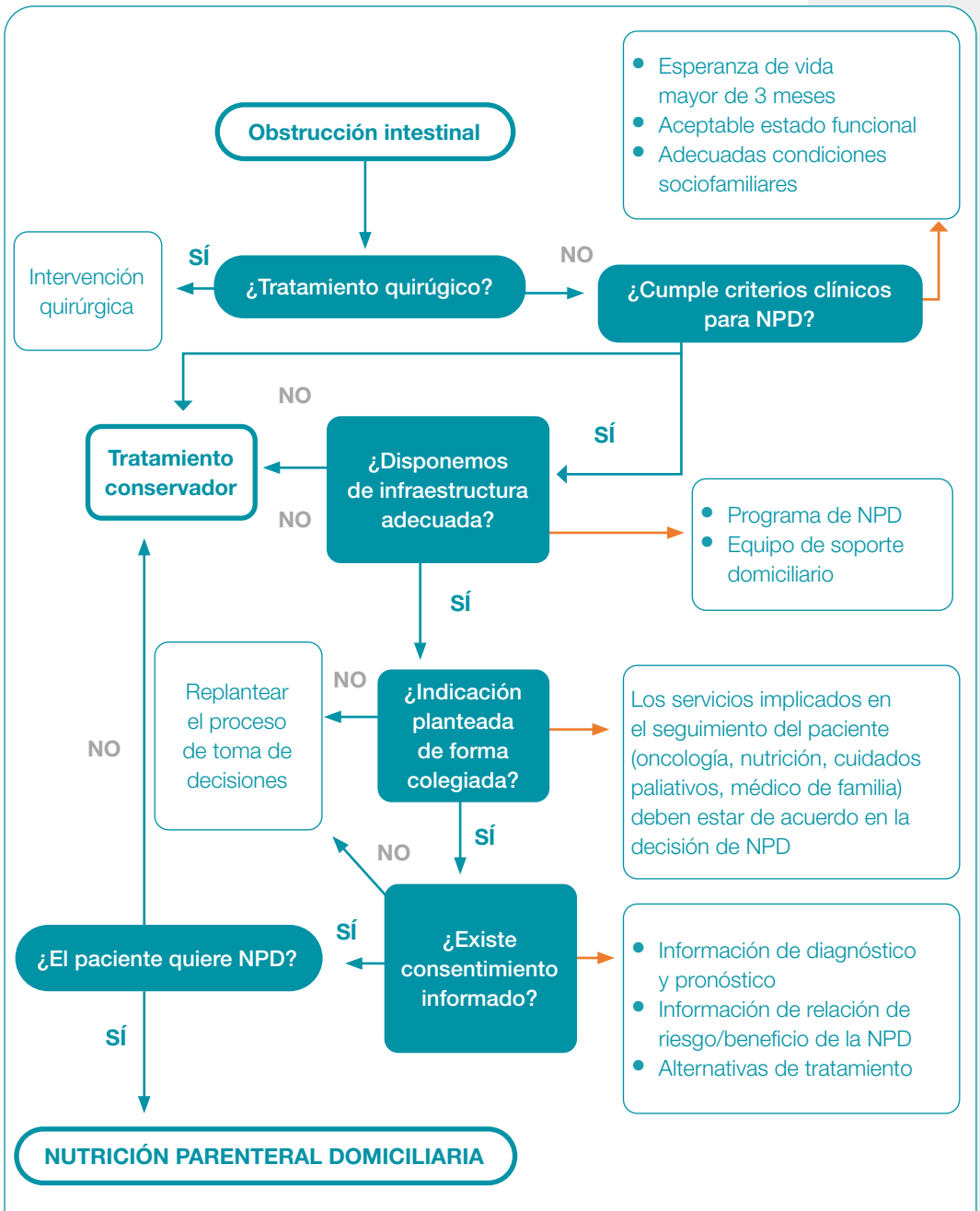


FIGURA 1. Nutrición parenteral domiciliaria (NDP). Decisión terapéutica en pacientes con enfermedad en fase terminal.

Modificado de Alonso-Babarro et al. *Nutr Hosp* 2004;10:281-285

Referencias bibliográficas

1. Laval G, Marcelin-Benazech B, Guirimand F, Chauvenet L, Copel L, Durand A, et al; French Society for Palliative Care; French Society for Digestive Surgery; French Society for Gastroenterology; French Association for Supportive Care in Oncology; French Society for Digestive Cancer. Recommendations for bowel obstruction with peritoneal carcinomatosis. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48:75-91.
2. Lee YC, Jivraj N, O'Brien C, Chawla T, Shlomovitz E, Buchanan S, et al. Malignant Bowel Obstruction in Advanced Gynecologic Cancers: An Updated Review from a Multidisciplinary Perspective. *Obstet Gynecol Int.* 2018 May 17;2018:1867238. doi: 10.1155/2018/1867238.
3. Micco M, Sbarra M, Gui B, Bianco NC, Rodolfo E, et al. Prognostic CT Findings of Malignant Bowel Obstruction in Patients with Advanced Ovarian Cancer. *Tumori Journal* 2020;106:149-154.
4. Veld J, Umans D, van Halsema E, Amelung F, Fernandes D, Lee MS, et al. Self-expandable metal stent (SEMS) placement or emergency surgery as palliative treatment for obstructive colorectal cancer: A systematic review and metaanalysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;155:103110.
5. Han B, Hong JY, Myung E, Oh HH, Yang HC, Kim SW, et al. Predictors of Clinical Outcomes of Self-expandable Metal Stent Treatment for Malignant Colorectal Obstruction: A Homan Association for the Study of Intestinal Disease (HASID) Multicenter Study. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jul 9;100(27):e26616. doi: 10.1097/MD.00000000000026616.
6. Bleicher J, Lambert LA. A Palliative Approach to Management of Peritoneal Carcinomatosis and Malignant Ascitis. *Surg Oncol Clin N Am.* 2021;30:475-490.
7. Ribeiro IB, de Moura DTH, Thompson CC, de Moura EGH. Acute abdominal obstruction: Colon stent or emergency surgery? An evidence-based review. *World J Gastrointest Endosc.* 2019;11:193-208.
8. Yeo CT, Merchant SJ. Considerations in the Management of Malignant Bowel Obstruction. *Surg Oncol Clin N Am.* 2021;30:461-474.
9. Thampy S, Najran P, Mullan D. Safety and Efficacy of Venting Gastrostomy in Malignant Bowel Obstruction: A Systematic Review. *J Palliat Care.* 2020;35:93-102.
10. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Martínez-Castillo LP, Martín-Ortega JJ, Fera M. Intermittent nasogastric drainage under sedation for unresponsive vomiting in terminal bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25:4-5.
11. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Marrazzo A. Aggressive pharmacological treatment for reversing malignant bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:412-416.
12. Franke AJ, Iqbal A, Starr JS, Nair RM, George TJ Jr. Management of Malignant Bowel Obstruction Associated With GI Cancers. *J Oncol Pract.* 2017;13:426-434.
13. Romeo M, de Los LLanos Gil M, Cuadra Urteaga JL, Vilà L, Ahlhal S, Indacochea A, Pardo N, et al. Outcome prognostic factors in inoperable malignant bowel obstruction. *Support Care Cancer.* 2016;24:4577-86.
14. Wilcok A, Howard P, Charlesworth S. *Palliative Care Formulary*, 7 ed. London: Pharmaceutical Press; 2020.

15. Mariani P, Blumberg J, Landau A, Lebrun-Jezekova D, Botton E, Beatrix O, et al. Symptomatic treatment with lanreotide microparticles in inoperable bowel obstruction resulting from peritoneal carcinomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2012;30:4337-43.
16. Budel M, Martella L, Zambo L, Morson I, Giorda G, Cannizzaro R. Intestinal Occlusion by Gynecological Cancer Treated by Percutaneous Endoscopic Gastrostomy and Lanreotide: an Aviano National Cancer Institute experience. *Support Care Cancer.* 2021;29:547-549.
17. Frackche NT, Johnston FM. Malignant Bowel Obstruction. *Adv Surg.* 2021;55:35-48.
18. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: Palliative care considerations. Chicago Consensus Working Group. *Cancer.* 2020;126:2571-2576.
19. Minoura T, Takeuchi M, Morita T, Kawakami K. Practice Patterns of Medications for Patients With Malignant Bowel Obstruction Using a Nationwide Claims Database and the Association Between Treatment Outcomes and Concomitant Use of H(2)-Blockers/proton Pump inhibitors and Corticosteroids With Octreotide. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55:413-419.
20. Hsu K, Prommer E, Murphy MC. Pharmacologic Management of Malignant Bowel Obstruction: When Surgery is not an Option. *J Hosp Med.* 2019;14:367-373.
21. Davis M, Hui D, Davies A, Ripamonti C, Capela A, DeFeo G, et al. Medical management of malignant bowel obstruction in patients with advanced cancer: 2021 MASCC guideline update. *Support Care Cancer.* 2021;29:8089-8096.
22. Binet Q, Duck L, Belg J. Management of end-stage malignant bowel obstruction: an evidence- based review for clinical practice. *Med Oncol.* 2019;13:123-8.
23. Obita GP, Boland EG, Currow DC, Johnson MJ, Boland JW. Somatostatin Analogues Compared with Placebo and Other Pharmacologic Agents in the Management of Symptoms of Inoperable Malignant Bowel Obstruction: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2016;52:901-919.
24. Sowerbutts A, Lal S, Sremanakava J, Clamp A, Todd C, Jayson GC, Teubner A, Raftery A, Sutton EJ, Hardy L, Burden S. Home Parenteral Nutrition for People with Bowel Obstruction caused by Cancer. *Cochrane Date Base Of Systematic Reviews* 2018. Issus 8. Art. No: CD012812.
25. Alonso Babarro A, Varela Cerdeira M, Cos Blanco A, Moya A, Gómez Candela C. Evaluación de un programa de nutrición parenteral domiciliaria en pacientes Oncológicos terminales. *Nutr Hosp.* 2004;19:281-285.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Sospecha	Clínica	Tratamiento
Conducta general ante un paciente con obstrucción intestinal	<ul style="list-style-type: none"> Náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, disminución en la expulsión de gases por vía rectal, distensión abdominal con o sin ruidos intestinales disminuidos de lucha o metálicos Radiografía de abdomen: puede haber presencia de niveles hidroaéreos y edema de pared 	<ul style="list-style-type: none"> Supervivencia estimada superior a 4 semanas, PaP Score B o A y/o PPI ≤ 6 puntos: <ul style="list-style-type: none"> Considerarlo como candidato a tratamiento quirúrgico o de endoprótesis Supervivencia estimada inferior a 3 semanas, PaP Score C y/o PPI > 6 puntos: <ul style="list-style-type: none"> Instaurar tratamiento farmacológico paliativo y/o gastrostomía de descarga
Obstrucción parcial	<ul style="list-style-type: none"> Con pronóstico vital estimado mayor de 3-4 semanas (PaP Score B o A y/o PPI ≤ 6 puntos) No candidato a endoprótesis o tratamiento quirúrgico 	<p>Fase aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> Intento de disminución del grado de obstrucción mediante reducción del edema de pared abdominal y/o peritumoral Uso de esteroides y octreotida más tratamiento laxante enérgico (polietilenglicol en dosis altas) con este fin <p>Resuelta la fase aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> Mantener el tratamiento analgésico, procinético y laxante Considerar la utilidad de utilizar octreotida o lanreotida depot buscando un efecto antiedema y el retraso del empeoramiento del grado de obstrucción
Obstrucción completa		<ul style="list-style-type: none"> Según el pronóstico, la intensidad de los vómitos y la accesibilidad, considerar la gastrostomía de descarga Iniciar tratamiento analgésico, antiemético y antisecretor. Cambiar de antieméticos y antisecretores según eficacia Considerar asociar al tratamiento farmacológico el drenaje gastrointestinal intermitente con sonda nasogástrica, bajo sedación transitoria, en situaciones clínicas de difícil control

SITUACIONES CLÍNICAS

6.5.1 Conducta general ante un paciente con semiología de obstrucción intestinal (vómitos, estreñimiento, ruidos intestinales disminuidos, ausentes o metálicos, niveles hidroaéreos en la radiología simple de abdomen)

- Supervivencia estimada superior a 4 semanas, PaP Score A y/o PPI ≤ 6 pts:
 - Considerarlo como candidato a tratamiento quirúrgico o de endoprótesis, si no presenta alguna de las siguientes complicaciones: carcinomatosis peritoneal, obstrucciones a distintos niveles intestinales, masas tumorales abdominales palpables, irradiación abdominal paliativa previa, pelvis congelada o ascitis.
 - Si la cirugía o la implantación de una endoprótesis no es viable, iniciar tratamiento farmacológico según las situaciones clínicas descritas más adelante.
- Supervivencia estimada inferior a 3 semanas, PaP Score C y/o PPI > 6 pts:
 - Instaurar el tratamiento farmacológico paliativo según se describe en las situaciones clínicas siguientes.

6.5.2 Paciente con obstrucción intestinal completa del tracto digestivo superior, no candidato a tratamiento quirúrgico o de endoprótesis

- Considerar una gastrostomía de descarga.
- Mantener el tratamiento analgésico previo si está siendo eficaz, incrementar sus dosis si se precisa, o iniciar tratamiento analgésico con opioides (véase el capítulo Actuación terapéutica en el dolor nociceptivo).
- Si el paciente es portador de una sonda nasogástrica, mantenerla, si la tolera, durante 48 horas para valorar la eficacia del tratamiento farmacológico (retirar la sonda cuando el drenaje sea inferior a 1 L/día). En los pacientes no portadores de sonda nasogástrica, considerar su uso transitorio en situaciones muy sintomáticas, para conseguir un alivio rápido de los síntomas mientras el tratamiento farmacológico ejerce su efecto (véase descripción al final del protocolo).

- Instaurar tratamiento con dexametasona (12 mg/24 h) si no se administraba previamente. Evaluar su efecto a las 72 horas; si no hay mejoría evidente, suspender.
- Iniciar tratamiento antiemético–antisecretor; ajustar la dosis según la respuesta:
 - Antieméticos: seleccionar entre haloperidol (5-10 mg/24 h), una fenotiacina (levomepromacina o clorpromacina, 5-25 mg/día), u olanzapina 2,5-10 mg/día.
 - La olanzapina y las fenotiacinas son alternativas terapéuticas cuando no se objetiva respuesta al haloperidol.
 - Ajustar las dosis de los neurolépticos según su eficacia antiemética y la sedación del paciente.
 - Antisecretor: octreotida (0,3-0,6-0,9 mg/24 h; usar la dosis alta en pacientes muy sintomáticos).
 - Considerar el uso de la Buscapina® como fármaco antisecretor (situación clínica 6.5.4) si no se dispone de octreotida.

6.5.3 Paciente con obstrucción intestinal completa, no candidato a tratamiento quirúrgico o de endoprótesis, y sintomatología intensa de difícil control (>2 regurgitaciones fecaloideas día y/o \geq 1 vómito fecaloide diario y/o \geq vómito cada 2 días), pese a tratamiento con octreotida, 0,9 mg/24 h, y distintos antieméticos neurolépticos

- Reconsiderar gastrostomía de descarga.
- Si no es candidato a gastrostomía de descarga:
 - Incrementar el tratamiento antiemético: asociar al antiemético neuroléptico el granisetron (3 mg/24 h) u ondasetron (8-32 mg/24 h, administrado en dosis única o en varias dosis sin superar los 8 mg por administración). Considerar que la asociación de neurolépticos y antieméticos tipo setron puede provocar arritmias cardíacas.
 - Incrementar el tratamiento antisecretor: asociar a la octeotrida butil-bromuro de hioscina (ajustar la dosis según el esquema de 120-240-300-480 mg/24 h). La eficacia de esta asociación no está ampliamente contrastada en la literatura.
 - Realizar drenaje gástrico intermitente con sonda nasogástrica bajo sedación transitoria según la intensidad de los síntomas. Considerar drenajes pautados, cada 3-4 días, previos a la reaparición de los vómitos. La presencia de un vómito no fecaloide cada 2 días es signo de un control aceptable. El vómito actúa como sistema fisiológico de vaciamiento gástrico.

6.5.4 Paciente con obstrucción intestinal completa del tracto digestivo inferior, sin sintomatología florida (1-2 vómitos no fecaloides cada 1-2 días, náuseas leves, escasas regurgitaciones no fecaloides al día), no candidato a tratamiento quirúrgico o de endoprótesis (PaP Score C y/o PPI >6 pts)

- Mantener el tratamiento analgésico previo si está siendo eficaz, optimizarlo si es preciso, o iniciar tratamiento analgésico.
- Instaurar tratamiento con dexametasona (12 mg/24 h) si no se estaba administrando previamente. Evaluar su efecto a las 72 horas, y si no es evidente suspenderlo.
- Retirar la sonda nasogástrica si está colocada y el drenaje es escaso; no colocarla si no lo estaba.
- Iniciar tratamiento antiemético–antisecretor y ajustar la dosis según la respuesta:
 - Antieméticos: seleccionar entre haloperidol (5-10 mg/24 h), una fenotiacina (levomepromacina o clorpromacina, 5-25 mg/día), u olanzapina 2,5-10 mg/día. La olanzapina y las fenotiacinas son alternativas terapéuticas cuando no se objetiva respuesta al haloperidol. Ajustar las dosis de los neurolépticos según su eficacia antiemética y la sedación del paciente.
 - Antisecretor: seleccionar según la intensidad de los síntomas entre:
 - Octreotida (0,3-0,6-0,9 mg/24 h; usar la dosis alta en pacientes muy sintomáticos).
 - Butil-bromuro de hioscina (Buscapina®) (ajustar la dosis según el esquema 120-240-300 mg/día),

Si no hay alivio de la situación de náuseas y/o vómitos, considerar la situación clínica 6.5.3.

6.5.5 **Paciente con cuadros de obstrucción parcial (antecedentes de resolución de síntomas en episodios previos), con sintomatología recurrente secundaria a compresiones/infiltraciones del tumor, no candidato a endoprótesis o tratamiento quirúrgico**

- Iniciar u optimizar el tratamiento analgésico (usar formulaciones transdérmicas una vez que el dolor está controlado), e instaurar el tratamiento específico según:
 - Durante la fase aguda de la obstrucción (náuseas, vómitos y estreñimiento, con o sin distensión abdominal, con o sin ruidos intestinales disminuidos, de lucha o metálicos, con o sin niveles hidroaéreos en la radiología simple de abdomen):
 - Dexametasona 12 mg/ 24 h. Ajustar hasta conseguir la mínima dosis eficaz.
 - Tratamiento antiemético con metoclopramida.
 - Optimización del tratamiento laxante: senósidos + parafina líquida + macrogol en dosis máximas.
 - Octreotida 0,3–0,9 mg/24 h.
 - Considerar el uso de un antagonista periférico de los receptores opioides, PAMORA (véase el capítulo 6.4) si el paciente está recibiendo tratamiento con opioides.
 - Resuelta la fase aguda – tratamiento de mantenimiento (náuseas, vómitos y estreñimiento controlado, con o sin distensión abdominal, con o sin ruidos intestinales disminuidos, de lucha o metálicos, con o sin niveles hidroaéreos en la radiología simple de abdomen):
 - Domperidona (60-120 mg/24 h).
 - Tratamiento laxante enérgico: senósidos, asociados a parafina líquida, lactulosa o polietilenglicol.
 - Dexametasona 6-12 mg/día. Ajustar hasta alcanzar la dosis mínima eficaz.
 - Considerar el uso de octreotida depot (10 mg/30 días) o lanreotida depot (60 mg/30 días) en relación al pronóstico y antecedentes de obstrucciones parciales.
 - Considerar el uso de un antagonista periférico de los receptores opioides, PAMORA vo (véase el capítulo 6.4), si el paciente está en tratamiento con opioides.

ANEXO. USO DE LOS ANTIEMÉTICOS Y ANTISECRETORES EN LAS SEUDOBSTRUCCIONES Y OBSTRUCCIONES INTESTINALES

Vaciado gástrico transitorio mediante sonda bajo sedación transitoria

Sedación del paciente previa a la inserción de la sonda nasogástrica. Administrar 2,5–5 mg de midazolam, o una dosis mayor si se precisa, para conseguir un grado de sedación en el que el paciente no responda a estímulos o presente una respuesta escasa (equivalente al grado -2/-3 de la escala de agitación–sedación de Richmond). Inserción de la sonda nasogástrica y vaciamiento gástrico completo, retirar la sonda y esperar a que el paciente despierte cuando cese el efecto del midazolam.

Antieméticos

Domperidona. Dosis antieméticas de 20-40 mg/h. Por su vida media larga es una adecuada alternativa a la metoclopramida. Interacciona con ketoconazol, eritromicina y ritonavir. Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal y/o hepática. La aparición de reacciones extrapiramidales con su uso es muy poco frecuente.

Haloperidol. Dosis antieméticas de 2,5-10 mg/24 h. Información contradictoria respecto a si dosis mayores tienen mayor eficacia antiemética. No se producen interacciones con el resto de los medicamentos a utilizar. Puede provocar sedación y síndrome extrapiramidal.

Levomepromacina. Dosis antieméticas de 5-25 mg/24 h. Información contradictoria respecto a si dosis mayores tienen mayor eficacia antiemética.

Olanzapina. Neuroléptico atípico eficaz para las náuseas y vómitos. Dosis de 2,5-10 mg/día.

Metoclopramida. Dosis antieméticas de 30-120 mg/24 h. No suele utilizarse en las obstrucciones intestinales por el riesgo de provocar cólicos abdominales dolorosos. Puede dar lugar a reacciones extrapiramidales.

Midazolam. Dosis antieméticas de 10-20 mg/24 h. Tiene efecto antiemético, además de ansiolítico. No interacciona con los otros fármacos. Puede provocar sedación. Puede ser necesario reducir las dosis en caso de insuficiencia renal.

Ondansetrón. Dosis antieméticas de 8-36 mg/24 h, administrado por vía sc/iv cada 8-12 h. Interacciona con la metoclopramida cuando se administran juntos por vía iv (riesgo de arritmia/parada cardíaca). No deberían inyectarse más de 8 mg en cada administración.

Granisetron. Dosis antieméticas de 1-2 mg/24 h. Se administra por vía sc/iv cada 12-24 h.

Antisecretores

N-butil-bromuro de hioscina (Buscapina®). Dosis antisecretoras de 60-300 mg/24 h. No hay información sobre incremento del efecto a dosis mayores. Su uso está dirigido a disminuir la producción de secreción gastrointestinal. No presenta contraindicaciones ni interacciones con el resto de los fármacos a utilizar. Es la opción terapéutica cuando no se dispone de octreotida.

Octreotida. Es el antisecretor de elección. Dosis antisecretora de 0,3-0,9 mg/24 h. La información sobre el rango de dosis antisecretoras es contradictoria; no hay datos sobre que dosis superiores incrementen su efecto. Monitorizar la glucemia en pacientes diabéticos. Puede administrarse en bolos sc o iv cada 8 horas o en perfusión sc/iv continua. No interacciona con los fármacos a utilizar en la obstrucción intestinal.

Octreotida depot. Dosis de 10-30 mg cada 4 semanas. Su efecto aparece a partir de los 10 días de su administración.

Lanreotida depot. Dosis de 60-120 mg cada 4 semanas.

Capítulo 6.6

DIARREAS

Marta González Cordero, María José Redondo Moralo

INTRODUCCIÓN	299
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	304
SITUACIONES CLÍNICAS	305
6.6.1 Paciente en tratamiento con laxantes, sin causas orgánicas de diarreas (ileostomía, tumores productores de diarreas -Zollinger-Ellison, vipomas, tumor pancreático, carcinoide-), y sin exposición previa a quimioterapia, antibióticos o radioterapia intestinal	305
6.6.2 Paciente con diarreas persistentes no causadas por impactación fecal o efectos secundarios de los laxantes, sin causas orgánicas de diarreas (ileostomía, tumores productores de diarreas -Zollinger-Ellison, vipomas, tumor pancreático, carcinoide-), y sin exposición previa a quimioterapia, antibióticos o radioterapia intestinal	305
6.6.3 Paciente con exposición previa a antibióticos orales y/o parenterales con diarreas persistentes pese a descartarse impactación fecal o efectos secundarios de los laxantes, sin causas orgánicas de diarreas (ileostomía, tumores productores de diarreas -Zollinger-Ellison, vipomas, tumor pancreático, carcinoide-), y sin exposición previa a radioterapia intestinal	306
6.6.4 Paciente afectado por un cáncer de páncreas con diarreas persistentes pese a descartarse impactación fecal o efectos secundarios de laxantes u otros fármacos, y sin exposición previa a quimioterapia, antibióticos o radioterapia intestinal	306
6.6.5 Paciente con exposición previa a radioterapia intestinal con diarreas persistentes pese a descartarse impactación fecal o efectos secundarios de laxantes u otros fármacos	307
6.6.6 Paciente con diarreas secundarias a resección ileal, con/sin ileostomía	307
6.6.7 Paciente con diarreas secundarias a tumores intestinales/endocrinos (Zollinger-Ellison, vipoma, síndrome carcinoide)	307
6.6.8 Paciente con diarreas secundarias a tratamiento quimioterápico o inmunoterápico	308
ANEXOS	309

Capítulo 6.6

INTRODUCCIÓN

Concepto

Se define como un aumento de la frecuencia de las deposiciones (más de tres episodios durante al menos un período de 24 horas) con disminución de su consistencia (heces no formadas)^{1,2} que son causa de urgencia por defecar o malestar abdominal.³ Es una complicación infrecuente en los pacientes con enfermedades en situación avanzada. Su prevalencia es del 6% en pacientes con cáncer hospitalizados¹.

La mayoría de los procesos diarreicos tienen una duración limitada a días, aunque no deja de ser un síntoma que merma la calidad de vida si se mantiene en el tiempo y/o repercute de manera grave en el estado general del paciente o va asociada a incontinencia fecal.

La presentación de la diarrea (anexo) puede variar desde grados leve-moderado (aumento de 4-6 deposiciones al día), hasta grados intensos⁴ que conllevan deshidratación, alteraciones hidroelectrolíticas e insuficiencia renal.⁵

Etiología de las diarreas

La causa más frecuente de la diarrea en los pacientes con enfermedades oncológicas en fase avanzada sin tratamiento oncoespecífico es el desequilibrio en la dosis de laxantes usados en el tratamiento del estreñimiento. La siguiente causa más frecuente es el estreñimiento severo con/sin impactación fecal que provoca la denominada diarrea por rebosamiento.

En pacientes con cáncer de páncreas puede estar presente la diarrea por malabsorción, producto de una deficiencia de enzimas pancreáticas que conlleva una malabsorción de las grasas, con disminución de la consistencia de las heces y aumento del volumen diario. Aunque la falta de concentraciones óptimas de enzimas pancreáticas es solo parcialmente responsable de la diarrea, la administración de enzimas pancreáticos puede mejorar los síntomas.

Los pacientes sometidos a cirugía abdominal, como colecistectomía o por resección ileal, pueden presentar una diarrea crónica acuosa y secretora y con malabsorción de ácidos biliares⁶. Otros factores causantes de diarrea son la radioterapia en la zona abdominal o pélvica.³ Con menor frecuencia la diarrea es producto de la sobreinfección por *Clostridium difficile* en pacientes que reciben tratamiento antibiótico. Los con mayor frecuencia implicados en la causa de las

diarreas son clindamicina, ampicilina, cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas. Sin embargo, todos los antibióticos, y especialmente los de acción anaerobicida, presentan riesgo de desencadenar la enfermedad por *C. difficile*.⁷

Otras causas son la exposición a fármacos causantes de diarrea como la metoclopramida, antibióticos, antiácidos, AINE y agentes citotóxicos.

Diarreas secundarias a quimioterapia

En los pacientes que están recibiendo tratamiento quimioterápico, puede aparecer como una complicación frecuente y grave la diarrea. La intensidad del cuadro está determinada por el número de deposiciones por día, la repercusión en el estado general y la necesidad de hospitalización. El tratamiento dependerá de la gravedad de la diarrea y de factores agravantes asociados; así puede diferenciarse entre diarrea no complicada (leve a moderada), diarrea persistente, más de 12-24 horas de evolución (leve-moderada), y diarrea complicada (diarrea de grados 3-4 o diarrea de grados 1-2 asociada a calambres abdominales de moderados a intensos, náuseas/vómitos de moderados a intensos, deterioro del estado funcional, fiebre, sepsis, neutropenia, hemorragia o deshidratación).⁸

Los quimioterápicos especialmente implicados en la aparición de diarrea son el 5-fluorouracilo, la capecitabina y el irinotecán. La frecuencia de diarrea grave (grado 3 o 4) con estos agentes varía del 5 al 44% según la dosis, los agentes específicos administrados y la pauta de administración⁸. En el caso de las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, capecitabina o tegafur) debemos destacar además la implicación en la aparición de diarreas graves del déficit de función de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Esta enzima se encuentra implicada en el metabolismo hepático de este grupo de fármacos y su actividad está sujeta a variabilidad genética interindividual y polimorfismo genético.⁹ En el caso de los inhibidores de la tirosina cinasa (TKI), como afatinib, ceritinib, erlotinib, lapatinib, sorafenib y sunitinib, la diarrea es, después del exantema, la toxicidad más frecuente. Se desarrolla en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados, aunque la incidencia de diarrea grave (grados 3 o 4) es menor que con otros agentes citotóxicos. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) rara vez causan diarrea grave cuando se utilizan como monoterapia. La inmunoterapia con inhibidores de puntos de control con el inhibidor del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA4) ipilimumab y los inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) nivolumab y pembrolizumab, pueden causar una colitis inmunomediada. Esta incidencia es de mayor grado si se asocian antiCTLA4/antiPD1. Los anticuerpos anti ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) atezolizumab y durvalumab también pueden causar diarrea, pero la de carácter grave es rara¹⁰. Suele iniciarse en las primeras semanas tras la primera administración y con mayor frecuencia a partir de la sexta semana y en los primeros tres meses, aunque se han comunicado casos más tardíos.¹¹ A veces la diarrea relacionada con el tratamiento puede durar hasta varias semanas o meses después de que termina aquél.

Diagnóstico

La aparición de una diarrea persistente requiere llevar a cabo una minuciosa anamnesis (frecuencia, consistencia, aspecto de las heces, tiempo de evolución, existencia de fiebre, fármacos usados, repercusión en el estado general del paciente), exploración física (exploración abdominal y tacto rectal). En caso de que fuera necesario, se realizará un cultivo de heces (por sospecha de causa infecciosa), pruebas radiológicas (si se sospecha de obstrucción intestinal).⁸

Tratamiento

El tratamiento es la resolución de la causa cuando sea posible, más el tratamiento sintomático según la intensidad y persistencia de la diarrea.¹²

La diarrea por laxantes requiere una optimización del tratamiento laxante. El tratamiento de la diarrea por rebosamiento conlleva el uso de enemas y un incremento del tratamiento laxante. En el caso de diarreas provocadas por fármacos se suspenderá el tratamiento responsable. Respecto a la diarrea producida por enteritis rágida, la primera opción sería el uso de loperamida; el tratamiento antibiótico no está indicado¹³. La colestiramina puede resultar eficaz en las diarreas por malabsorción de ácidos biliares tras colecistectomías o resección ileal, aunque no se dispone de estudios que hayan valorado los beneficios y su tolerabilidad a largo plazo,⁶ y suelen ser mal tolerados.^{14,15}

La diarrea relacionada con insuficiencia pancreática puede responder al uso de lipasas; la dosis inicial recomendada de lipasa es de 25.000 UI en las comidas pequeñas y 50.000 UI con las comidas copiosas³. La respuesta al tratamiento debe evaluarse tras administrar las dosis adecuadas y en ausencia de otras causas que inactiven las enzimas o que contribuyan a la diarrea (como ocurre en procesos infecciosos).

En los casos de diarreas relacionadas con tratamientos quimioterápicos, el tratamiento inicial de la diarrea sin complicaciones incluye modificaciones dietéticas (dieta sin lactosa, eliminación de suplementos dietéticos de alta osmolaridad) y tratamiento sintomático con loperamida¹⁶ o codeína si el paciente no estuviese tomando opioides¹⁷.

En los casos de diarreas persistentes no complicadas se puede ensayar tratamiento con octreotida (100-150 mcg cada 8 horas). Este actúa inhibiendo la secreción del péptido intestinal vasoactivo, con lo que aumenta la absorción de agua y electrolitos y disminuye las secreciones gástricas y pancreáticas, la motilidad y el contenido intestinal.

Las diarreas complicadas precisan hidratación intravenosa, tratamiento con octreotida (100-150 mcg cada 8 horas, e incremento hasta 500 mcg al día si procede) y antibióticos parenterales (fluoroquinolonas).¹⁸

En pacientes en tratamiento con inmunoterapia que desarrollan diarrea se debe asegurar la hidratación oral. Las formas leves pueden tratarse sintomáticamente. Si los síntomas persisten durante más de tres días o aumentan y no se identifican causas infecciosas, se requiere una evaluación rápida y el uso de glucocorticoides orales o intravenosos. Si los pacientes no mejoran con glucocorticoides intravenosos después de aproximadamente dos o tres días se puede utilizar infliximab¹⁹.

Referencias bibliográficas

1. Cherny N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy R, Currow D. Constipation and diarrhoea. 680-4. Oxford textbook of palliative medicine, Fifth edition. Oxford: Oxford University Press, 2015; pp 680-684.
2. Cuervo Pinna MA, Encinas Martínez P, Hernández Gil P, Redondo Moralo MJ, Rodríguez García MC, Ruiz Márquez MP, Sánchez Correas MA, Varillas López MP. I Manual de Cuidados Paliativos de Extremadura. Edita: Junta de Extremadura, 2019.
3. Fernandez-Bañares F, Accarino A, Balboa A, Domenech E. et al. Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico. Gastroenterol. Hepatol. 2016;39(8):535-559.
4. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v4.0. National Cancer Institute. 2010 Disponible en https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
5. Benson III A. et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. J Clin Oncol. 2004;22:2918-2926.
6. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: The management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. Aliment Pharmacol Ther. 2014;39:923-39.
7. Rodríguez Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por Clostridium difficile. [Infections caused by Clostridium difficile]. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2013;31 (4):254-263.
8. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C, Wedlake L, Bridgewater J, Glynne-Jones R, Allum W, Chau I, Wilson R, Ferry D. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. Lancet Oncol. 2014;15(10): 447-460
9. Henricks LM et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. Lancet Oncol. 2018;19(11):1459-1467.
10. Krishnamurth S, Macaron C. Management of acute chemotherapy-related diarrhea. UpToDate, Sept 2021.
11. Haanen JBAG, Carbone F, Robbert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):119-142. Erratum in: Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4): 264-266.
12. Ludwig H, Zojer N. Supportive care. Ann Oncol. 2007 (Suppl 1):37-44.
13. Gunnlaugsson A, Kjellén E, Nilsson P, Bendahl PO, Willner J, Johnsson A. Dose-volume relationships between enteritis and irradiated bowel volumes during 5-fluorouracil and oxaliplatin based chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. Acta Oncol. 2007;46(7):937-44.

14. Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Ponziani FR, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Use and indications of cholestyramine and bile acid sequestrants. *Intern Emerg Med.* 2013 Apr;8(3):205-10.
15. Camilleri M. Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver.* 2015;9(3):332-9.
16. Twycross R, Wilcok A. Palliative Care Formulary, 7ed. Nottingham LTD, palliativedrugs.com, 2020.
17. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 29;2014(5):CD011056.
18. O'Brien BE, Kaklamani VG, Benson AB 3rd. The assessment and management of cancer treatment-related diarrhea. *Clin Colorectal Cancer.* 2005 Mar;4(6):375-81; discussion 382-3. 19.- Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, Ali N, Ali FS, Qiao W, Lum P, Raju G, Shuttlesworth G, Strohlein J, Diab A. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):37. doi: 10.1186/s40425-018-0346-6.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
Diarrea en paciente oncológico no complicada	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar intensidad (grados NCI) • Valorar signos de gravedad (fiebre, deshidratación, dolor abdominal, malestar general) • Revisar tratamientos, dieta 	<ul style="list-style-type: none"> • Modificaciones dietéticas (ingesta abundante de líquidos con electrolitos, eliminar lácteos, grasas, alcohol, reintroducción progresiva de dieta) • Iniciar Loperamida
Diarrea persistente no complicada en paciente oncológico en tratamiento con quimioterápicos	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar causa infecciosa (<i>C. difficile</i>, <i>E. coli</i>, <i>Shigella</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Campilobacter</i>), colitis neutropénica (fiebre, neutropenia, dolor abdominal, diarrea acuosa sanginolenta) u otras causas • Exploración abdominal, grado de hidratación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Medidas generales: dieta y reposición hidroelectrolítica • Antibioterapia (ciprofloxacino) • tratamiento con Octreotida
Diarrea intensa en paciente oncológico en tratamiento con quimioterápicos	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar analítica completa, coprocultivo, sangre oculta, hemocultivos si hay fiebre, pruebas de imagen si es necesario 	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalización • Medidas generales: reposición hidroelectrolítica, medidas astringentes • Octreotida hasta control de los síntomas • Iniciar antibióticos iv (fluoroquinolonas) • Suspender QT hasta resolución de síntomas
Diarrea por RT en paciente oncológico	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar enteritis rádica 	<ul style="list-style-type: none"> • Loperamida

SITUACIONES CLÍNICAS

6.6.1 Paciente en tratamiento con laxantes, sin causas orgánicas de diarreas (ileostomía, tumores productores de diarreas -Zollinger-Ellison, vipomas, tumor pancreático, carcinoide-), y sin exposición previa a quimioterapia, antibióticos o radioterapia intestinal

- Descartar una diarrea de rebosamiento secundaria a estreñimiento grave o impactación fecal.
- Si se trata de una diarrea osmótica por rebosamiento, aplicar enema de limpieza y optimizar el tratamiento laxante (véase el capítulo 6.4).
- Si no se trata de una diarrea osmótica, suspender los laxantes durante 24-48 horas según la respuesta. Titular el tratamiento laxante de mantenimiento y actuar según la persistencia de la diarrea.

6.6.2 Paciente con diarreas persistentes no causadas por impactación fecal o efectos secundarios de los laxantes, sin causas orgánicas de diarreas (ileostomía, tumores productores de diarreas -Zollinger-Ellison, vipomas, tumor pancreático, carcinoide-), y sin exposición previa a quimioterapia, antibióticos o radioterapia intestinal

- Descartar efectos secundarios de otros fármacos como AINE, propranolol, neostigmina, piridostigmina, metoclopramida, cinitaprida, cisaprida, suplementos de potasio, teofilina, tiazidas.
- Descartar infección causante. Solicitar coprocultivo según la cuantía y extensión del cuadro diarreico (situación clínica 6.6.3).
- Pacientes sin tratamiento previo con opioides: ensayar loperamida (4 mg como dosis inicial seguida de 2-4 mg cada 4-6 horas hasta que transcurran 24 horas sin deposiciones), si la diarrea es intensa y/o no controlada (persistencia de 3 o más deposiciones líquidas de moderada

o gran cantidad al día, durante 72 horas pese al tratamiento previo) tras corrección de las causas anteriores.

- La codeína también se puede ensayar (30 mg/6-8 h; máximo 120 mg/día), pero la somnolencia que provoca puede limitar su uso.
- En pacientes previamente tratados con opioides, ensayar la octreotida 100-1.500 mg/24 h, hasta controlar la diarrea.

6.6.3 Paciente con exposición previa a antibióticos orales y/o parenterales con diarreas persistentes pese a descartarse impactación fecal o efectos secundarios de los laxantes, sin causas orgánicas de diarreas (ileostomía, tumores productores de diarreas -Zollinger-Ellison, vipomas, tumor pancreático, carcinoide-), y sin exposición previa a radioterapia intestinal

- Realizar cultivo de heces y determinación de la presencia del gen de la toxina B del *Clostridium difficile*:
 - Si el cultivo es positivo para *Clostridium difficile* o para el gen de la toxina B, administrar metronidazol vo o iv según la gravedad del cuadro (500 mg cada 8 horas). Considerar la necesidad de hidratación por vía iv.
 - Si el cultivo y el gen de la toxina B es negativo, tratar como paciente no expuesto a antibióticos, situación clínica 6.6.2.

6.6.4 Paciente afectado por un cáncer de páncreas con diarreas persistentes pese a descartarse impactación fecal o efectos secundarios de laxantes u otros fármacos, y sin exposición previa a quimioterapia, antibióticos o radioterapia intestinal

- Ensayar compuestos de enzimas pancreáticas, con dosis de lipasas de 25.000-50.000 UI.
- Si no hay respuesta, en pacientes sin tratamiento con opioides asociar loperamida hasta que transcurran 24 horas sin deposiciones.
- En situaciones refractarias (persistencia de 3 o más deposiciones líquidas de moderada a gran cantidad/día, durante 72 horas pese al tratamiento previo), o en pacientes en tratamiento con opioides, iniciar la administración de octreotida 300-1.500 mg/24 h, hasta lograr controlar la diarrea.

6.6.5 **Paciente con exposición previa a radioterapia intestinal con diarreas persistentes pese a descartarse impactación fecal o efectos secundarios de laxantes u otros fármacos**

- Administrar ácido acetilsalicílico 325 mg cada 4-6 horas hasta la ausencia de diarreas durante 48 horas.
- Administración de un enema rectal (100 mg de hidrocortisona en 60 mL de agua) intentando que llegue al nivel intestinal más alto posible, y que sea retenido por el paciente). Continuar con enemas diarios de sucralfato (administrar 3-4 sobres mediante cánula rectal).
- En situaciones en las que no hay respuesta a las intervenciones anteriores (persistencia de 2 o más deposiciones/día, líquidas de moderada a gran cantidad, durante 72 horas pese al tratamiento previo), iniciar la administración de octreotida 100-1.500 mg/24 h.

6.6.6 **Paciente con diarreas secundarias a resección ileal, con/sin ileostomía**

- Descartar diarreas secundarias a impactación fecal, laxantes u otros fármacos.
- Iniciar la administración de colestiramina (4-12 g tres veces al día). Si no hay respuesta en 48 horas:
 - Paciente sin tratamiento con opioides asociar loperamida hasta lograr controlar la diarrea. Usar loperamida como alternativa si no se tolera la colestiramina.
 - Paciente tratado con opioides: ensayar octreotida 100-1.500 mg/24 h.

6.6.7 **Paciente con diarreas secundarias a tumores intestinales/endocrinos (Zollinger-Ellison, vipoma, síndrome carcinoide)**

- Descartar diarreas secundarias a impactación fecal, laxantes u otros fármacos.
- Administrar octreotida, 300-1.500 mg/24 h.

6.6.8 Paciente con diarreas secundarias a tratamiento quimioterápico o inmunoterápico

Determinar el grado de la diarrea y establecer tratamiento según el grado de repercusión clínica. Suspender el tratamiento de quimioterapia o inmunoterapia:

- Grado 1: Tratamiento sintomático con líquidos, loperamida y evitar dieta basada en lactosa y alto contenido en fibra.
- Grado 2 de más de 3 días o empeoramiento o persistencia de grado 1 >14 días:
 - Considerar el uso de octreotida (300-1.500 mcg/24 h) y de antibióticoterapia si la diarrea es secundaria a quimioterapia.
 - Iniciar la administración de prednisona 0,5-1 mg/kg si la diarrea es secundaria a la inmunoterapia.
- Grado 3-4 o ausencia de mejoría de la situación anterior en 72 horas:
 - Metilprednisona 1-2 mg/kg y consulta al Servicio de Digestivo, así como realización de una colonoscopia y considerar otras pruebas diagnósticas.
 - En las situaciones clínicas de no mejoría de la diarrea secundaria a inmunoterapia, administrar infliximab 5 mg/kg (si no hay perforación / sepsis / TBC / hepatitis / insuficiencia cardíaca congestiva NYHA III/IV). Podría repetirse a las 2 semanas.

ANEXO 1. CLASIFICACIÓN DE LA INTENSIDAD DE LA DIARREA SEGÚN EL INSTITUTO AMERICANO DEL CÁNCER

Grado	Descripción clínica
1	Incremento de menos de 4 deposiciones al día respecto a la situación habitual
2	Incremento de menos de 4-6 deposiciones al día respecto a la situación habitual. Interfiere con las actividades habituales de la vida diaria. Requiere hospitalización
3	Incremento de 7 deposiciones/día, incontinencia fecal. Interfiere con actividades habituales de la vida diaria
4	Diarrreas intensas con alteraciones clínicas que ponen en riesgo la vida

ANEXO 2. FICHA FARMACOLÓGICA

Nombre	Propiedades farmacológicas	í	Efectos secundarios frecuentes	Interacciones	Precauciones
Loperamida	Opioide sintético que disminuye la motilidad y aumenta el tono del esfínter anal	Inicio: 4 mg seguido de 2 mg cada 4 horas o tras cada deposición (máximo 16 mg/día)	Cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas, flatulencia, dispepsia	Quinidina, ritonavir, gemfibrozilo, itraconazol, ketoconazol, desmopresina, saquinavir, hierba de San Juan y valeriana	Riesgo de íleo paralítico
Codeína	Agonista puro de los receptores opioides de tipo μ , aunque con menor afinidad que la morfina. Tiene acción antidiarreica por disminución del peristaltismo intestinal	30 mg/6-8 h. Dosis máxima 120 mg/día	Estreñimiento en tratamientos prolongados, náuseas y vómitos, sequedad de boca. Somnolencia, mareos, vértigo, confusión	Depresores del sistema nervioso central Bloqueantes neuromusculares: anticolinérgico, IMAO	Insuficiencia respiratoria: en pacientes con asma o enfisema insuficiencia hepática: Hipertrofia prostática Hipotiroidismo:
Octreotida	Análogo de la somatostatina que disminuye la secreción de hormonas, reduce la motilidad y las secreciones pancreáticas y promueve la absorción	100 μ g tres veces al día. Aumentar paulatinamente si no hay mejoría después de 24 horas, hasta 1.500 mcg/24 h	Diarrrea Dolor abdominal Náuseas Estreñimiento Flatulencia (gases) Dolor de cabeza Dolor local en el lugar de inyección	Ajustar dosis de betabloqueantes, antagonistas de los canales del calcio, insulina, antidiabéticos	Puede producir esteatorrea

Capítulo 6.7

ASCITIS

Miguel Angel Benítez-Rosario, Inmaculada Rosa González

INTRODUCCIÓN	313
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	318
SITUACIONES CLÍNICAS	319
6.7.1 Ascitis que no provoca síntomas o solo síntomas menores (pesadez abdominal leve, incremento de los edemas periféricos, ausencia de ortopnea y distensión abdominal no intensa)	319
6.7.2 Ascitis con hipertensión portal que provoca síntomas intensos (distensión abdominal importante, con pesadez-dolor, ortopnea de intensidad variable, con/sin náuseas, con/sin vómitos y aumento de los edemas periféricos, con/sin diuréticos)	319
6.7.3 Ascitis sin hipertensión portal que provoca síntomas intensos (distensión abdominal importante, con pesadez-dolor, con disnea en decúbito supino de intensidad variable, con/sin náuseas, con/sin vómitos)	320
6.7.4 Ascitis sin diagnóstico previo de HTP, pero con antecedentes sugestivos de ello (cirrosis hepática, hígado tumoral, metástasis hepáticas múltiples)	320
6.7.5 Paciente especialmente debilitado, con pronóstico estimado de baja probabilidad de supervivencia a la semana y ascitis con/sin hipertensión portal, que provoca síntomas intensos (pesadez-dolor abdominal, náuseas, disnea en decúbito)	321
6.7.6 Ascitis con/sin HTP, que recurre de forma temprana (más de 2 episodios de paracentesis en 15 días), o requiere paracentesis repetidas con dificultades técnicas para su realización, o existen dificultades de organización sociosanitaria para la realización de paracentesis periódicas en el hospital o en una unidad de cuidados paliativos, y con un pronóstico vital estimado superior a 6 semanas (PPI \leq 4 puntos y/o PaP Score A)	321
ANEXOS	323

INTRODUCCIÓN

Concepto

La ascitis es la existencia de líquido en la cavidad peritoneal. Es producto de una:¹⁻⁴ a) afectación hepática con hipertensión portal o afectación peritoneal; la cirrosis hepática, de diferentes orígenes, es la principal entidad clínica relacionada con la ascitis, seguida de la afectación metastásica hepática y el hepatocarcinoma; b) la carcinomatosis peritoneal es la causante de la ascitis presente en diferentes neoplasias, con mayor frecuencia en los cánceres de ovario, pancreáticos, biliares y gástricos; c) insuficiencia cardíaca. La ascitis en las personas con enfermedades avanzadas y terminales produce una importante alteración en su calidad de vida e indica peor pronóstico.^{2,3}

La clínica secundaria a la ascitis dependerá del volumen de llenado de la cavidad abdominal, de manera que puede no provocar síntomas o que estos sean de diversa intensidad. Los más frecuentes son náuseas, sensación de pesadez abdominal, dolor, saciedad precoz, reflujo, distensión abdominal, insomnio, dificultad para movilizarse, alteración de la imagen corporal y disnea en decúbito y de reposo.¹⁻⁴ En este protocolo se considerarán síntomas menores debidos a la ascitis: pesadez abdominal leve, aumento de los edemas periféricos, ausencia de ortopnea y distensión abdominal no intensa, y síntomas mayores: distensión abdominal importante, con pesadez-dolor, ortopnea de intensidad variable, con o sin náuseas, con o sin vómitos e incremento de los edemas periféricos.

Diagnóstico

El diagnóstico de la ascitis es clínico. Puede ser necesaria una ecografía abdominal para aclarar situaciones dudosas o determinar el punto de punción para la práctica de una paracentesis o para la colocación de tubos de drenaje.^{1,2}

Por lo que respecta al tratamiento del paciente con ascitis es preciso saber si existe hipertensión portal (HPT). Esta es un factor determinante para la aparición de complicaciones como el síndrome hepatorenal y la encefalopatía hepática derivadas de la toma de diuréticos, el síndrome de disfunción circulatoria tras paracentesis y la peritonitis bacteriana espontánea. En los pacientes con afectación hepática debería considerarse la existencia de HTP. Si no se conociera, sería deseable determinar el gradiente de albúmina (diferencia entre la albúmina plasmática y la del líquido ascítico (Alb S-LA), en una muestra extraída en el mismo momento; un valor mayor de 1,1 g/dL sería confirmatorio.^{1,2}

Tratamiento

La intervención terapéutica paliativa en la ascitis está dirigida al control de los síntomas, teniendo siempre en cuenta el riesgo/beneficio de los procedimientos y la fragilidad de los pacientes.

En los pacientes con HTP se contemplan los diuréticos, los vasoconstrictores (midodrine, terlipresin, aún en investigación), las derivaciones portosistémicas transyugulares y las paracentesis evacuadoras en las ascitis refractarias.^{1,2,5,6} El **tratamiento con diuréticos** tarda entre 10 y 28 días en surtir efecto y los diuréticos suelen ser mal tolerados a dosis elevadas. Por este motivo, los diuréticos deberían iniciarse para el tratamiento de la ascitis si el pronóstico vital estimado del paciente es superior a un mes (PaP Score A; PPI ≤ 4 pts), si sus cifras tensionales son las adecuadas y si el valor de creatinina sérica es $\leq 1,5$ mg/dL. El tratamiento se inicia con espironolactona, 50-100 mg/día, según la intensidad de los síntomas. Si la respuesta es insuficiente, se asocia furosemida, 40 mg. Las dosis de la asociación se incrementan, según la respuesta, cada 5-7 días, manteniendo una proporción de espironolactona:furosemida de 100:40 mg, hasta un máximo de 400:160 mg al día.^{1,2} La furosemida debe evitarse en monoterapia. El tratamiento debe suspenderse cuando es ineficaz o aparecen efectos secundarios (encefalopatía; creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL hiponatremia < 125 mEq/L; alteraciones del potasio con concentraciones plasmáticas < 3 mEq/L o > 5 mEq/L y/o hipotensión). Se considera no eficaz cuando persisten los edemas y/o la necesidad de practicar una o más paracentesis evacuadoras cada 15 días tras una semana de administrar una dosis máxima de diuréticos. Con ese criterio se obvia, dadas las características de los pacientes, utilizar la pérdida de peso y el grado de natriuresis para valorar la eficacia del tratamiento diurético. En estos pacientes se debe evitar la toma de AINE como grupo analgésico porque puede dar lugar a un empeoramiento de la función renal. Aunque la dieta hiposódica puede ayudar a obtener un adecuado control, la recomendación de su seguimiento por los pacientes de cuidados paliativos debe individualizarse de acuerdo con el pronóstico.

En general, los pacientes con ascitis secundaria a cirrosis hepática son remitidos a cuidados paliativos con diuréticos, o se les han suspendido por falta de respuesta. Procede retirarlos y no introducirlos si el paciente está en régimen de paracentesis por ascitis refractaria.

En el caso de la ascitis sin HTP, generalmente secundaria a carcinomatosis peritoneal, solo se contempla la paracentesis evacuadora, y los diuréticos no son efectivos.^{3,4}

Se practicará una **paracentesis evacuadora** si la ascitis es sintomática. La paracentesis con reposición de albúmina durante la extracción de líquido solo está indicada en pacientes con ascitis con HTP. Es controvertido el uso de la albúmina cuando la extracción es con volúmenes inferiores a 5 litros, pues el riesgo de disfunción circulatoria posparacentesis es bajo.⁶ En la ascitis secundaria a

neoplasias se está ensayando, principalmente en Japón,^{7,8} la transfusión durante la paracentesis de líquido ascítico concentrado libre de células. Los resultados obtenidos reflejan un adecuado alivio de los síntomas según la percepción de los pacientes, y un posible aumento del tiempo libre de ascitis determinado por la necesidad de practicar una paracentesis, que puede llegar a 21 días. Este tratamiento se instaura como alternativa a la administración de albúmina, conducta no habitual en las ascitis neoplásicas si no hay hipertensión portal. Se necesita más información para decidir si es un procedimiento a generalizar en el contexto de los cuidados paliativos.⁹

En general, a partir de la extracción de 2 litros de líquido ascítico se obtiene una mejoría de los síntomas. No existen datos que precisen el nivel óptimo de volumen y velocidad de drenado. Un procedimiento equilibrado en la relación riesgo-beneficio, en pacientes sin factores de riesgo de complicaciones cardiovasculares agudas, es la obtención de 5-7 litros a lo largo de 3-4 horas si no se produce hipotensión. En pacientes con factores de riesgo de complicaciones cardiovasculares agudas (presión arterial sistólica <100 mmHg, frecuencia cardíaca >100 latidos/min, deshidratación, filtrado glomerular < 30 mL/min, antecedentes de complicaciones en procedimientos previos)⁵ deben realizarse extracciones lentas, de no más de 1 litro por hora.

Debe considerarse **el uso de catéteres intraabdominales permanentes**^{3,4,10-16} en pacientes con ascitis de origen neoplásico con un pronóstico vital estimado superior a 1 mes, si la ascitis recidiva precozmente pese al tratamiento con diuréticos y/o las extracciones del líquido son dificultosas y/o existen dificultades de traslado de los pacientes a los puntos de extracción. Se recomienda el catéter tunelizado, no el de inserción directa, por el menor número de complicaciones que aparecen. En los pacientes sin neoplasias con cirrosis hepática y ascitis refractaria en el contexto de los cuidados paliativos, el uso de los catéteres abdominales permanentes para el drenaje de la ascitis no está contraindicado. No obstante, la decisión debe ser individualizada, ya que el riesgo de complicaciones es mayor que en los pacientes con neoplasias, en lo que puede influir un mayor tiempo de supervivencia.^{11,12,14-16} La complicación más temida a largo plazo en las personas portadoras de catéteres intraabdominales de paracentesis es el desarrollo de peritonitis bacteriana y, en segundo lugar, las infecciones en las zonas de inserción. No se dispone de muchos datos al respecto¹⁷ y no existe consenso sobre el uso de antibióticos profilácticos para evitar las peritonitis bacterianas.¹⁶

El catéter intraabdominal permanente permite que el paciente, ayudado por sus familiares, realice las extracciones en el domicilio. No obstante, no se dispone de datos sobre la cantidad óptima de extracción y la frecuencia con este sistema. Nosotros consideramos que drenajes de 1-2 litros/día, cuando el paciente está sintomático, es una pauta adecuada. En estos casos no se precisa la reposición de albúmina.⁶

Referencias bibliográficas

1. Runyon BA. Evaluation of adults with ascites. UpToDate. Marz 2022.
2. Faisal MS, Singh T, Amin H, Esfeh JM. A guide to diagnosing and managing ascites in cirrhosis. *J Fam Pract.* 2021;70:174-181.
3. Hodge C, Badgwell BD. Palliation of malignant ascites. *J Surg Oncol.* 2019;120:67-73.
4. Stukan M. Drainage of malignant ascites: patient selection and perspectives. *Cancer Manag Res.* 2017;9:115-130.
5. Piano S, Tonon M, Angeli P. Management of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int.* 2018;12(Suppl 1):122-134.
6. Runyon BA. Ascites in adults with cirrhosis: Diuretic-resistant ascites. UpToDate. Marz 2022.
7. Hanada R, Yokomichi N, Kato C, Miki K, Oyama S, Morita T, et al. Efficacy and safety of reinfusion of concentrated ascitic fluid for malignant ascites: a concept-proof study. *Support Care Cancer.* 2018;26:1489-1497.
8. Chen H, Ishihara M, Horita N, Tanzawa S, Kazahari H, Ochiai R, et al. Effectiveness of Cell-Free and Concentrated Ascites Reinfusion Therapy in the Treatment of Malignancy-Related Ascites: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 29;13(19):4873. doi: 10.3390/cancers13194873.
9. Yokomichi N, Imai K, Sakamoto M, Horiki M, Yamauchi T, Miwa S, et al. Feasibility of a fast-track randomized controlled trial of cell-free and concentrated ascites reinfusion therapy for patients with refractory malignant ascites. *BMC Cancer.* 2022 Feb 28;22(1):218. doi: 10.1186/s12885-022-09336-3.
10. Maleux G, Indestege I, Laenen A, Verslype C, Vergote I, Prenen H. Tenckhoff tunneled peritoneal catheter placement in the palliative treatment of malignant ascites: technical results and overall clinical outcome. *Radiol Oncol.* 2016;50:197-203.
11. Knight JA, Thompson SM, Fleming CJ, Bendel EC, Neisen MJ, Neidert NB, et al. Safety and effectiveness of palliative tunneled peritoneal drainage catheters in the management of refractory malignant and nonmalignant ascites. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41:753-61.
12. Macken L, Joshi D, Messenger J, Austin M, Tibble J, Mason L, et al. Palliative long-term abdominal drains in refractory ascites due to end-stage liver disease: a case series. *Palliat Med.* 2017;31:671.
13. Solbach P, Höner Zu Siederdisen C, Taubert R, Ziegert S, Port K, Schneider A, et al. Home-Based drainage of refractory ascites by a permanent tunneled peritoneal catheter can safely replace large-volume paracentesis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:539-46.
14. Caldwell J, Edriss H, Nugent K. Chronic peritoneal indwelling catheters for the management of malignant and nonmalignant ascites. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018;31:297-302.

15. Macken L, Bremner S, Gage H, Touray M, Williams P, Crook D, et al. Randomised clinical trial: palliative long-term abdominal drains vs large-volume paracentesis in refractory ascites due to cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:107–22.
16. Macken L, Corrigan M, Prentice W, Finlay F, McDonagh J, Rajoriya N, et al; British Association for the Study of the Liver/British Society of Gastroenterology (BASL/BSG) End of Life Special Interest Group. Palliative long-term abdominal drains for the management of refractory ascites due to cirrhosis: a consensus document. *Frontline Gastroenterol.* 2022;13(e1):e116-e125.
17. Stukan M. Malignant ascites drainage with indwelling abdominal catheters: can we predict and prevent infection complication? *Ann Palliat Med.* 2020;9:136-140.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
Ascitis de inicio que no provoca síntomas o solo síntomas menores	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de hipertensión portal (HTP) + PPI≤6 puntos, PAP Score A/B • Presencia de HTP + PPI>6 puntos/PAP Score C • Ausencia de HTP 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar/reforzar tratamiento diurético y reevaluar su eficacia • No iniciar tratamiento diurético
Ascitis con HTP con síntomas intensos	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de HTP 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento diurético si procede • Paracentesis evacuadora 5-7 litros con reposición con albumina
Ascitis sin HTP con síntomas intensos		<ul style="list-style-type: none"> • No tratamiento diurético • Paracentesis evacuadora, 5-7 litros, sin reposición de albúmina
Ascitis con síntomas intensos con antecedente de afectación hepática sin diagnóstico confirmado de HTP		<ul style="list-style-type: none"> • Determinar el gradiente de albumina • Paracentesis evacuadora, reposición con albúmina en primera paracentesis, hasta disponer de datos
Ascitis con síntomas intensos con / sin / no confirmado HTP con pronóstico menor de 1 semana		<ul style="list-style-type: none"> • Suspender el tratamiento diurético • Paracentesis evacuadora: 2-3 litros a razón de 1 L/h sin reposición de albumina • Repetir 24-48 horas según clínica y pronóstico • Control de los síntomas (véase el capítulo correspondiente)
Ascitis recurrente con/sin HTP	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad de un cuidador capaz de manipular el catéter • Condiciones higiénicas de habitabilidad en el domicilio 	<ul style="list-style-type: none"> • Propuesta de tubo de drenaje • Drenaje en el domicilio: 2 litros al día cada 2-3 días. Sin reposición de albumina

SITUACIONES CLÍNICAS

6.7.1 Ascitis que no provoca síntomas o solo síntomas menores (pesadez abdominal leve, incremento de los edemas periféricos, ausencia de ortopnea y distensión abdominal no intensa)

- Si existe HTP, considerar las siguientes actuaciones de acuerdo con el pronóstico vital estimado:
 - Superior a 1 mes (PPI ≤ 6 puntos y/o PaP Score A):
 - Iniciar, u optimizar, el tratamiento diurético (para evitar un aumento del volumen de la ascitis), si no hay alteraciones iónicas o de la función renal. Espirinolactona, 100 mg/24 h. Realizar controles periódicos de iones plasmáticos y de la función renal. Incrementar cada 5-7 días la dosis de diuréticos manteniendo una relación de 100:40 de espirinolactona:furosemida, hasta un máximo de 400 mg/día de espirinolactona + 160 mg/día de furosemida.
 - Evitar el uso de AINE para el control de otros síntomas.
 - En pacientes con cirrosis hepática y ascitis no neoplásica refractaria a los diuréticos puede prescindirse de estos.
 - Inferior a 1 mes (PPI ≥ 6 puntos y/o PaP Score C):
 - No instaurar tratamiento diurético. Evitar el uso de AINE para el control de otros síntomas.
- Si la ascitis no es por HTP, no precisa tratamiento diurético. Realizar paracentesis cuando sea sintomática.

6.7.2 Ascitis con hipertensión portal que provoca síntomas intensos (distensión abdominal importante, con pesadez-dolor, ortopnea de intensidad variable, con/sin náuseas, con/sin vómitos y aumento de los edemas periféricos, con/sin diuréticos)

- Suspender el tratamiento diurético previo. Evitar el uso de AINE para el control de otros síntomas.
- Realizar paracentesis evacuadora: extracción de 5-8 litros de líquido ascítico:
 - A un ritmo de 1 L/h si el paciente presenta presión arterial sistólica < 100 mmHg, frecuencia cardiaca > 100 latidos/min, deshidratación, deterioro renal intenso (filtrado glomerular < 30 mL/min).

- En 2-3 horas, si no se dan las situaciones clínicas descritas de hipotensión. Monitorizar la presión arterial y disminuir la velocidad de extracción si cae por debajo de 120 mmHg.
- Administrar albúmina si la extracción estimada de líquido ascítico va a ser igual o superior a 5 litros: 80-100 g iv de albúmina (1 vial al 20%), por cada 1,5 litros de extracción. Realizar la administración durante la extracción del líquido.
- Si persisten los síntomas o la distensión abdominal, valorar, según la situación clínica, realizar una nueva extracción a partir de las 6-8 horas de haber finalizado la primera.
- Realizar una nueva paracentesis si hay recurrencia de la distensión abdominal intensa y sintomática. Si la recurrencia se produce en menos de 10 días, realizar varias evacuaciones de 5-8 litros en 24-48 horas, espaciando cada extracción al menos 6 horas, hasta obtener el máximo vaciado posible.

6.7.3 **Ascitis sin hipertensión portal que provoca síntomas intensos (distensión abdominal importante, con pesadez-dolor, con disnea en decúbito supino de intensidad variable, con/sin náuseas, con/sin vómitos)**

- Evitar el tratamiento diurético, porque es ineficaz. Evitar el uso de AINE para el control de otros síntomas.
- Realizar una paracentesis evacuadora sin reposición de albúmina. Extracción de 5-9 litros de líquido ascítico:
 - A un ritmo de 1 L/h si el paciente presenta presión arterial sistólica <100 mmHg, frecuencia cardíaca >100 latidos/min, deshidratación, deterioro renal intenso (filtrado glomerular <30 mL/min). Iniciar la administración iv de suero fisiológico a un ritmo de 1.500 cc/24 h. Ajustar el ritmo de hidratación para mantener la presión arterial.
 - En 2-3 horas, si no se dan las situaciones clínicas descritas de hipotensión. No se necesita reposición hídrica.
- Continuar según las indicaciones de la situación clínica 6.7.2.

6.7.4 **Ascitis sin diagnóstico previo de HTP, pero con antecedentes sugestivos de ello (cirrosis hepática, hígado tumoral, metástasis hepáticas múltiples)**

Considerar las medidas que se exponen a continuación:

- **Ascitis moderada que no precisa extracción.** Realizar paracentesis diagnóstica para calcular el gradiente de albúmina entre líquido ascítico y plasma.

- **Ascitis intensa que precisa drenaje.** Realizar paracentesis evacuadora como si el paciente presentara HTP (véase situación clínica 6.7.2), y realizar el estudio del gradiente de albúmina entre el líquido ascítico y el plasma.

6.7.5 **Paciente especialmente debilitado, con pronóstico estimado de baja probabilidad de supervivencia a la semana y ascitis con/sin hipertensión portal, que provoca síntomas intensos (pesadez-dolor abdominal, náuseas, disnea en decúbito)**

- Paracentesis de 2-3 litros, a una velocidad de 1 litro por hora, sin reposición de albúmina ni de otros expansores del plasma.
- Repetición de la paracentesis en 24-48 horas según la intensidad de los síntomas y la situación clínica del paciente.
- Tratamiento sintomático: a) opiáceos para la disnea y/o las molestias abdominales (véase capítulos 4.3 y 5.2); b) antiéméticos si hay náuseas, dipepsia, regurgitaciones o vómitos.
- Suspender el tratamiento con diuréticos si se estuviera realizando.

6.7.6 **Ascitis con/sin HTP, que recurre de forma temprana (más de 2 episodios de paracentesis en 15 días), o requiere paracentesis repetidas con dificultades técnicas para su realización, o existen dificultades de organización sociosanitaria para la realización de paracentesis periódicas en el hospital o en una unidad de cuidados paliativos, y con un pronóstico vital estimado superior a 6 semanas (PPI \leq 4 puntos y/o PaP Score A)**

- Colocar un catéter abdominal, tunelizado subcutáneamente, permanente para drenaje de la ascitis en el domicilio o en la unidad de cuidados paliativos.
- Realizar drenajes periódicos de 1-2 litros en 2-3 horas cuando el paciente tenga sensación de distensión abdominal.
- Ajustar la frecuencia de las extracciones para evitar una distensión abdominal intensa, explorando la posibilidad de que las realice el propio paciente y/o la familia en el domicilio.

- No se precisa reposición de albúmina durante los drenajes.
- Suspender el tratamiento diurético.
- Supervisión clínica para detectar de forma temprana infecciones en la zona de inserción o peritonitis bacteriana secundaria. No se dispone de datos sobre la eficacia de la profilaxis antibiótica y no existe consenso respecto a su instauración.

ANEXO. NOTAS FARMACOLÓGICAS

Espironolactona

Tiene un inicio de acción gradual y un efecto máximo a los 3 días.

- **Inicio del tratamiento:** 50-100 mg/día según la intensidad de los síntomas.
- **Dosis máxima:** 400 mg/día.
- **Principales efectos secundarios:** hipercaliemia, anorexia, náusea/vómitos, diarrea, gastritis, dolor abdominal, hemorragias y ulceraciones gástricas, cefaleas, mareos, confusión mental y ataxia.
- **Contraindicaciones:** hipercaliemia (potasio sérico $\geq 5,5$ mEq/L). Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal, o en tratamiento con otros agentes ahorradores de potasio (IECA o ARA II), o en pacientes que reciban suplementos de potasio realizando determinaciones frecuentes de las concentraciones de este electrólito.

Furosemina

La diuresis se inicia a los 30-60 minutos después de la administración oral y a los 5 minutos después de la administración por vía intravenosa.

- **Dosis inicial:** 40 mg una vez al día por la mañana en combinación con la espironolactona. Aumentar en 40 mg/día, cada 5-7 días, si se precisa.
- **Dosis máxima:** 160 mg/día.
- **Efectos secundarios:** deshidratación, desequilibrio electrolítico, intolerancia a la glucosa con hiperglucemia y glucosuria, vértigo, cefaleas, visión borrosa, xantopsia y parestesias.
- **Contraindicaciones:** desequilibrio electrolítico importante (hiponatremia, hipocalcemia, hipocaliemia, hipocloremia e hipomagnesemia). Se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, y en estos casos hay que reducir las dosis. Se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas.

Albúmina

Usar en caso de hipertensión portal. Coloide natural que estabiliza el volumen hemático circulante. Uso intravenoso directo o diluida en solución isotónica (suero glucosado al 5% o suero fisiológico).

No se han descrito interacciones con otros fármacos.

- **Efectos secundarios:** rubefacción, shock, náuseas, urticaria, fiebre. Debe usarse con precaución en presencia de insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión arterial, varices esofágicas, edema pulmonar, diátesis hemorrágica, anemia grave, anuria renal o posrenal. Deben tenerse en cuenta los datos de sobrecarga de volumen, cefalea, disnea y congestión yugular, elevación de la presión arterial y edema pulmonar; en estos casos habrá que interrumpir la técnica. La semivida de la albúmina es de unos 19 días. Presentaciones de 50 mL (contiene al menos 9,6 g) y 100 mL (contiene al menos 19,6 g de albúmina).
-

7

**SÍNTOMAS
NEUROLÓGICOS**

Capítulo 7.1

DELIRIUM

Miguel Angel Benítez-Rosario, Alberto Alonso Babarro

INTRODUCCIÓN	329
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	337
SITUACIONES CLÍNICAS	338
7.1.0 Paciente en el que se diagnostica un delirium. Conducta general	338
7.1.1 Paciente con delirium. Cuidados generales	339
7.1.2 Tratamiento del primer episodio de inquietud-agitación	340
7.1.3 Control de la agitación basal en paciente con delirium hiperactivo, o con riesgo de agitación	341
7.1.4 Paciente con delirium con inquietud/agitación de difícil control con haloperidol	342
7.1.5 Paciente con delirium con inquietud/agitación de difícil control con fenotiazinas	342
7.1.6 Delirium hiperactivo, o con riesgo de agitación con contraindicación para el uso de neurolépticos típicos	343
7.1.7 Delirium con una situación de hipoactividad	344
ANEXOS	345

Capítulo 7.1

INTRODUCCIÓN

Concepto

El delirium es una complicación frecuente de las enfermedades en fase terminal. Es producto de una alteración aguda del sistema nervioso central que afecta a la cognición del paciente. El delirium comprende una alteración de la atención y de las funciones intelectuales, con un estado de hiper o hipoalerta, en el que pueden estar presentes síntomas psicóticos como delusiones y/o alucinaciones, alteraciones conductuales con agitación y agresividad y alteración del ciclo vigilia-sueño.¹⁻⁵ Su comienzo es agudo, en pocos días u horas, y su intensidad fluctúa a lo largo de los días.¹⁻⁵

La frecuencia de su aparición, en pacientes seguidos en cuidados paliativos, varía entre un 15 y un 80%.⁶ Es más frecuente en estadios avanzados de la enfermedad, y puede afectar aproximadamente hasta a un 80% de los pacientes en la situación de últimos días.⁶ Su frecuencia es similar entre pacientes hospitalizados y seguidos en el domicilio.^{6,7}

Los factores precipitantes de su aparición son la hipoxia, la deshidratación, la fragilidad expresada como baja capacidad física (ECOG 4, Índice de Karnofsky y Palliative Performance Score bajos), la caquexia, la carga anti-colinérgica por fármacos y la exposición a opioides entre otros.⁷⁻⁹ Muchos de ellos no son reversibles.

El delirium afecta de forma negativa, independientemente de la edad, a la supervivencia del paciente, incrementa la aparición de otras complicaciones y alarga el tiempo de estancia en el hospital.^{10,11} Es una complicación que modifica la expresión de los síntomas por los pacientes¹² y que afecta negativamente a los familiares, cuidadores y profesionales. Estos expresan tristeza y dificultades para entender la situación del cuidado e instaurar los tratamientos.^{13,14}

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos son los que constituyen su definición: comienzo agudo y evolución fluctuante, alteración de la atención y de otras funciones intelectuales, y puede asociar alteraciones de la conducta (hiper/hipoactividad, inquietud, agitación), síntomas emocionales (ansiedad, miedo, tristeza, labilidad emocional, apatía), síntomas psicóticos e inversión del ciclo vigilia-sueño (insomnio con tranquilidad y somnolencia diurna, pesadillas).¹⁻⁴ Las características de su comienzo agudo y la alteración de la atención diferencian el delirium de la demencia.¹⁻²

Esta última se instaura de forma lenta y solo aparece trastorno de la atención en estadios avanzados.

El delirium subclínico es aquella situación en la que pueden estar presentes conductas aberrantes leves y/o dificultades en la conversación y/o concentración, y/o alteraciones emocionales como ansiedad, irritabilidad, labilidad emocional, tristeza, insomnio y pesadillas sin alteración de los resultados en los tests de evaluación de la atención y la cognición. Por otro lado, las alteraciones emocionales intensas y/o el insomnio pueden aparecer como pródromos del delirium días antes de que se manifieste el cuadro florido y de que se objetive en la exploración cognitiva.

El diagnóstico se establece basándose en la presencia de:¹⁻⁴

- Una historia compatible, en la que la familia reconoce la existencia de despistes, alucinaciones, alteraciones del comportamiento, conversaciones incongruentes, inversión del ciclo vigilia-sueño, que han aparecido de forma aguda (días de evolución) y cuya intensidad fluctúa a lo largo del día y de los días. Esta información puede recogerse de forma sistemática utilizando el Confusion Assesment Method (CAM),¹⁵ instrumento diagnóstico de uso habitual, del que también existe una versión familiar y que está validado en castellano.¹⁶
- Un trastorno de atención, que puede ser evidenciado mediante el test de los días o dígitos inversos, el test de las “A” entre otros.
- Un deterioro cognitivo objetivado por un rendimiento inferior al normal en los tests cognitivos (como el Mini-Mental Test, test del reloj, el Short Portable Mental Status Questionnaire, el MoCA, entre otros).

Los instrumentos específicos que ayudan a confirmar el diagnóstico son, entre otros, el CAM, el 4 A’s test (se utiliza también para la detección rápida del delirium), el Delirium Rate Scale (DRS) y el Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS).^{1,2,15} Todos tienen versiones en español; el último ha sido validado específicamente en pacientes de unidades españolas de cuidados paliativos.^{17,18}

El delirium es un síndrome clínico infradiagnosticado, lo que junto a su elevada frecuencia, pudiera justificar su cribado sistemático en todas las personas con enfermedades avanzadas. Para ello, se ha utilizado el CAM, el 4 A’s test, el Nursing Delirium Screening y la pregunta simple (¿considera que el paciente está más confundido últimamente?) entre otros.^{1,2,5,15,19} Ninguno de los instrumentos disponibles reúne todas las características ideales para el cribado o detección temprana del delirium.¹⁹ Tampoco se dispone de información de calidad respecto a cuál es la mejor estrategia a aplicar para que en las unidades de cuidados paliativos, hospitalarias y domiciliarias se realice la detección temprana del delirium.¹⁹

Independientemente de que se contemple la detección sistemática del delirium, su existencia debería descartarse en situaciones clínicas en las que los síntomas,

o sus respuestas al tratamiento, no son congruentes, como en: a) dolor con descompensación aguda intensa en un paciente con un dolor previo estable, b) necesidad de escaladas rápidas de las dosis de opioides por dolor no controlado, c) ansiedad, depresión, insomnio o cambios en la personalidad o conducta intensos sin antecedentes previos, d) predominio de las quejas de dolor o ansiedad nocturnos. El Nursing Delirium Screening puede ser de utilidad en las unidades hospitalarias de cuidados paliativos, en las que cada equipo de enfermería informa sobre el comportamiento del paciente en cada jornada de trabajo asistencial, a fin de monitorizar el comienzo del delirium.

En relación al comportamiento del paciente, el delirium se clasifica en hiperactivo, hipoactivo, mixto o delirium sin alteración motora.^{20,21} El paciente con delirium mixto o hiperactivo presenta síntomas más intensos.^{21,22} Un estudio prospectivo internacional, realizado en unidades de cuidados paliativos, geriatría y psiquiatría, encontró que el delirium: a) hipoactivo, suele ser más frecuente en las infecciones sistémicas, los tumores cerebrales y las enfermedades cerebrovasculares; b) mixto, es más frecuente en las intoxicaciones por drogas y en las alteraciones metabólicas, c) hiperactivo, es más frecuente en el síndrome de abstinencia y en presencia de enfermedades sistémicas.²²

No hay unanimidad respecto a cómo medir la intensidad del delirium ni los efectos beneficiosos de las actuaciones terapéuticas.^{23,24} En los estudios realizados, la gravedad del delirium y el efecto de la intervención terapéutica suelen describirse en relación con las puntuaciones del DRS, el MDAS, el Nursing Delirium Screening y el Richmond Agitation Sedation Scale (RASS, escala de agitación y sedación de Richmond). La incidencia, duración del delirium y la necesidad de utilizar antipsicóticos también se han considerado criterios para evaluar la eficacia de las intervenciones.²²

Prevención

Los datos disponibles sobre la eficacia de medidas preventivas del delirium proceden fundamentalmente de estudios realizados en geriatría o en unidades de vigilancia intensiva. Estos revelan que ni los antipsicóticos ni otras intervenciones farmacológicas tienen un efecto positivo en cuanto a la prevención del delirium.^{1,5,25,26} Recientemente se ha suscitado interés acerca de la utilidad de la melatonina como intervención preventiva, pero los resultados obtenidos en los estudios tampoco muestran que haya un efecto beneficioso claro.^{27,28}

Conducta terapéutica

El delirium es una complicación neuropsiquiátrica de origen orgánico y potencialmente reversible. Entre las causas modificables destacan la neurotoxicidad por fármacos (opioides, psicofármacos o cualquier fármaco con actividad anticolinérgica), las complicaciones metabólicas (fundamentalmente la hipercalcemia), las infecciosas y las lesiones neoplásicas cerebrales.^{1,2,5,29} En estadios avanzados de la enfermedad, el delirium es con elevada frecuencia de origen multifactorial, o no se encuentra una causa específica sobre la que intervenir.¹ En estos casos, el

cuadro es una expresión de la toxicidad global de la enfermedad en fase terminal, y con frecuencia su comienzo es como un delirium irreversible de fase agónica o situación de últimos días de la vida.

El objetivo del tratamiento es revertir el cuadro, cuando sea factible, y atenuar la intensidad de los síntomas que causan sufrimiento, y, dentro de estos, especialmente los síntomas psicóticos y las alteraciones conductuales.^{1,2,29}

Respecto al intento de revertir el cuadro, se contempla, cuando procede, el cambio de opioide, la supresión de psicofármacos, la hidratación, la corrección de los trastornos metabólicos y el tratamiento de las infecciones.^{1,2,5,29} En cuanto a los cuadros de delirium asociados a las neumonías la probabilidad de reversión es baja, a diferencia de lo que acontece con el delirium producido por otros cuadros infecciosos.³⁰

Las intervenciones no farmacológicas van dirigidas a disminuir el riesgo de delirium y mejorar su evolución. La mayoría de las actividades que se recomiendan proceden de la intervención multicomponente HELP desarrollada por Inouye y col.³¹ Esta intervención consiguió disminuir de forma significativa la incidencia y la duración de los episodios de delirium en las personas ancianas en las que se llevaba a cabo la intervención. Esta contempla, entre otros, la reorientación continua del paciente, la movilización frecuente, el mantener los dispositivos de ayuda para la visión y la audición, y la adecuación de la luz ambiente al momento del día. Esta intervención no ha sido adecuadamente evaluada en el contexto de los cuidados paliativos, y los escasos resultados disponibles, de baja calidad, no muestran un efecto positivo.³² No obstante, la intervención no farmacológica multicomponente está recomendada como el tratamiento de primera línea en las unidades de cuidados paliativos para los casos de delirium de intensidad baja-moderada.^{1,2,5,29,32,33}

El tratamiento farmacológico de los síntomas del delirium se recomienda cuando son intensos, y está dirigido a disminuir la frecuencia e intensidad de los trastornos conductuales.^{1,5,29} No se ha demostrado que algún tratamiento farmacológico sea beneficioso en el delirium hipoactivo.³⁴

El tratamiento de las crisis de agitación con frecuencia conlleva que el paciente presente un descenso secundario del grado de vigilia. Ello suele ser bien acogido por la familia y por las enfermeras que lo atienden, aunque las familias suelen preferir un grado menor de sedación.³⁵ Así, se recomienda encontrar un equilibrio adecuado entre el control de la agitación, el grado de sedación y el mantenimiento de la comunicación, teniendo en cuenta la opinión de la familia.³⁶

El tratamiento farmacológico del delirium mixto e hiperactivo radica en el uso de los neurolépticos, asociados a benzodicepinas, como medicación de rescate para el control de la agitación.^{1,2,5,29,32,37} El tratamiento del delirium con benzodicepinas exclusivamente no se recomienda, excepto en el delirium de la situación de últimos días.^{1,5,33,37}

No se ha demostrado que los neurolepticos mejoren la evolución del cuadro de delirium.^{32,38} Su potencial utilidad en cuanto a reducir la agitación justifica su uso, aun cuando son fármacos con efectos secundarios frecuentes, incluido un posible riesgo de incrementar la mortalidad.^{1,2,5,32,39-43}

El haloperidol es el neuroleptico recomendado clásicamente como fármaco de primera línea, dado su alto poder antipsicótico y bajo efecto sedante.²⁹ No existen datos, sin embargo, que muestren que un neuroleptico sea mejor que otro.^{32,40,42} Este protocolo contempla dos opciones terapéuticas como equivalentes de primera línea: el haloperidol y las fenotiacinas (levomepromacina y clorpromacina). Ha de considerarse, no obstante, que el tratamiento con haloperidol con frecuencia altera el segmento QT, con riesgo de arritmias cardíacas graves, y que potencia el riesgo de ese efecto por otros fármacos. Su uso en el tratamiento del delirium se ha relacionado, además, con un incremento de la mortalidad.⁴³ El protocolo contempla, a su vez, que el paciente reciba dosis extras de neurolepticos o midazolam, si se precisara y según la intensidad del trastorno conductual, expresado según la escala de Agitación-Sedación de Richmon (RASS).^{41,44} El uso de dosis extras, especialmente en el caso de las fenotiacinas, se justifica basándose en que la acumulación del fármaco puede incrementar su eficacia.

Los neurolepticos atípicos también son una alternativa, aunque no se ha demostrado que tengan una eficacia mayor.^{1,33}

Referencias bibliográficas

1. Bush SH, Lawlor PG, Ryan K, Centeno C, Lucchesi M, Kanji S, et al; ESMO Guidelines Committee. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv143-iv165.
2. Bramati P, Bruera E. Delirium in Palliative Care. *Cancers (Basel).* 2021 Nov 23;13(23):5893. doi: 10.3390/cancers13235893.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
4. World Health Organisation. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines, 1992. <http://www.who.int/classifications/icd/en/bluebook.pdf>. Acceso Diciembre 2020.
5. Matsuda Y, Tanimukai H, Inoue S, Inada S, Sugano K, Hasuo H, et al. JPOS/JASCC clinical guidelines for delirium in adult cancer patients: a summary of recommendation statements. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(5):586-593.
6. Watt CL, Momoli F, Ansari MT, Sikora L, Bush SH, Hosie A, et al. The incidence and prevalence of delirium across palliative care settings: A systematic review. *Palliat Med.* 2019;33(8):865-877.
7. Hamano J, Mori M, Ozawa T, Sasaki J, Kawahara M, Nakamura A, et al. Comparison of the prevalence and associated factors of hyperactive delirium in advanced cancer patients between inpatient palliative care and palliative home care. *Cancer Med.* 2021;10(3):1166-1179.

8. Guo D, Lin T, Deng C, Zheng Y, Gao L, Yue J. Risk Factors for Delirium in the Palliative Care Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2021 Oct 21;12:772387. doi: 10.3389/fpsy.2021.772387.
9. Corli O, Santucci C, Uggeri S, Bosetti C, Cattaneo M, Ermolli D, et al. Factors for Timely Identification of Possible Occurrence of Delirium in Palliative Care: A Prospective Observational Study. *Adv Ther*. 2021;38(8):4289-4303.
10. Seiler A, Blum D, Deuel JW, Hertler C, Schettle M, Zipser CM, et al. Delirium is associated with an increased morbidity and in-hospital mortality in cancer patients: Results from a prospective cohort study. *Palliat Support Care*. 2021;19(3):294-303.
11. Seiler A, Blum D, Hertler C, Schettle M, Zipser CM, Bode L, et al. Death in delirious palliative-care patients occurs irrespective of age: A prospective, observational cohort study of 229 delirious palliative-care patients. *Palliat Support Care*. 2021;19(3):274-282.
12. de la Cruz M, Yennu S, Liu D, Wu J, Reddy A, Bruera E. Increased Symptom Expression among Patients with Delirium Admitted to an Acute Palliative Care Unit. *J Palliat Med*. 2017;20(6):638-641.
13. Finucane AM, Lugton J, Kennedy C, Spiller JA. The experiences of caregivers of patients with delirium, and their role in its management in palliative care settings: an integrative literature review. *Psychooncology*. 2017;26(3):291-300.
14. Featherstone I, Hosie A, Siddiqi N, Grassau P, Bush SH, Taylor J, et al. The experience of delirium in palliative care settings for patients, family, clinicians and volunteers: A qualitative systematic review and thematic synthesis. *Palliat Med*. 2021;35(6):988-1004.
15. Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK. Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. 2017;318(12):1161-1174.
16. González M, de Pablo J, Fuente E, Valdés M, Peri JM, Nomdedeu M, et al. Instrument for detection of delirium in general hospitals: adaptation of the confusion assessment method. *Psychosomatics*. 2004;45(5):426-31.
17. Noguera A, Carvajal A, Alonso-Babarro A, Chisholm G, Bruera E, Centeno C. First Spanish version of the Memorial Delirium Assessment Scale: psychometric properties, responsiveness, and factor loadings. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(1):189-97.
18. Barahona E, Pinhao R, Galindo V, Noguera A. The Diagnostic Sensitivity of the Memorial Delirium Assessment Scale-Spanish Version. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(3):968-972.
19. Watt CL, Scott M, Webber C, Sikora L, Bush SH, Kabir M, et al. Delirium screening tools validated in the context of palliative care: A systematic review. *Palliat Med*. 2021;35(4):683-696.
20. Leonard MM, Agar M, Spiller JA, Davis B, Mohamad MM, Meagher DJ, et al. Delirium diagnostic and classification challenges in palliative care: subsyndromal delirium, comorbid delirium-dementia, and psychomotor subtypes. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(2):199-214.
21. Leonard M, Donnelly S, Conroy M, Trzepacz P, Meagher DJ. Phenomenological and neuropsychological profile across motor variants of delirium in a palliative-care unit. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011;23(2):180-8.
22. Glynn K, McKenna F, Lally K, O'Donnell M, Grover S, Chakrabarti S, et al. How do delirium motor subtypes differ in phenomenology and contributory aetiology? A cross-sectional, multisite study of liaison psychiatry and palliative care patients. *BMJ Open*. 2021;11(4):e041214. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041214.

23. Rose L, Agar M, Burry L, Campbell N, Clarke M, Lee J, et al. Development of Core Outcome Sets for Effectiveness Trials of Interventions to Prevent and/or Treat Delirium (Del-COrS) Group. Reporting of Outcomes and Outcome Measures in Studies of Interventions to Prevent and/or Treat Delirium in the Critically Ill: A Systematic Review. *Crit Care Med.* 2020;48(4):e316-e324.
24. Agar MR, Siddiqi N, Hosie A, Boland JW, Johnson MJ, Featherstone I, et al; Del-COrS Group. Outcomes and measures of delirium interventional studies in palliative care to inform a core outcome set: A systematic review. *Palliat Med.* 2021;35(10):1761-1775.
25. Oh ES, Needham DM, Nikooye R, Wilson LM, Zhang A, Robinson KA, et al. Antipsychotics for Preventing Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2019;171(7):474-484.
26. Barbateskovic M, Krauss SR, Collet MO, Larsen LK, Jakobsen JC, Perner A, et al. Pharmacological interventions for prevention and management of delirium in intensive care patients: a systematic overview of reviews and meta-analyses. *BMJ Open.* 2019;9(2):e024562. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024562.
27. Ford AH, Flicker L, Kelly R, Patel H, Passage J, Wibrow B, et al. The Healthy Heart-Mind Trial: Randomized Controlled Trial of Melatonin for Prevention of Delirium. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(1):112-119.
28. Lawlor PG, McNamara-Kilian MT, MacDonald AR, Momoli F, Tierney S, Lacaze-Masmonteil N, et al. Melatonin to prevent delirium in patients with advanced cancer: a double blind, parallel, randomized, controlled, feasibility trial. *BMC Palliat Care.* 2020;19(1):163. doi: 10.1186/s12904-020-00669-z.
29. Bush SH, Tierney S, Lawlor PG. Clinical Assessment and Management of Delirium in the Palliative Care Setting. *Drugs.* 2017;77(15):1623-1643.
30. Matsuda Y, Maeda I, Morita T, Yamauchi T, Sakashita A, Watanabe H, et al; Phase-R Delirium Study Group. Reversibility of delirium in ill-hospitalized cancer patients: Does underlying etiology matter? *Cancer Med.* 2020;9(1):19-26.
31. Inouye SK, Bogardus SJ, Baker D, Leo-Summers L, Cooney LM Jr. The Hospital Elder Life Program: a model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. *Hospital Elder Life Program. J Am Geriatr Soc.* 2000;48(12):1697-706.
32. Skelton L, Guo P. Evaluating the effects of the pharmacological and non pharmacological interventions to manage delirium symptoms in palliative care patients: systematic review. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2019;13(4):384-391.
33. Yue J, Tabloski P, Dowal S, Puella M, Puella M, Nandan R, et al. NICE to HELP: operationalizing National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines to improve clinical practice. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(4):754-61.
34. Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, Iwase S, Yokomichi N, Sakashita A, et al; Phase R Delirium Study Group. Current Pharmacotherapy Does Not Improve Severity of Hypoactive Delirium in Patients with Advanced Cancer: Pharmacological Audit Study of Safety and Efficacy in Real World (Phase-R). *Oncologist.* 2019;24(7):e574-e582.
35. Tang M, Chen M, Bruera E, Hui D. Association among rescue neuroleptic use, agitation, and perceived comfort: secondary analysis of a randomized clinical trial on agitated delirium. *Support Care Cancer.* 2021;29(12):7887-7894.

36. Hui D, De La Rosa A, Urbauer DL, Nguyen T, Bruera E. Personalized sedation goal for agitated delirium in patients with cancer: Balancing comfort and communication. *Cancer*. 2021;127(24):4694-4701.
37. Hui D. Benzodiazepines for agitation in patients with delirium: selecting the right patient, right time, and right indication. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018;12(4):489-494.
38. Finucane AM, Jones L, Leurent B, Sampson EL, Stone P, Tookman A, et al. Drug therapy for delirium in terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 21;1(1):CD004770. doi: 10.1002/14651858.CD004770.pub3.
39. Hosie A, Agar M, Caplan GA, Draper B, Hedger S, Rowett D, et al. Clinicians' delirium treatment practice, practice change, and influences: A national online survey. *Palliat Med*. 2021;35(8):1553-1563.
40. Maeda I, Ogawa A, Yoshiuchi K, Akechi T, Morita T, Oyamada S, et al; Phase-R Delirium Study Group. Safety and effectiveness of antipsychotic medication for delirium in patients with advanced cancer: A large-scale multicenter prospective observational study in real-world palliative care settings. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;67:35-41.
41. Hui D, De La Rosa A, Wilson A, Nguyen T, Wu J, Delgado-Guay M, Azhar A, et al. Neuroleptic strategies for terminal agitation in patients with cancer and delirium at an acute palliative care unit: a single-centre, double-blind, parallel-group, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(7):989-998.
42. Kim S, Haider A, Reddy A, Bruera E. Management challenges at end-of-life in a patient with agitated delirium and benzodiazepine withdrawal at comprehensive cancer care center. *Ann Palliat Med*. 2021;10(6):6979-6983.
43. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(1):34-42.
44. Benítez-Rosario MA, Castillo-Padrós M, Garrido-Bernet B, González-Guillermo T, Martínez-Castillo LP, González A; Members of the Asociación Canaria de Cuidados Paliativos (CANPAL) Research Network. Appropriateness and reliability testing of the modified Richmond Agitation-Sedation Scale in Spanish patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(6):1112-1119.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Diagnostico	Situación clínica	Recomendación
Delirium hipoactivo	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso fluctuante leve del grado de vigilia y/o ausencia de alteración conductual 	<ul style="list-style-type: none"> • No administrar tratamiento farmacológico si hay un descenso del grado de vigilia • Prescribir dosis de rescate para posibles crisis de inquietud/agitación si no hay alteración del grado de vigilia • En situación de últimos días considerar la sedación paliativa si existe otra complicación que provoca sufrimiento
Delirium mixto Delirium hiperactivo	<ul style="list-style-type: none"> • Sin situación de últimos días • Sin contraindicación para el uso de neurolépticos típicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurar tratamiento con neurolépticos. Seleccionar entre haloperidol o fenotiacinas. • Tratamiento de las crisis de inquietud/agitación. Utilizar dosis extras de haloperidol o fenotiacinas si no se han superado las dosis máximas. Utilizar midazolam como alternativa en caso de agitación intensa
Delirium mixto Delirium hiperactivo	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicación para el uso de neurolépticos típicos • Sin situación de últimos días 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de neurolépticos atípicos u o de olanzapina sc. • Tratamiento de las crisis de inquietud/agitación. Utilizar midazolam
Delirium mixto Delirium hiperactivo	<ul style="list-style-type: none"> • Situación de últimos días 	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación paliativa

SITUACIONES CLÍNICAS

7.1.0 Paciente en el que se diagnostica un delirium. Conducta general

- Tratar las causas potencialmente reversibles:
 - Alteración de la función renal, iónica, glucemia y calcemia.
 - Infecciones.
 - Supresión de la medicación psicoactiva o con posibilidades de desarrollar delirium (digoxina, AINE, benzodiacepinas, antidepresivos, antagonistas del calcio, anticolinérgicos).
 - Ingesta o abstinencia de alcohol o drogas.
- En pacientes con síntomas/signos de neurotoxicidad, como mioclonías y alucinaciones (especialmente táctiles), o historia clínica clara de aparición del delirium tras la exposición a opioides o incremento de sus dosis, considerar la hidratación del paciente y el cambio de opioides.
- Si no se detectan causas reversibles, en pacientes con situación funcional previa con índice de Karnofsky o Palliative Performance Scale $\geq 50\%$, considerar el cambio de opioides después de descartar, tras 48-72 horas de observación, que no es un delirium irreversible de la situación de últimos días.
- Instaurar en todos los pacientes:
 - Sueroterapia, 1.500 cc de suero fisiológico en 24 h, excepto en situaciones clínicas que condicionen una actuación diferente.
 - Tratamiento neuroléptico para controlar los episodios de agitación según se establece en las situaciones clínicas descritas a continuación.
- Considerar el riesgo de que aparezcan arritmias debido a los neurolépticos. Si se van a administrar éstos, valorar si se ha de determinar el QTc según el riesgo del paciente y el tipo de neuroléptico a utilizar, riesgo que es mayor con el haloperidol, y considerar: a) QTc ≥ 500 ms, contraindicación absoluta para el uso de neurolépticos típicos; b) QTc entre 420 (varones), 440 (mujeres) y 500 milisegundos, no usar neurolépticos típicos si:
 - Hipocalcemia/hipercalcemia, hasta la corrección de las concentraciones plasmáticas de calcio, bradicardia (< 50 lpm), hipocaliemia.
 - Tratamiento concomitante con fluoroquinolonas, macrólidos (si no existe alternativa utilizar azitromicina), antieméticos anti-HT3, metadona, IRSS, octreotida,

- No se precisa realizar profilaxis de los efectos secundarios extrapiramidales. Su tratamiento se instaurará cuando se presenten dichos efectos.
- En los pacientes con insuficiencia hepática moderada/grave las fenotiazinas deberían usarse con precaución, iniciando el tratamiento con dosis bajas, o seleccionar neurolépticos alternativos. Los pacientes con antecedentes de convulsiones deben ser monitorizados por la posibilidad de que los neurolépticos favorezcan su aparición. La equivalencia teórica del haloperidol y las fenotiazinas orales (clorpromacina y levomepromacina) respecto a la parenteral es 2:1, aunque no existen datos en cuidados paliativos respecto a su aplicación. Es más frecuente utilizar una proporción 1:1 (excepto si las dosis son bajas) y después ajustar la dosis.

7.1.1 Paciente con delirium. Cuidados generales

- Promover la seguridad física:
 - Favorecer una estancia con el menor riesgo de sufrir accidentes durante los episodios de agitación. Uso de barandillas. No usar, salvo necesidad extrema, sistemas de sujeción corporal, ya que pueden incrementar la agitación. Favorecer el acompañamiento por familiares.
- Reducir las situaciones de riesgo de inquietud:
 - Crear un ambiente tranquilo, con los menores ruidos posibles. Educar a la familia para que no inquiete al paciente con preguntas, para que no le lleven la contraria. A ser posible, reducir el número de visitas y la transmisión de información al paciente a partir de las 20 horas para evitar la sobreestimulación nocturna.
 - Utilizar luces indirectas durante la noche, vigilar/monitorizar el comportamiento nocturno, pues es cuando existe mayor riesgo de agitación.
 - Control del hábito intestinal y de las micciones. Detección temprana, y resolución, del estreñimiento y la retención urinaria.
 - Realizar el aseo de forma lenta, al ritmo del paciente.
 - Considerar el uso de medicación sedante antes de interacciones del equipo de enfermería con el paciente: sondaje vesical, cura de úlceras, aseo.
- Reorientación.
- Hablar al paciente directamente a la cara, identificándose, para no contribuir a las posibles delusiones paranoides. Reconducir continuamente al paciente a la realidad: hoy es día... soy está en un hospital...le voy a hacer
- Asegurar, y monitorizar, la viabilidad de las vías parenterales para la administración de fármacos:
 - Ayudarlo en la ingesta oral y comprobar que efectivamente ha tragado la medicación.

- Informar a la familia sobre el significado del delirium y la forma como debería ser tratado el paciente.
- Monitorizar la incidencia de episodios de inquietud/agitación; monitorizar el efecto de la medicación ⁷⁻⁹
 - Uso del NuDesc (instrumento de detección del delirium por enfermería) y/o la Escala de Agitación–Sedación de Richmond (RASS) a lo largo del día.
- Paciente con delirium que presenta inquietud–agitación:
 - Contención verbal, contención física leve – moderada para evitar que sufra algún daño.
 - Administrar la medicación sedante prescrita.
 - Descartar desencadenantes tipo estreñimiento, retención de orina, dolor.
 - Comprobar si otros posibles desencadenantes estuvieran presentes para modificarlos.

7.1.2 Tratamiento de los episodios de inquietud–agitación

- Inquietud–agitación (Escala de Agitación-Sedación de Richmond - RASS -+1/+2). Seleccionar entre:
 - Haloperidol 2,5 mg, cada 20 min sc, 15 min iv (1-1,5 mg en ≥80 años).
 - Levomepromacina sc/im o clorpromacina iv/im, 6,25 mg (3,125 mg en ≥80 años) (dosis ajustadas en relación a la dosificación de la presentación farmacéutica habitual).
 - Midazolam 2,5 mg: cada 20 min sc; cada 10 min iv (1-2,5 mg en ≥80 años).

Si no se obtiene el control con dos dosis, continuar con el protocolo de muy agitado.

- Muy agitado/combativo (RASS ≥ +3), seleccionar entre:
 - Levomepromacina sc/im o clorpromacina iv/im, 12,5 mg (dosis ajustada en relación a la dosificación de la presentación farmacéutica habitual). Utilizar 6,125 mg en personas ≥80 años o especialmente debilitadas.
 - Midazolam 5-7,5 mg: cada 20 min sc; cada 10 min iv. Utilizar 2,5-5 mg en personas ≥80 años o especialmente debilitadas.

Aplicar las dosis terapéuticas de neurolépticos tras confirmar la situación de delirium con hiperactividad, y según las características clínicas.

7.1.3 Control de la agitación basal en paciente con delirium hiperactivo, o con riesgo de agitación (RASS mayor o igual a 0 y antecedentes de inquietud psicomotora en las 24 horas previas)

- Paciente de edad igual o superior a 80 años, elegir entre:
 - Una fenotiacina como: clorpromacina (iv/im) o levomepromacina (sc/im): 12,5-25 mg/24 h vo/sc/iv (5-7 mg/24 h vo/sc/iv en personas \geq 85 años o especialmente debilitadas), administrada en 2-3 dosis al día.
 - Haloperidol 1 mg vo/sc/iv, cada 6-8 h.
 - Asociar medicación de rescate para los episodios de inquietud/agitación según 7.1.2.

- Paciente de edad <80 años, elegir entre:
 - Una fenotiacina como: clorpromacina (iv/im) o levomepromacina (sc/im): 50-100 mg/24 h vo/sc/iv (mayor dosis en caso de mayor intensidad de la agitación previa), administrada en 2-3 dosis diarias.
 - Haloperidol 1-2,5 mg sc/iv cada 6 h.
 - Asociar medicación de rescate para los episodios de inquietud/agitación según 7.1.2.

- Paciente de edad <80 años con antecedentes de agitación diurna y nocturna y consumo prolongado de benzodicepinas, seleccionar entre:
 - Una fenotiacina: clorpromacina (iv/im) o levomepromacina (sc/im), administrado en 2-3 dosis al día: 75-150 mg/24 h.
 - Haloperidol 2,5-5 mg sc/iv cada 6 h.
 - Asociar medicación de rescate para los episodios de inquietud/agitación según 7.1.2.

- Otras consideraciones:
 - Si persiste la inquietud o agitación, descartar un efecto paradójico de los neurolepticos. Si se diera este efecto secundario, cambiar de neurolepticos.
 - Incrementar / Disminuir la dosis de neurolepticos cada 24 h según el grado de control y sedación del paciente.
 - En pacientes con adecuado pronóstico vital, ensayar un cambio del tratamiento a vía oral. Puede sustituirse el tratamiento por neurolepticos atípicos vo tras 24 h de situación clínica sin inquietud psicomotora.

- Si aparece un síndrome extrapiramidal, utilizar anticolinérgicos, mantener o disminuir la dosis de fenotiazinas, o sustituirlas por olanzapina (10-20 mg/24 h), quetiapina (50-400 mg/d) u otro neuroléptico atípico, según la intensidad de la agitación y del síndrome extrapiramidal.
- La olanzapina sc (7,5-20 mg/día) es una alternativa a los neurolépticos descritos para intentar el control de la inquietud/agitación.
- La dexmedetomidina puede ser una alternativa en pacientes con delirium de difícil control, aunque no se dispone de mucha información al respecto.

7.1.4 Paciente con delirium con inquietud/agitación de difícil control con haloperidol

Se ha descartado previamente la existencia de dolor, estreñimiento, retención urinaria, dificultades de absorción de la medicación, acatisia.

Considerar que se trata de un delirium de difícil control con haloperidol si en las últimas 24 horas persiste:

- Si pese a una dosis de 8 mg/día presenta ≥ 1 episodio de muy agitado-combativo (RASS $\geq +3$).
- Si pese a una dosis de 10 mg/día presenta ≥ 2 episodios de inquietud-agitación (RASS +1/+2).

En un paciente que no reúne criterios para instaurar una sedación paliativa sustituir el haloperidol por el tratamiento con fenotiazinas, según se describe en la situación clínica 7.1.3.

En un paciente con criterios para establecer una sedación paliativa aplicar el protocolo de sedación paliativa.

7.1.5 Paciente con delirium con inquietud/agitación de difícil control con fenotiazinas

Se ha descartado previamente la existencia de dolor, estreñimiento, retención urinaria, dificultades de absorción de la medicación, acatisia.

Considerar que se trata de un delirium de difícil control con fenotiazinas si en últimas 24 horas persiste:

- Un episodio de muy agitado-combativo (RASS $\geq +3$), pese a la administración de 250 mg/día de fenotiazinas.
- Episodios de inquietud-agitación (RASS +1/+2), pese a la administración de 300 mg/día de fenotiazinas.

En un paciente que no reúne criterios para instaurar una sedación paliativa:

- Asociar a las fenotiazinas una perfusión de midazolam equivalente a 15 mg/día (10 mg/día en personas de 80 años o más). Ajustar la dosis de neurolépticos cada 24-48 horas hasta en contrar la dosis mínima eficaz.
- Control de los episodios de inquietud-agitación:
 - Inquietud/agitación (RASS +1/+2): administrar 5 mg de midazolam iv/sc cada 15-30 min hasta obtener el control.
 - Muy agitado/combativo (RASS \geq +3): midazolam 7,5-10 mg iv/sc. Si no se logra el control con dos dosis de midazolam, administrar 200 mg de fenobarbital sc/im.

En un paciente con criterios para establecer una sedación paliativa:

- Aplicar el protocolo de sedación paliativa. Considerar como dosis iniciales de midazolam 45-60-90 mg/24 h (2,5-3,25-3,75 mg/h), sc/iv, en perfusión continua. Control de los episodios de inquietud y agitación aguda con 7,5-10 mg sc/iv de midazolam (véase capítulo 13.2).
- Si a las 24 horas el paciente mantiene el grado de sedación deseado (por el propio paciente, si lo ha expresado previamente, por la familia y los profesionales), disminuir las dosis de neurolépticos en un 30%, y sucesivamente cada 24 horas según la evolución del paciente.

7.1.6 Delirium hiperactivo, o con riesgo de agitación (RASS \geq 0 y antecedentes de inquietud psicomotora en las 24 horas previas), con contraindicación para el uso de neurolépticos típicos (pacientes afectados de síndrome de Parkinson o demencia de cuerpos de Lewys, o riesgo de arritmias cardíacas por segmento QTc prolongado)

Pacientes con ingesta oral conservada

- Elegir entre:
 - Quetiapina: 50-100 mg/día, con incrementos de 50-100 mg/día cada 24-48 h hasta llegar a 600 mg/día. Usar las dosis menores posibles en pacientes debilitados y de edad igual o superior a 80 años. Administrar dosis de rescate para los episodios de inquietud, 25mg vo de quetiapina cada 45-60 min. Si no se logra el control con dos dosis, continuar con midazolam 5 mg sc e iv cada 20 min.
 - Olanzapina: 7,5-10 mg/día Aumentar 2,5-5 mg/día cada 24-48 h hasta llegar a 20 mg/día. Administrar dosis de rescate para los episodios de inquietud, 2,5 mg vo de quetiapina cada 45-60 min. Si no se logra el control con dos dosis, continuar con midazolam 5 mg sc, iv cada 20 min.

- Otro neuroléptico atípico con el que se tenga experiencia terapéutica
- Si no se consigue el control, valorar la necesidad de asociar midazolam 10-20 mg/día, o la sedación paliativa según la situación clínica.

Pacientes con ingesta oral alterada

- Elegir entre:
 - Olanzapina: 5 mg sc cada 8 h. Incrementar la dosis hasta 20 mg/día si se precisa.
 - Midazolam 20-30 mg/24 h sc / iv en perfusión continua (15 mg/24 h en personas de edad ≥ 80 años; 10 mg/24h en ≥ 90 años). Puede ser necesaria una dosis inicial de 2,5-5 mg de midazolam hasta que su administración en perfusión haga su efecto.
- Ajustar en días posteriores el midazolam hasta alcanzar la dosis mínima eficaz.
- En pacientes con somnolencia reducir 5-10 mg/24 h de midazolam. Disminuir 10-15 mg/24 h de midazolam en pacientes con sedación leve (RASS -2). Suspender la medicación si la sedación es RASS = -3 o más intensa.
- Si no se consigue controlar la agitación, incrementar en 10-15 mg/día el midazolam hasta conseguir el control.
- Dosis de rescate para los episodios de:
 - Inquietud/agitación (RASS +1/+2): midazolam 2,5 mg sc e iv cada 15-30 min.
 - Muy agitado/combativo (RASS $\geq +3$): midazolam 5 mg sc e iv cada 20 min.

7.1.7 Delirium con una situación de hipoactividad

Si el paciente no presenta síntomas psicóticos, no precisa tratamiento antipsicótico.

Si presenta síntomas psicóticos, administrar un neuroléptico atípico a dosis bajas (olanzapina 2,5 mg/día, quetiapina 25 mg/día, aripiprazol u otros) y valorar su eficacia.

ANEXO. ESCALA DE AGITACIÓN SEDACIÓN DE RICHMOND (RASS)

Nivel Puntuación	Categoría	Características clínicas
+4	Combativo	Agresivo verbal y físico, violento
+3	Muy agitado	Inquietud evidente con movimientos continuos en cama, intentos de quitarse los catéteres y salir de la cama
+2	Agitado	Movimientos incontrolados en cama sin propósito, agitación respiratoria
+1	Inquieto	Ansioso, inquietud leve con movimientos no vigorosos ni agresivos
0	Alerta y en calma	

CONVULSIONES

María Varela Cerdeira

INTRODUCCIÓN	349
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	353
SITUACIONES CLÍNICAS	355
7.2.1 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales que no ha sufrido ninguna crisis epiléptica, o que solo ha sufrido crisis epilépticas previas al tratamiento radioterápico o quirúrgico sin reaparición posterior de las crisis	355
7.2.2 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales, con/sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que sufre una crisis convulsiva	355
7.2.3 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales, con/sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que ha sufrido en días anteriores una o varias crisis epilépticas no seguidas, y que no estaba recibiendo tratamiento antiepiléptico	356
7.2.4 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales, con/sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que ha sufrido varias crisis epilépticas en el mismo día (con/sin recuperación completa del nivel de conciencia entre las crisis), y que no estaba recibiendo tratamiento antiepiléptico	356
7.2.5 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales, con/sin tratamiento previo quirúrgico y/o radioterápico, que sufre crisis convulsiva o mioclónica que no responde a dos dosis de diacepam rectal o iv (o midazolam sc/iv), y/o sospecha de estatus epiléptico, y no estaba en tratamiento con antiepilépticos	357
7.2.6 Paciente con tumor o metástasis cerebrales, con/sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que ha sufrido en días anteriores una o dos crisis epilépticas no seguidas en el mismo día (con buen estado de conciencia entre las crisis), y que estaba recibiendo tratamiento antiepiléptico en monoterapia	358
7.2.7 Paciente con tumor o metástasis cerebrales, con/sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que sufre una crisis convulsiva o mioclónica que no responde a dos dosis de diacepam rectal o iv (o midazolam sc/iv), y/o sospecha de estatus epiléptico, y que está recibiendo tratamiento con ácido valproico	359
7.2.8 Paciente con tumor o metástasis cerebrales, con/sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que sufre una crisis convulsiva o mioclónica que no responde a dos dosis de diacepam rectal o iv (o midazolam sc/iv) y/o sospecha de estatus epiléptico, y que estaba en tratamiento con levetiracetam	360
7.2.9 Paciente con tumor o metástasis cerebrales, con/sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que sufre una crisis epiléptica que no responde a dos dosis de diacepam rectal o iv (o midazolam sc/iv) y/o sospecha de estatus epiléptico, y que estaba en tratamiento con levetiracetam y ácido valproico	360
ANEXOS	362

INTRODUCCIÓN

Introducción

Las crisis epilépticas son una complicación frecuente en los tumores cerebrales; ocurren hasta en el 88% de los pacientes con gliomas y hasta en el 15% en pacientes con metástasis cerebrales.¹⁻³ La principal causa es la propia lesión estructural. En el último mes de vida pueden aparecer en un 35-50% de los casos.

El estatus epiléptico es infrecuente en tumores encefálicos. Cuando ocurre se asocia en la mayoría de los casos a la retirada de fármacos antiepilépticos y tiene una mortalidad del 6-35%.

El tratamiento antiepiléptico debe iniciarse ante más de dos crisis epilépticas o una crisis epiléptica con riesgo de recurrencia, como es el caso en pacientes con tumores o metástasis cerebrales. El perfil idóneo del fármaco sería aquel que no interaccione con las isoenzimas del citocromo p450, teniendo en cuenta el tipo de crisis y los efectos adversos del fármaco.

Conceptos^{4,5}

La crisis epiléptica (CE) es la manifestación clínica derivada de una descarga anormal, hipersincrónica y autolimitada de un conjunto de neuronas corticales del SNC. Pueden ser focales o generalizadas. La epilepsia es la afección crónica en la que la persona tiene predisposición a presentar crisis recurrentes (>2CE o 1CE si hay lesión estructural).

El estatus epiléptico (EE) es la afección caracterizada por una CE suficientemente prolongada o crisis epiléptica subintrante a intervalos breves, sin llegar a recuperar el grado de conciencia entre ellas. Se distinguen varios tipos de estatus epiléptico:

- Estatus epiléptico convulsivo (EEC). Se considera como tal si se da una de las siguientes situaciones clínicas:
 - Una CE continua con una de las siguientes características clínicas: a) duración de 5 minutos de una crisis tónico-clónica; b) duración de 10 minutos de una crisis focal con alteración del grado de conciencia; c) duración de 10-15 minutos de una crisis de ausencia.
 - Dos CE sin recuperación completa del estado de conciencia entre ellas.
 - CE en salvas o ≥ 3 CE en 24 horas.

- Estatus epiléptico no convulsivo (EENC): sin actividad motora reconocible y con trazado electroencefalográfico continuo crítico. En la práctica clínica se manifiesta con disminución del grado de conciencia.
- Estatus epiléptico refractario (EER): estado epiléptico que persiste con actividad epileptógena más de 30 minutos a pesar de la administración de dos fármacos antiepilépticos (FAE) de primera y segunda línea a dosis adecuadas.
- Estatus epiléptico superrefractario (EESR): estado epiléptico que persiste con actividad epileptógena más de 24 horas a pesar de la administración de dos fármacos antiepilépticos de primera y segunda línea a dosis adecuadas.

Tratamiento

La profilaxis primaria no debe aplicarse de forma sistemática en pacientes con tumores cerebrales. La única situación en la que estaría indicada es la previa a la cirugía, con retirada progresiva una o dos semanas después.^{6,7}

Los escenarios clínicos que se contemplan son crisis epiléptica de novo y crisis epiléptica conocida o estatus epiléptico. Se debe iniciar el tratamiento antiepiléptico ante más de dos crisis no provocadas o una crisis con riesgo de recurrencia. En el contexto de los cuidados paliativos, en que las lesiones estructurales están casi siempre presentes, se debería instaurar ante la primera crisis.

La elección del antiepiléptico depende del tipo de crisis, de la edad, de la comorbilidad y del tipo de fármaco antiepiléptico (eficacia, seguridad, disponibilidad y comodidad).⁴ Se aconseja usar fármacos que no tengan metabolismo hepático en pacientes que reciban quimioterapia y corticoides, ya que la inhibición del citocromo p450 es el mecanismo más importante para las interacciones medicamentosas. Por tanto, son preferibles los fármacos de segunda generación que no tienen metabolismo hepático.

Los efectos secundarios de los fármacos anticonvulsivos más frecuentes son la toxicidad hematológica, las reacciones cutáneas y el deterioro cognitivo.

El fármaco de primera línea para el tratamiento de las crisis convulsivas focales es el levetiracetam. Como alternativas pueden usarse la lamotrigina y la lacosamida. Se ha de comenzar con monoterapia a dosis bajas e ir subiendo, si se precisa, hasta llegar a una dosis máxima. Si las crisis epilépticas no se controlan, se ha de asociar o sustituir por un nuevo fármaco antiepiléptico. En pacientes farmacorresistentes se recomienda la asociación del ácido valproico.^{4,8-11}

En pacientes con convulsiones generalizadas se recomienda el tratamiento con ácido valproico o levetiracetam tanto en el caso de crisis tónico-clónicas, como de mioclónicas o ausencias.

Aproximadamente un tercio de los pacientes continúan con crisis, pese a usar fármacos antiepilépticos adecuados en mono o politerapia.¹² La aparición de

crisis convulsivas en pacientes que reciben tratamiento puede estar relacionada con la administración de dosis infraterapéuticas, refractariedad o incumplimiento terapéutico.¹³ Si es posible, deben analizarse las concentraciones plasmáticas del fármaco para valorar si las dosis son infraterapéuticas o sugieren toxicidad. La retirada de los fármacos antiepilépticos se debe individualizar en el contexto de factores de riesgo de recurrencia, expectativa de vida y preferencias del paciente.

El tratamiento de primera línea del estatus convulsivo son las benzodiacepinas (diacepam, midazolam o loracepam según el ámbito y disponibilidad). Si el estatus está establecido (duración de 10 a 30 minutos) se debe iniciar una segunda línea terapéutica con la administración intravenosa de uno de los siguientes fármacos: levetiracetam, lacosamida o ácido valproico.

Los datos de mal pronóstico para la respuesta terapéutica de los estatus epilépticos son una edad de más de 65 años, las crisis de más de 60 minutos de duración, el estatus epiléptico convulsivo generalizado y el estatus epiléptico no convulsivo, especialmente en ausencia de antecedentes de crisis convulsiva. La asociación de varios de estos factores debe llevar a valorar la indicación de sedación paliativa.^{4,14-17}

No se recomienda la retirada de fármacos antiepilépticos en pacientes con tumores encefálicos que han tenido crisis epilépticas, aun estando libres de crisis, por el riesgo de recurrencia. En todo caso, cabría plantearse la retirada en pacientes con enfermedad estable que lleven al menos un año sin crisis.

En pacientes oncológicos que presenten signos y síntomas de hipertensión intracraneal y presenten crisis epilépticas, se recomienda, junto con el tratamiento antiepiléptico, iniciar una pauta de dexametasona de 16 mg al día. La pauta se ajustará de acuerdo con la evolución y la respuesta, reduciendo la dosis (4 mg cada 48 h) si hay mejoría, y suspendiéndolos en caso de respuesta clínica.^{18,19} No se recomienda la profilaxis con corticoides en pacientes con crisis epiléptica, salvo que se evidencien signos y síntomas de hipertensión intracraneal.

Referencias bibliográficas

1. Chan V, Sahgal A, Egeto P et al. Incidence of seizure in adult patients with intracranial metastatic disease. *J Neurooncol.* 2017;131:619-624.
2. Avila EK, Graber J. Seizures and epilepsy in cancer patients. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010;10:60-7.
3. Chan V, Sahgal A, Egeto P, Schweizer T, Das S. Incidence of seizure in adult patients with intracranial metastatic disease. *J Neurooncol.* 2017;131:619-624.
4. León Ruiz M, Rodríguez Sarasa ML, Sanjuán Rodríguez L et al. Guidelines for seizure management in palliative care: Proposal for an updated clinical practice model based on a systematic literature review. *Neurologia (Engl Ed).* 2019;34:165-197.

5. López González, FJ, Viallanueva V, Falip M, Toledo M, Campos DY, Serratos J. Manual de práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico terapéuticas de la SEN 2019. 2019. Madrid.
6. Chen CC, Rennert RC, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence Based Guidelines on the Role of Prophylactic Anticonvulsants in the treatment of Adults with Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery*. 2019;84:e195-e197.
7. Greenhalgh J, Weston J, Dundar Y, Nevitt SJ, Marson AG. Antiepileptic drugs as prophylaxis for postcraniotomy seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4:CD007286.
8. Sutherland AE, Curtin J, Bradley V, Bush O, Presswood M, Hedges V, Naessens K. Subcutaneous levetiracetam for the management of seizures at the end of life. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8:129-135.
9. Santacruz Saura V, Rondon Maldonado AG, Ginovart Prieo M, Zagala Pla NY, Monteso Serna J. Levetiracetam en perfusión continua subcutánea en atención de final de vida. *Med Pal*. 2020;27:58-62.
10. Sutherland A, Meldon C, Harrison T, Miller M. Subcutaneous Levetiracetam for the Management of Seizures at the End of Life: An Audit and Updated Literature Review. *J Palliat Med*. 2021;24:976-981.
11. Grönheit W, Popkirov S, Wehner T, Schlegel U, Wellmer J. Practical Management of Epileptic Seizures and Status Epilepticus in Adult Palliative Care Patients. *Front Neurol*. 2018;9:595.
12. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagaus GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78:1548-1554.
13. Kotlinska-Lemieszek A, Klepstad P, Haugen DF. Clinically Significant Drug-Drug Interactions Involving Medications Used for Symptom Control in Patients with Advanced Malignant Disease: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2019;57:989-998.
14. Kälviäinen R, Reinikainen M. Management of prolonged epileptic seizures and status epilepticus in palliative care patients. *Epilepsy Behav*. 2019;101(Pt B):106288.
15. Vossler DG, Bainbridge JL, Boggs JG, Novotny EJ, Loddenkemper T, Faught E, et al. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Curr*. 2020;20:245-264.
16. Lorenzl S, Mayer S, Feddersen B, Jox R, Noachtar S, Borasio GD. Nonconvulsive status epilepticus in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(3):460-465.
17. Willems LM, Bauer S, Jahnke K, Voss M, Rosenow F, Strzelczyk A. Therapeutic Options for Patients with Refractory Status Epilepticus in Palliative Settings or with a Limitation of Life-Sustaining Therapies: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2020;34:801-826.
18. Chang SM, Messersmith H, Ahluwalia M. Anticonvulsant prophylaxis and steroid use in adults with metastatic brain tumors: summary of SNO and ASCO endorsement of the Congress of Neurological Surgeons guidelines. *Neuro Oncol*. 2019;21:424-427.
19. Chang SM, Messersmith H, Ahluwalia M, et al. Anticonvulsant prophylaxis and steroid use in adults with metastatic brain tumors: summary of SNC and ASCO endorsement of the Congress of Neurological Surgeons guidelines. *Neuro Oncol*. 2019;21:424-427.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
Crisis epiléptica de novo	<ul style="list-style-type: none"> ● Domicilio/urgencias prehospitalarias <ul style="list-style-type: none"> ● Anamnesis: semiología y tiempo de duración de la crisis ● Glucemia y constantes ● Derivar a hospital para estudio etiológico: analítica, prueba de imagen (TAC si es normal, RMN) y EEG, salvo pronóstico de vida corto u oposición de paciente y familiares 	<ul style="list-style-type: none"> ● Domicilio/urgencias prehospitalarias <ul style="list-style-type: none"> ● Proteger la vía aérea. Posición de seguridad ● Primera línea de tratamiento con benzodiacepinas (5 min) <ul style="list-style-type: none"> - Diacepam IV(IA) rectal (IIA) - Midazolam IV(IA) im/sc (IIA) - Clonacepam IV(IIIB) - Loracepam oral (IIIB)
Crisis epiléptica ya conocida	<ul style="list-style-type: none"> ● Domicilio/Urgencias prehospitalarias <ul style="list-style-type: none"> ● Anamnesis: aumento de frecuencia, intensidad o efectos adversos de fármacos ● Glucemia y constantes ● Asegurar cumplimiento terapéutico ● Registro semiología y tiempo de duración ● Valorar según situación clínica, estimación pronóstica y deseos de paciente y familia derivación a hospital o manejo en domicilio <p>Hospital</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Registro semiología y duración ● Valorar completar estudio (analítica, pruebas de imagen, EEG), según situación clínica, estimación pronóstica, deseos paciente y familia: 	<ul style="list-style-type: none"> ● Domicilio/urgencias prehospitalarias <ul style="list-style-type: none"> ● Educación a familia en el manejo ● Valorar retirada, ajuste de dosis y/o cambio de FAE ● Crisis diferentes: sospecha de lesión nueva (valorar completar estudio), tratar como primera crisis ● Crisis recurrente similar y frecuencia habitual: mantener/reiniciar FAE ● Crisis recurrente más frecuente: aumentar FAE, cambio o añadir nuevo ● Primera línea de tratamiento con: benzodiacepinas (5 minutos) <ul style="list-style-type: none"> - Diacepam IV(IA)rectal (IIA) - Midazolam IV(IA) im/sc (IIA) - Clonacepam IV(IIIB) - Loracepam oral (IIIB)

GUÍA DE TOMA DE DECISIONES

Tratamiento del estatus epiléptico

Situación clínica	Aspectos terapéuticos	Medidas adicionales
<p>Estatus epiléptico convulsivo (0-5 min)</p> <p>EEC inicial y mantenido 5-30 min</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Primera línea: <ul style="list-style-type: none"> - Diacepan iv (IA) rectal (IIA) - Midazolam IV(IA) im/sc(IIA) - Clonacepam IV(IIIB) ● Segunda línea: <ul style="list-style-type: none"> - Levetiracetam iv (sc) - Alternativa: ácido valproico o lacosamina iv (sc) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Asegurar vía aérea ● Posición de seguridad ● Valorar según situación clínica y estimación pronóstica, y planificación con el paciente y familia, derivación a hospital para completar estudio: analítica, prueba de imagen, punción lumbar, EEG
<p>Estatus epiléptico refractario >30 min</p> <p>Estatus epiléptico superrefractario >24 horas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Midazolam iv/sc ● Alternativas: propofol/ fenobarbital ● Sedación paliativa 	<ul style="list-style-type: none"> ● Valorar según situación clínica, estimación pronóstica, y planificación con paciente y familia la sedación paliativa

iv: intravenoso; **im:** intramuscular; **sc:** subcutáneo; **FAE:** fármaco antiepiléptico; **IA-IIA-IIIB:** intensidad de la recomendación graduada en sentido descendente

SITUACIONES CLÍNICAS

7.2.1 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales que no ha sufrido ninguna crisis epiléptica, o que solo ha sufrido crisis epilépticas previas al tratamiento radioterápico o quirúrgico sin reaparición posterior de las crisis

- No precisa tratamiento antiepiléptico profiláctico.
- En pacientes intervenidos que no han sufrido crisis epilépticas se recomienda suspender el tratamiento antiepiléptico, si se estuviera realizando, una o dos semanas después de la intervención.

7.2.2 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales, con/sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que sufre una crisis convulsiva

- Revisar y retirar si es posible medicación potencialmente epileptógena (neurolépticos, antidepresivos, betalactámicos y metronidazol).
- Tratar, si procede, posibles causas epileptógenas (infecciones del sistema nervioso central, alteraciones metabólicas del sodio, calcio y glucemia).
- Tratamiento de la crisis:
 - En ámbito extrahospitalario: diacepam 10 mg por vía rectal; midazolam por vía oral / subcutánea / nasal 5 mg; loracepam 1-2 mg oral.
 - En ámbito hospitalario: midazolam 5 mg iv (repetir a los 10 minutos, máximo 10 mg); clonacepam 1 mg iv (repetir a los 5 minutos, máximo 3 mg); diacepam 5-10 mg (máximo 20 mg).
- Instauración de tratamiento antiepiléptico profiláctico individualizado, teniendo en cuenta tipo de crisis, efectos secundarios, interacciones y comorbilidades.

7.2.3 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales, con/sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que ha sufrido en días anteriores una o varias crisis epilépticas no seguidas, y que no estaba recibiendo tratamiento antiepiléptico

- Si se sospecha edema cerebral y/o hipertensión intracraneal, administrar dexametasona 16 mg/día vo/iv. Disminuir a los 3-4 días paulatinamente hasta obtener la dosis mínima eficaz (sin descompensación de los síntomas neurológicos).
 - Iniciar primera línea de tratamiento con levetiracetam 500 mg 2 veces al día, aumentando la dosis en una semana si continúa habiendo crisis (máximo 3.000 mg/día). Puede utilizarse como alternativa el valproato 20-30 mg/kg/día repartido en tres dosis; aumentar 250-500 mg a los tres días si no se ha logrado el control (máximo 60 mg/kg/día).

Si no se controlan las crisis epilépticas con monoterapia, asociar un segundo fármaco (ácido valproico o levetiracetam).

7.2.4 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales, con/sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que ha sufrido varias crisis epilépticas en el mismo día (con/sin recuperación completa del nivel de conciencia entre las crisis), y que no estaba recibiendo tratamiento antiepiléptico

- No se recomienda profilaxis con corticoides, salvo que haya datos de hipertensión intracraneal con déficits neurológicos inestables. Si se inicia la toma de corticoides, emplear dosis de 16 mg/día vo/iv. Aumentar o disminuir la dosis según respuesta a las 48 horas, con retirada de 4 mg cada 48 horas si hay respuesta clínica.
- Utilizar benzodiazepinas para yugular la crisis (véase la situación clínica 7.2.2).
- Iniciar la administración de un antiepiléptico en monoterapia: levetiracetam 20 mg/kg en 15 minutos o 2-5 mg/kg en 100 cc de suero fisiológico al 0,9% como dosis inicial. Posteriormente, a las 12 horas de la dosis de inicio, continuar con 20-30 mg/kg/24 h (máximo 500-1.500 mg/12 h). Pasar a vía oral si el control es adecuado.
 - Como alternativa: ácido valproico iv 15-30 mg/kg en 15 minutos; continuar a los 30 minutos con perfusión 0,5-1 mg/kg/h. Se mantiene el tratamiento 48 horas y posteriormente pasar a la vía oral.

Cada 3 días se puede incrementar la dosis si no hay control de las crisis.

- En caso de falta de control de las crisis epilépticas después de 3 días con dosis máximas o no toleradas, asociar dos fármacos antiepilépticos (levetiracetam más ácido valproico). Si se ha iniciado la administración de levetiracetam y no se controla la crisis, se puede añadir lacosamida. Esta también se puede asociar al ácido valproico.

7.2.5 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales, con/sin tratamiento previo quirúrgico y/o radioterápico, que sufre crisis convulsiva o mioclónica que no responde a dos dosis de diacepam rectal o iv (o midazolam sc/iv), y/o sospecha de estatus epiléptico, y no estaba en tratamiento con antiepilépticos

- No se recomienda profilaxis con corticoides, salvo que haya datos de hipertensión intracraneal con déficits neurológicos inestables. Si se inicia la toma de corticoides, se deben emplear dosis de 16 mg/día vo/iv. Aumentar o disminuir según la respuesta a las 48 horas, con retirada de 4 mg cada 48 horas si hay respuesta.
- En estatus establecido (duración de 10-60 minutos), administrar levetiracetam iv (30-60 mg/kg iv en 15 min o 1.000-2.000 mg sc en 100 cc de suero fisiológico al 0,9% en 30 minutos), y repetir a los 10 minutos si es preciso. Como alternativa utilizar ácido valproico (20-30 mg/kg diluyéndolo o no en 5-15 min). En ambos casos se puede asociar lacosamina (5 mg/kg iv en 15 min, sin diluir en 5 min, o 200 mg sc en 15 min).
- Si persiste el estatus epiléptico 60 minutos, valorar que se trate de un estatus epiléptico refractario e iniciar la administración de midazolam iv (bolo de 0,2 mg/kg y posteriormente infusión de 0,1-0,5 mg/kg/h). El midazolam se puede administrar por vía subcutánea en caso de no disponer de acceso venoso. Como alternativa si no se controla con midazolam, se puede usar propofol iv (bolo de 2 mg/kg y posteriormente perfusión de 4-10 mg/kg/h).
- Si el estatus epiléptico dura más de 24 horas, se debe considerar la sedación paliativa, manteniendo el midazolam hasta el fallecimiento del paciente.
- Si se resuelve el estatus epiléptico en 24 horas, considerar, según expectativa pronóstica del paciente, mantener el levetiracetam con reducción progresiva del midazolam.
- En estatus epiléptico no convulsivo se recomienda seguir las mismas recomendaciones del tratamiento del estatus epiléptico convulsivo.

Como tratamiento de segunda línea (ausencia de respuesta a benzodiazepinas), se recomienda: a) para crisis de ausencia levetiracetam o ácido valproico; b) para ES parcial o complejo levetiracetam o fenitoína. La lacosamida como alternativa en caso de refractariedad.

7.2.6 Paciente con tumor o metástasis cerebrales, con/sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que ha sufrido en días anteriores una o dos crisis epilépticas no seguidas en el mismo día (con buen estado de conciencia entre las crisis), y que estaba recibiendo tratamiento antiepiléptico en monoterapia

- No se recomienda profilaxis con corticoides, salvo que haya datos de hipertensión intracraneal con déficits neurológicos inestables. Si se inicia la administración de corticoides, emplear dosis de 16 mg/día vo/iv. Aumentar o disminuir según respuesta a las 48 horas, con retirada de 4 mg cada 48 horas si hay respuesta.
- Optimizar el tratamiento antiepiléptico previo:
 - Obtención de niveles plasmáticos del antiepiléptico previo e incremento y reajuste de dosis según niveles. Es especialmente útil en pacientes en tratamiento con fenitoína (niveles de 10-20 mcg/mL), ácido valproico (niveles de 50-125 mcg/mL) o carbamacepina (4-12 ug/mL).
 - Si no es posible obtener concentraciones plasmáticas, aumentar hasta la máxima dosis diaria recomendada del tratamiento antiepiléptico previo, o hasta que aparezcan signos de toxicidad:
 - Valproato: dosis de inicio 200 mg cada 8 horas; aumentar 200 mg/día durante 3 días, y llegar hasta 1.000-3.000 mg/día (2-3 tomas o 1-2 tomas forma crono).
 - Levetiracetam: dosis de inicio 250-500 mg cada 12 horas; aumentar 500 mg/día cada semana hasta llegar a 1.000-3.000 mg/día (2 tomas).
 - Lacosamida: dosis de inicio 50 mg cada 12 horas; aumentar 100 mg día cada semana hasta llegar a 200-400 mg/día (2 dosis).
 - Lamotrigina: dosis de inicio 25 mg /día; aumentar 50 mg día cada 1-2 semanas (monoterapia) o 25 mg/día cada 1-2 semanas (asociado a ácido valproico) hasta llegar a 100-500 mg día (dos tomas).
 - Zonisamida: 25-50 mg cada 24 horas; aumentar 50-100 mg/día cada semana hasta llegar a 100-500 mg/día (2 tomas).
 - Brivarecetam: dosis de inicio 25 mg cada 12 horas, hasta 50-200 mg/día cada 12 horas. La dosis terapéutica se alcanza en un día.

- Si no se ha conseguido un control adecuado de las crisis convulsivas con las dosis máximas del primer fármaco, asociar un segundo antiepiléptico. Las asociaciones más recomendables son levetiracetam y ácido valproico o levetiracetam con lacosamida. En tercera línea se puede añadir lamotrigina.

7.2.7 Paciente con tumor o metástasis cerebrales, con/ sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que sufre una crisis convulsiva o mioclónica que no responde a dos dosis de diacepam rectal o iv (o midazolam sc/iv), y/o sospecha de estatus epiléptico, y que está recibiendo tratamiento con ácido valproico

- No se recomienda profilaxis con corticoides (véase situación clínica 7.2.3).
- En caso de sospecha de mal cumplimiento, tratar como si el paciente no lo hubiera tomado e iniciar infusión intravenosa de ácido valproico 1.200 mg en 15 minutos diluido en 500 cc de suero fisiológico como dosis de carga, seguido de 400 mg/8 h iv. En ámbito domiciliario, considerar directamente añadir otro fármaco.
- Si no hay respuesta y persisten 1-3 crisis diarias, con adecuada recuperación clínica posterior, asociar levetiracetam iv (desde 500 mg/12 h a 1.500 mg/12 h).
- En los pacientes en los que el valproato iv ha yugulado la crisis epiléptica, mantener el valproato a dosis de 400 mg /8 h iv durante las primeras 48 horas, asociado a levetiracetam. Pasar después a valproato y levetiracetam vo a la misma dosis. Si persisten crisis aisladas a los 5 días, incrementar las dosis de valproato, 200 mg/24 h cada 3-5 días, según respuesta clínica, hasta llegar a 2.000 mg/24 h si es preciso.
- Si no hay recuperación del estado de vigilia tras las crisis, considerar que puede tratarse de un estatus epiléptico refractario. Iniciar la administración de midazolam 0,2 mg/kg diluido iv en 5 min, y continuar con 0,05-0,4 mg/kg/h según situación clínica. Si persiste el estatus epiléptico, considerar asociar, o sustituir el midazolam, por propofol 1-15 mg/kg/h. En caso de que se haya planteado la sedación paliativa con benzodiazepinas o anestésicos, valorar la suspensión de los fármacos antiepilépticos, aunque las guías no aclaran esta cuestión; en la práctica clínica se debe individualizar y suspender si se prevé una situación de últimos días.
- En los pacientes en los que ha sido necesario el uso de midazolam, considerar a las 24 h de haberse yugulado las crisis, según las perspectivas vitales, el descenso progresivo de la dosis de midazolam hasta su supresión, manteniendo la pauta anterior de valproato y levetiracetam, con cambio posterior a la vía oral.

7.2.8 Paciente con tumor o metástasis cerebrales, con/ sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que sufre una crisis convulsiva o mioclónica que no responde a dos dosis de diacepam rectal o iv (o midazolam sc/iv) y/o sospecha de estatus epiléptico, y que estaba en tratamiento con levetiracetam

- No se recomienda profilaxis con corticoides (véase situación clínica 7.2.3).
- Comprobar el cumplimiento terapéutico.
- Si el cumplimiento terapéutico es el adecuado, asociar un segundo fármaco antiepiléptico, como ácido valproico o lacosamida, y pasar en 24-48 horas a medicación por vía oral.
- Si no hay recuperación del estado de vigilia tras las crisis, iniciar la administración de midazolam 0,2 mg/kg diluido iv en 5 min, continuando con 0,05-0,4 mg/kg/h según situación clínica. Si persiste el estatus epiléptico más de 24 horas, considerar asociar, o sustituir el midazolam por propofol 1-15 mg/kg/h. En caso de que se haya planteado la sedación paliativa con benzodiazepinas o anestésicos, valorar la suspensión de los fármacos antiepilépticos; aunque las guías no aclaran esta cuestión, en la práctica clínica se debe individualizar y suspender si se prevé una situación de últimos días.
- Si sigue habiendo crisis aisladas a los 10 días, reajustar la dosis de los fármacos antiepilépticos.

7.2.9 Paciente con tumor o metástasis cerebrales, con/ sin tratamiento quirúrgico y/o radioterápico previo, que sufre una crisis epiléptica que no responde a dos dosis de diacepam rectal o iv (o midazolam sc/iv) y/o sospecha de estatus epiléptico, y que estaba en tratamiento con levetiracetam y ácido valproico

- No se recomienda profilaxis con corticoides (véase situación clínica 7.2.3).
- Confirmar el cumplimiento terapéutico y la dosis adecuada, así como revisar las interacciones.

- Si no hay recuperación del estado de vigilia tras las crisis con dos antiepilépticos, se puede considerar que se trata de un estatus refractario e iniciar (seleccionar entre):
 - a) midazolam 0,1-0,3 mg/kg diluido iv en 5 min a 4 mg/min continuando con 0,05-2 mg/kg/h.
 - b) propofol 2 mg/kg en bolo y continuar con infusión 2-10 mg/kg/h.
- En caso de que se haya planteado la sedación paliativa con benzodiazepinas o anestésicos, valorar la suspensión de los fármacos antiepilépticos; aunque las guías no aclaran esta cuestión, en la práctica clínica se debe individualizar, y suspender si se prevé una situación de últimos días.
- En los pacientes en los que se ha precisado el uso de midazolam, considerar a las 24 h de haberse yugulado las crisis, según las perspectivas vitales, el descenso progresivo de la dosis de midazolam hasta su supresión, manteniendo la pauta de fármacos antiepilépticos con cambio posterior a la vía oral.

ANEXO. FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

Fármaco/Nivel de evidencia	Indicación	Dosis	Modificaciones	Interacciones/ efectos secundarios
Diacepam IA	<ul style="list-style-type: none"> Primera línea CE/EC 	<ul style="list-style-type: none"> 5-10 mg iv en bolo. Repetir a los 10 min (máximo 20 mg) 5-10 mg rectal; se puede repetir a los 10 min 	<ul style="list-style-type: none"> Ancianos <50 kg 5 mg Ancianos, niños <40 kg 5 mg 	
Midazolam IA/IIA	<ul style="list-style-type: none"> Primera línea CE/EC 	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg iv; se puede repetir a los 10 min (máximo 10 mg) 		
Clonacepam IIIB	<ul style="list-style-type: none"> Primera línea CE/EC 	<ul style="list-style-type: none"> 1 mg en bolo iv; se puede repetir a los 10 min (máx 3 mg) 		<ul style="list-style-type: none"> Levodopa
Loracepam IIIB	<ul style="list-style-type: none"> Primera línea CE/EC 	<ul style="list-style-type: none"> 1-2 mg oral 		
Fenitoína IA	<ul style="list-style-type: none"> Crisis focales con/sin generalización CTCG EE 	<ul style="list-style-type: none"> 20-30 mg/kg iv (25-50 mg/min en bolo) Se puede repetir el bolo iv a los 10 min de 10 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> Envase plástico y suero salino NO en caso de cardiopatía/IC 	<ul style="list-style-type: none"> ACO, corticoides, digoxina, quimioterápicos Metadona, levodopa

CONTINÚA>>

CONTINÚACIÓN. ANEXO. FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES

Fármaco/Nivel de evidencia	Indicación	Dosis	Modificaciones	Interacciones/ efectos secundarios
Ácido valproico IIB	<ul style="list-style-type: none"> • CE focales y generalizadas. • Crisis de ausencia • EE 	<ul style="list-style-type: none"> • 20-40 mg/kg (800 mg iv en bolo) • Dosis de inicio iv/vo: 200 mg/ 8 h • Mantenimiento: 20-30 mg/kg (2-3 tomas) 	<ul style="list-style-type: none"> • 5 mg en ancianos <50 kg • Vigilar toxicidad hematológica en pacientes con glioblastoma tratados con radioterapia • NO hepatopatía grave 	<ul style="list-style-type: none"> • AAS • Ertapenem • Meropenem
Levetiracetam IIC	<ul style="list-style-type: none"> • CE focales con/sin generalización. • CE focal ancianos. • EE 	<ul style="list-style-type: none"> • 30-60 mg/kg iv/sc 3.000-4.500 mg (15-20 min) • Dosis de inicio vo/iv: 250 mg cada 12 h • Mantenimiento vo 900-2.400 mg/24 h (en 2 tomas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir un 50% en IR • Precaución en pacientes con antecedentes de depresión, ansiedad • Monitorizar en pacientes con afectación del lóbulo frontal 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad cutánea • Irritabilidad

CONTINÚA>>

CONTINUACIÓN. **ANEXO. FÁRMACOS ANTICONVULSIVANTES**

Fármaco/Nivel de evidencia	Indicación	Dosis	Modificaciones	Interacciones/ efectos secundarios
Lacosamina IV	<ul style="list-style-type: none"> • CE focales con/sin generalización. • CE focal en ancianos. • EENC 	<ul style="list-style-type: none"> • 100-400 mg iv en 15-20 min, diluido • 200-400 mg • Dosis de inicio: 50 mg/12 h • Mantenimiento vo: 100-200 mg/12 h 		<ul style="list-style-type: none"> • ACO, IMAO
Lamotrigina	<ul style="list-style-type: none"> • CE focales y generalizadas • CE focal en ancianos • Crisis de ausencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis de inicio: 25 mg/24 h • (si VPA 25 mg/48 h) • Mantenimiento: 100-300 mg/24 h 		<ul style="list-style-type: none"> • ACO

AAS: ácido acetilsalicílico; **ACO:** anticoagulación oral; **CE:** crisis epiléptica; **CFCG:** crisis focal clónico-generalizada; **EE:** estatus epiléptico; **EEC:** estatus epiléptico convulsivo; **EENC:** estatus epiléptico no convulsivo; **EER:** estatus epiléptico refractario; **EESR:** estatus epiléptico superrefractario; **IMAO:** inhibidores de la monoaminoxidasa; **IR:** insuficiencia renal; **IH:** insuficiencia hepática; **Cp:** comprimidos; **Sol:** solución; **SNC:** sistema nervioso central; **IV:** intravenosa; **SC:** subcutánea

Capítulo 7.3

USO DE ESTEROIDES EN PROCESOS TUMORALES INTRACRANEALES

Manuel Ramón Castillo Padrós

INTRODUCCIÓN	367
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	370
SITUACIONES CLÍNICAS	371
7.3.1 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales en tratamiento crónico con corticoides sin nueva focalidad neurológica	371
7.3.2 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales, en el que se manifiesta un descenso del estado de vigilia con/sin otros déficits neurológicos, sin tratamiento previo con corticoides (o con dosis inferiores a 16 mg de dexametasona)	371
ANEXOS	373

INTRODUCCIÓN

Los corticoides constituyen uno de los grupos de fármacos más utilizados en cuidados paliativos. En pacientes con cáncer avanzado se ha descrito su empleo en alrededor del 60-80% de los casos en algún momento de la evolución de la enfermedad, con indicaciones variables dado su amplio rango de efectos.^{1,2} Un estudio publicado en 2014, en el que exploró las perspectivas de los médicos neozelandeses sobre la prescripción de corticosteroides en cuidados paliativos, describe que en numerosas ocasiones este grupo de fármacos se usaba sin seguir unas guías clínicas concretas, basándose en experiencias previas del prescriptor, sin uniformidad en cuanto a aspectos como la dosis, la duración del tratamiento y el método para la suspensión de este. No existía tampoco consenso en cuanto a su función o beneficio en cuidados paliativos, en particular para el tratamiento de síntomas inespecíficos². A conclusiones similares llegaban los autores de la revisión sistemática publicada en 2018 sobre los efectos secundarios de los corticosteroides en pacientes con cáncer avanzado, indicando que esos efectos se recogían de manera deficiente y mediante métodos no validados, con lo que es difícil decidir sobre la relación riesgo-beneficio³.

En la revisión sistemática publicada por Ryken y cols, en 2010 sobre el empleo de corticoides en pacientes con metástasis cerebrales se constata, ante la escasa evidencia disponible, la dificultad que entraña proponer pautas específicas de tratamiento⁵. A pesar de esto, existe un consenso general en la literatura acerca de que los corticosteroides son beneficiosos en cuanto a proporcionar un alivio sintomático temporal de los síntomas del sistema nervioso central (SNC) relacionados con el aumento de la presión intracraneal y el edema secundario a metástasis cerebrales¹⁻⁶. Los síntomas debidos a hipertensión intracraneal (somnia, cefalea, vómitos) mejoran habitualmente de forma más acusada, y antes en el tiempo, que los síntomas focales (paresia o afasia). Los beneficios con el empleo de los corticoides podrían observarse entre las 6 y 24 horas siguientes a la administración de la primera dosis, considerándose un tiempo suficiente para constatar su beneficio unas 48-72 horas, y alcanzando su máximo efecto en una semana⁶⁻⁸.

Fármacos

La dexametasona es el esteroide habitualmente utilizado, con la justificación de que tiene efectos mineralocorticoides limitados. No obstante, se han utilizado otros esteroides con respuestas clínicas similares.

El menor efecto mineralocorticoide de la dexametasona supondría un menor riesgo de retención hidrosalina, hipopotasemia, candidiasis esofágica, alcalosis metabólica o miopatía esteroidea. Además de los anteriores, los pacientes pueden sufrir trastornos psiquiátricos, sangrado gastrointestinales, sobre todo si son asociados a AINE, e hiperglucemias⁶⁻¹⁰.

Los efectos secundarios de la dexametasona están relacionados con la dosis total administrada y la duración del tratamiento (véase Anexo), y la hipoalbuminemia (albúmina sérica <2,5 g/100 mL) es un factor predisponente.

Existe controversia en cuanto a la pauta de administración de la dexametasona; algunos autores recomiendan que esta sea de al menos dos veces la diaria en pacientes especialmente sintomáticos (normalmente en el momento del diagnóstico y en relación con el inicio de radioterapia) con signos claros de un aumento de la presión intracraneal y riesgo de herniación^{5,6}. En pacientes que están en el resto de situaciones clínicas este protocolo, dada la larga vida media de la dexametasona, propone el uso de una sola dosis diaria por la mañana, para disminuir la intensidad de los efectos euforizantes nocturnos. Las dosis propuestas en la literatura oscilan entre los 4 y los 8 mg diarios en pacientes con síntomas leves-moderados y los 16 mg en los que presentan síntomas graves.^{2,3-6} Numerosos autores hacen referencia a la posible toxicidad de la terapia con esteroides y recomiendan que se valore la reducción de la dosis dentro de las dos semanas siguientes al inicio del tratamiento llegando hasta la menor dosis que mantenga el beneficio logrado^{3,8-10}. En pacientes con otras afecciones se ha propuesto la interrupción del tratamiento con dexametasona sin necesidad de un descenso escalonado en el caso de dosis inferiores a 4 mg/día durante menos de tres semanas. En tratamientos más prolongados la reducción de dosis se ha de producir de forma lenta, y se debe tener en cuenta que a partir de 1 mg se puede suprimir el eje hipotálamo-hipofisario. En caso de procesos intercurrentes (infecciosos, por ejemplo) está indicado emplear de nuevo corticoides en pacientes con tratamientos previos recientes. El riesgo de sangrado de origen gastrointestinal se considera bajo, salvo en pacientes hospitalizados con factores de riesgo previos (toma conjunta de AINE o presencia de úlcus)^{3,8}.

Referencias bibliográficas

1. Mercadante S, Fulfaro F, Cassuccio A. The Use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer*. 2001;9:386-389.
2. Denton A, Shaw J. Corticosteroids in palliative care. Perspectives of clinicians involved in prescribing: a qualitative study. *BMC Palliat Care*. 2014;13: 50.
3. Hatano Y, Matsuoka H, Lam L, Currow DC. Side effects of corticosteroids in patients with advanced cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2018;26(12):3979-3983.
4. Matsuo N, Morita T, Iwase S. Physician-reported corticosteroid therapy practices in certified palliative care units in Japan: a nationwide survey. *J Palliat Med*. 2012;15(9):1011-6.

7.3. USO DE ESTEROIDES EN PROCESOS TUMORALES INTRACRANEALES

5. Ryken TC et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):103-14.
6. Ryken TC, Kuo JS, Prabhu RS, Sherman JH, Kalkanis SN, Olson JJ. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Steroids in the Treatment of Adults with Metastatic Brain Tumors. *Neurosurgery.* 2019;84(3):E189-E191.
7. Mundell L, Lindemann R, Douglas J. Monitoring long-term oral corticosteroids. *BMJ Open Qual.* 2017;6(2): e0002209.
8. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2014;4:e004587.
9. Shih A, Jackson KC. Role of corticosteroids in palliative care. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2007;21(4):69-76.
10. Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects? *Support Care Cancer.* 2002;10:322-8.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Tratamiento con corticosteroides en pacientes con LOES cerebrales

<p>En tratamiento corticoideo sin nueva focalidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Dexametasona en el desayuno con reducción progresiva de la dosis hasta llegar a la mínima eficaz (no <4 mg/24 h)
<p>Sin tratamiento corticoideo con nueva focalidad</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Descartar otras causas de alteración del estado de vigilia/focalidad neurológica ● Estimar el pronóstico vital según condiciones previas y complicación actual ● Situaciones clínicas: ● Fase de agonía: no iniciar tratamiento con corticoides ● Sintomatología leve-moderada: dexametasona 8 mg/24 h ● Sintomatología grave: dexametasona 16 mg/24 h ● Valorar la efectividad en 48-72 horas

SITUACIONES CLÍNICAS

7.3.1 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales en tratamiento crónico con corticoides sin nueva focalidad neurológica

- Dexametasona vo/iv/sc buscando la dosis mínima eficaz. A partir de la dosis empleada, llevar a cabo una reducción progresiva (4 mg cada 5-7 días).
- No se recomienda de forma general emplear dosis inferiores a 4 mg en pacientes con focalidad neurológica previa que hubiera cedido tras el inicio del tratamiento corticoideo. En el caso de que el paciente hubiera recibido en ese período radioterapia, se podría intentar la retirada completa del tratamiento corticoideo.

7.3.2 Paciente con tumor cerebral o metástasis cerebrales, en el que se manifiesta un descenso del estado de vigilia con/sin otros déficits neurológicos, sin tratamiento previo con corticoides (o con dosis inferiores a 16 mg de dexametasona) y sin signos que indiquen el inicio de la fase agónica (proceso de morir)

- Descartar otras causas que puedan generar el descenso del estado de vigilia: opiáceos, medicación psicoactiva (benzodiacepinas, antidepresivos, neurolépticos, etc.), trastornos metabólicos o hidroelectrolíticos, infecciones, y otros.
- En el caso de que se descarten los problemas anteriores, ensayar el tratamiento con dexametasona según los supuestos clínicos siguientes:
 - Existencia de focalidad neurológica sin tratamiento previo con corticoides (o con dosis inferiores a 16 mg de dexametasona) y sin signos que indiquen el inicio de fase agónica:
 - Instaurar tratamiento con dexametasona 16 mg vo/v/sc en el desayuno. Mantener durante 3 días.

- Si se objetiva mejoría, proceder a una reducción paulatina (4 mg cada 5 días) hasta encontrar la dosis mínima eficaz. No emplear dosis inferiores a 4 mg/día ni menores a la que el paciente recibía previamente.
- Si no se objetiva mejoría, proceder a una reducción rápida (4 mg cada 24 horas). En caso de que se objetive el inicio de la fase agónica o de la situación de últimos días, llegar a la retirada completa. En caso de dudas sobre el pronóstico, mantener 4 mg en el desayuno.
- Existencia de focalidad neurológica con y sin tratamiento previo con corticoides y con signos que indiquen el inicio de la fase agónica o situación de últimos días:
 - Si el paciente se encuentra en tratamiento con corticoides, proceder a una reducción rápida de estos (4 mg cada 24 horas) hasta suspender su administración.
 - Si no está recibiendo tratamiento con corticoides no está indicado iniciar su administración.
- Paciente con tumor cerebral en el que se manifiesta focalidad neurológica sin tratamiento previo con corticoides (o con dosis inferiores a 16 mg de dexametasona) y con dudas sobre si está en los últimos días de la vida:
 - Realizar un ensayo durante 3 días con dexametasona 16 mg vo/iv/sc en el desayuno con fines terapéuticos, y/o ayuda al diagnóstico de la situación clínica.
 - Si se objetiva mejoría, proceder a una reducción paulatina (4 mg cada 5 días) hasta encontrar la dosis mínima eficaz. No emplear dosis inferiores a 4 mg día ni menores a la que el paciente recibía previamente.
 - Si no se objetiva mejoría, proceder a una reducción rápida (4 mg cada 24 horas). En caso de confirmarse la fase agónica, llegar a la retirada completa. En caso de dudas, mantener 4 mg en el desayuno.

ANEXO. FICHA FARMACOLÓGICA

Dexametasona

Corticosteroide sintético con menor efecto mineralocorticoide y por tanto menor riesgo de causar efectos secundarios de este tipo.

Biodisponibilidad oral: buena absorción. Su vida media plasmática es de 4 horas, pero la biológica es más prolongada, hasta 36-54 horas, por lo que algunos autores defienden su empleo en dosis única matutina.

Relación de dosis con otros corticoesteroides: más potente que otros en la supresión del eje hipotálamo-hipofisario; es suficiente 1 mg diario para ello. Una cantidad de 0,75 mg de dexametasona equivale a 5 mg de prednisona o 4 mg de metilprednisolona.

Interacciones: los antiácidos pueden disminuir su absorción. Con los anticoagulantes orales.

Efectos secundarios: relacionados con la dosis total administrada y la duración del tratamiento; la hipoalbuminemia (albúmina sérica <2,5g/100 mL) es un factor predisponente. Frecuentes: 1) miopatía esteroidea, asociada con mayor frecuencia a esteroides fluorados. Puede aparecer hasta en el 45-50 % de los pacientes tras 3 semanas de tratamiento. Algunos autores recomiendan el paso a metilprednisona; 2) trastornos psiquiátricos: euforia, insomnio (que puede ser minimizado evitando la administración nocturna), depresión, trastornos de conducta, delirium (con irritabilidad, ansiedad, insomnio, dificultades de concentración, euforia y depresión), psicosis corticoidea (existencia de ideas delirantes e inquietud psicomotriz). Estos problemas responden a la disminución o supresión de los corticoides, aunque con frecuencia esta medida no puede adoptarse para evitar la aparición de otros síntomas de tipo neurológico. Por esta razón se tratan habitualmente, según el caso, con ansiolíticos, antidepresivos o neurolépticos; 3) gastrointestinales, entre los que destacan la posibilidad de sangrado gastrointestinal, especialmente si son asociados a AINE, y la posibilidad de una perforación intestinal, que habitualmente aparece en el sigma, con escasos síntomas y en pacientes con historia previa de estreñimiento; 4) edemas periféricos hasta en el 40% de los pacientes. Se han empleado diuréticos con escaso éxito, por lo que se recomienda disminuir la dosis de corticoides; 5) hiperglucemias en pacientes con diabetes o incluso el comienzo de una diabetes mellitus. Se recomienda disminuir la dosis, si es posible, y se pueden emplear antidiabéticos orales (ADO) o insulina (habitualmente lo más rentable).

8

**SÍNTOMAS
SISTÉMICOS**

Capítulo 8.1

SÍNDROME CAQUEXIA-ANOREXIA

Juan Luis Torres Tenor, Aránzazu Castellano Candalija

INTRODUCCIÓN	379
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	383
SITUACIONES CLÍNICAS	384
8.1.0 Conducta general en los pacientes con síndrome de caquexia-anorexia	384
8.1.1 Paciente con anorexia y astenia cuyo pronóstico vital previsible es superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI <4 pts), sin antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa y sin respuesta a procinéticos	385
8.1.2 Paciente con anorexia, con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa, o sin respuesta a tratamiento previo con acetato de megestrol y procinéticos	385
8.1.3 Paciente con anorexia con pronóstico vital previsible inferior a 4 semanas (PaP Score B/C y/o PPI >6)	385
ANEXOS	386

INTRODUCCIÓN

Concepto

El síndrome caquexia-anorexia es una de las complicaciones más frecuentes de las enfermedades avanzadas; sin embargo, permanece infradiagnosticado e infratratado, lo que condiciona una peor calidad de vida y una menor supervivencia¹. Numerosos factores contribuyen a su compleja fisiopatología, con el resultado de una alteración metabólica irreversible, en la que destacan la desregulación neurohormonal, la inflamación sistémica y el incremento del catabolismo, con especial implicación de las citocinas proinflamatorias².

El síndrome comprende diferentes signos y síntomas, tales como anorexia, pérdida de masa muscular y de peso, disminución de la actividad física, saciedad precoz, alteraciones del gusto, náuseas crónicas, astenia o alteraciones cognitivas¹. La caquexia progresa a lo largo de la evolución de la enfermedad, con una fase inicial de precaquexia, en la que existe un potencial de mejoría con las intervenciones terapéuticas, hasta una caquexia avanzada vinculada a la enfermedad en fase terminal, por definición refractaria a los tratamientos.³

Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico, se requiere la existencia de malnutrición combinada con alteraciones metabólicas relacionadas con la enfermedad de base. A este respecto se recomienda la coexistencia de tres criterios diagnósticos: confirmación de malnutrición con una prueba diagnóstica validada, evidencia de un estado de inflamación sistémica (como, por ejemplo, la presencia de una enfermedad con alteraciones inflamatorias secundarias, como es el caso del cáncer) y objetivación de un rasgo fenotípico de reducción de la masa corporal: pérdida de peso superior al 5% en 6 meses, índice de masa corporal inferior a 20 kg/m² o escasa masa muscular⁴. De entre estos rasgos, se emplea con mayor frecuencia la reducción global del peso, por su mayor facilidad para determinarla, aunque es más específica la objetivación de una baja masa muscular mediante pruebas de imagen o el ángulo de fase⁵.

La anorexia y la astenia se considerarán dentro del síndrome cuando se hayan descartado otras causas, y especialmente las que puedan ser atenuadas, como las alteraciones de la boca, los fármacos y las alteraciones emocionales.

Tratamiento

El abordaje terapéutico de la caquexia debe ser global y multidimensional, con medidas nutricionales, farmacológicas, psicosociales o ejercicio físico.⁶

Dentro del tratamiento nutricional, el consejo dietético permite aportar información para evitar el seguimiento de dietas alternativas sin evidencia científica, potencialmente perniciosas. Se recomiendan comidas frecuentes de poca cantidad, con una adecuada presencia de proteínas y un predominio de las grasas sobre los hidratos de carbono, de cara a obtener una alta cantidad de energía en poco volumen de alimento y minimizar el riesgo de hiperglucemia⁷. El uso de suplementos orales hipercalóricos e hiperproteicos cuenta con escasa evidencia científica que apoye su eficacia en las enfermedades oncológicas avanzadas, en las que la caquexia ya se considera por definición refractaria al tratamiento dietético o farmacológico. No se recomiendan en este tipo de pacientes y no existen unas claras recomendaciones para su implementación rutinaria en la práctica clínica^{6,7,8}. Además, existe el problema añadido de la alta frecuencia de mala adherencia a su consumo por la propia hiporexia o mala tolerancia digestiva. Por otra parte, algunos estudios sugieren los beneficios que se obtienen de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia⁹. En casos muy seleccionados previamente a la aparición de la caquexia, en los que surge una alteración temprana de la ingesta oral (por obstrucciones mecánicas secundarias al tumor o por enfermedades neurodegenerativas, por ejemplo) puede plantearse la nutrición artificial enteral, mediante sonda nasogástrica o gastrostomía, preferida si se espera que el aporte dure más de 4 semanas. Sin embargo, la nutrición artificial, tanto enteral como parenteral, no está indicada en el manejo de la caquexia establecida.^{6,7}

El tratamiento farmacológico del síndrome caquexia-anorexia está orientado a mejorar los síntomas predominantes. Solo dos fármacos han demostrado beneficios significativos sobre la anorexia y la ganancia de peso en los pacientes con cáncer avanzado: el acetato de megestrol y los esteroides, cuyos efectos beneficiosos cuentan con mucha menor evidencia en las enfermedades no oncológicas. El acetato de megestrol ha demostrado discretas mejoras en el apetito y la ganancia de peso, aunque no en la calidad de vida, ganancia de masa muscular o mejoría de la funcionalidad⁸. No obstante, su uso clínico está limitado por sus potenciales efectos secundarios, entre los que destaca el aumento del riesgo de tromboembolismo¹⁰. No se han definido claramente las dosis óptimas y, aunque dosis más altas pueden estar asociadas a mayor ganancia ponderal, teniendo en cuenta que las ganancias ponderales son modestas y que el riesgo tromboembólico está especialmente aumentado en los pacientes con cáncer avanzado, la práctica habitual es evitar dosis muy altas de este fármaco.^{8,10,11} Los esteroides tienen un efecto orexígeno, pero sin una clara mejoría en la ganancia de peso o la supervivencia¹². Este efecto orexígeno es temporal, por lo que se prefieren en pacientes con pronóstico vital corto; no obstante, la duración de su tratamiento no está claramente establecida, por lo que podría plantearse mantenerlo hasta incluso las 6-12 semanas. No existen claras diferencias en la eficacia entre el acetato de megestrol y los esteroides¹². El efecto suele manifestarse en los primeros días

de tratamiento, aunque el del acetato de megestrol puede retrasarse hasta las dos semanas. Por otra parte, los procinéticos como la metoclopramida (el más estudiado en esta situación clínica) y la domperidona pueden ser de utilidad gracias a su capacidad para mejorar el funcionamiento gastrointestinal enlentecido por la alteración del sistema nervioso autónomo, muy frecuente en este contexto, y manifestado como saciedad precoz, náusea crónica, dispepsia u otros datos de gastroparesia¹³. En caso de coexistir con náuseas crónicas, otros fármacos con capacidad antiemética, como la olanzapina (con acción mixta sobre náuseas y anorexia), podrían ser de utilidad¹⁴.

Respecto al resto de los fármacos investigados en este terreno, cabe señalar los antagonistas de la grelina, principalmente la anamorelina, con la que se ha observado en algunos estudios una discreta mejoría en lo que respecta al aumento de peso, aunque de manera insuficiente para su aprobación comercial, por lo que actualmente no se recomienda su uso para esta indicación¹³.

Respecto al ejercicio físico en el paciente oncológico avanzado, la evidencia científica actual pone de manifiesto que es seguro y con claros beneficios en la calidad de vida, capacidad aeróbica, fuerza muscular, autoestima, astenia y ansiedad.^{15,16,17} Para ello, se necesitan programas basados en combinaciones de ejercicios de resistencia y aeróbicos, guiados por profesionales expertos en la práctica deportiva que lo estructuren respecto a su modalidad, frecuencia, intensidad y duración. En general, se recomiendan programas de 3 sesiones semanales, con una duración de 10-60 minutos por sesión, con intensidad moderada-alta, medida con la frecuencia cardíaca, la cual debe mantenerse en el 50-75% de la máxima recomendada por edad.^{6,7} El tratamiento de la astenia, o fatiga, con psicoestimulantes no se recomienda dada la ausencia de datos que demuestren su eficacia.¹⁸

Referencias bibliográficas

1. Scholnik-Cabrera A, Chávez-Blanco A, Domínguez-Gómez G, Dueñas-González A. Understanding tumor anabolism and patient catabolism in cancer-associated cachexia. *Am J Cancer Res*. 2017;7:1107-1135.
2. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jan 18;4:17105. doi: 10.1038/nrdp.2017.105.
3. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12:489-495.
4. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition -A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr*. 2019;38:1-9.
5. Baracos VE, Mazurak VC, Bhullar AS. Cancer cachexia is defined by an ongoing loss of skeletal muscle mass. *Ann Palliat Med*. 2019;8:3-12.

6. Arends J, Strasser F, Gonella S, Solheim TS, Madeddu C, Ravasco P, et al; ESMO Guidelines Committee. Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *ESMO Open*. 2021 Jun;6(3):100092. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100092.
7. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021;40:2898-2913.
8. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, Del Fabbro E, Dixon S, et al. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38:2438-2453.
9. Dewey A, Baughan C, Dean T, Higgins B, Johnson I. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;2007(1):CD004597. doi: 10.1002/14651858.CD004597.pub2.
10. Ruiz García V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, González Perales JL, Bort-Martí S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;2013(3):CD004310. doi: 10.1002/14651858.CD004310.pub3.
11. Ruiz-García V, Juan O, Pérez Hoyos S, Peiró R, Ramón N, Rosero MA, García MA. Acetato de megestrol: una revisión sistemática de su utilidad clínica para la ganancia de peso en los enfermos con neoplasia y caquexia. *Med Clín (Barc)*. 2002;119:166-70.
12. Currow DC, Glare P, Louw S, Martin P, Clark K, Fazekas B, et al. A randomised, double blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer. *Sci Rep*. 2021 Jan 28;11(1):2421. doi: 10.1038/s41598-021-82120-8.
13. Malik JS, Yennurajalingam S. Prokinetics and ghrelin for the management of cancer cachexia syndrome. *Ann Palliat Med*. 2019;8:80-85.
14. Navari RM, Pywell CM, Le-Rademacher JG, White P, Dodge AB, Albany C, Loprinzi CL. Olanzapine for the Treatment of Advanced Cancer-Related Chronic Nausea and/or Vomiting: A Randomized Pilot Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:895-899.
15. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11(11):CD006145.
16. Hardee JP, Counts BR, Carson JA. Understanding the role of exercise in cancer cachexia therapy. *Am J Lifestyle Med*. 2019;13:46-60.
17. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3:961-968.
18. Chapman EJ, Martino ED, Edwards Z, Black K, Maddocks M, Bennett MI. Practice review: Evidence-based and effective management of fatigue in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 2022;36:7-14.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
Conducta general en paciente con caquexia	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de factores clínicos potencialmente corregibles: dolor, complicaciones metabólicas, estreñimiento, vómitos o alteraciones orales 	<ul style="list-style-type: none"> • Optimizar el tratamiento del resto de síntomas • Retirar o disminuir la dosis de fármacos que puedan contribuir • Consejo nutricional • Intervención psicosocial
Caquexia con anorexia y datos de gastroparesia o náusea crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Revisión de la medicación actual 	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar el inicio de la toma de procinéticos (metoclopramida o domperidona) • Valorar la toma de olanzapina en la náusea crónica refractaria
Caquexia, anorexia o astenia, y pronóstico vital estimado superior a cuatro semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de factores clínicos potencialmente corregibles: dolor, complicaciones metabólicas, estreñimiento, vómitos o alteraciones orales 	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar el inicio de la toma de acetato de megestrol
Caquexia, anorexia o astenia, y pronóstico vital estimado inferior a cuatro semanas	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar la existencia o antecedentes de tromboembolismo 	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar el inicio de la toma de esteroides

SITUACIONES CLÍNICAS

8.1.0 Conducta general en los pacientes con síndrome de caquexia-anorexia

- Optimizar el tratamiento de otros síntomas con potencial influencia sobre el síndrome de caquexia-anorexia, como dolor, complicaciones metabólicas (hipocalcemia, hipercalcemia, hipoglucemia o hiperglucemia), estreñimiento, vómitos o alteraciones en la boca.
- Retirar o disminuir hasta la dosis mínima eficaz los tratamientos que puedan agravar el síndrome caquexia-anorexia, entre los que destacan las benzodiazepinas, los antidepresivos, los neurolépticos, los diuréticos, la amiodarona, la digoxina, los antihipertensivos o los opioides.
- Consejo dietético: se recomiendan comidas frecuentes de escasa cantidad, con un adecuado contenido de proteínas y un predominio de las grasas sobre los hidratos de carbono. Valorar los suplementos con ácidos grasos omega-3 en pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia. Proporcionar información para evitar el uso de dietas alternativas sin evidencia científica, potencialmente perniciosas.
- Ofrecer un programa de ejercicio físico adecuado a las capacidades del paciente, basado en combinaciones de ejercicios aeróbicos, de resistencia y de fuerza. Se recomiendan programas de tres sesiones semanales, con una duración de 10-60 minutos por sesión, con intensidad moderada-alta, al 50-75% de la frecuencia cardíaca máxima recomendada según la edad. Pueden recomendarse alternativas más sencillas como caminar, según capacidad, 15-60 min/día.
- Proponer intervenciones psicosociales individualizadas, en caso de que se disponga de este recurso, orientadas a la comprensión y afrontamiento del proceso de caquexia, enfocándolo principalmente en la pérdida de peso y apetito.
- Iniciar la toma de procinéticos (metoclopramida o domperidona) en caso de saciedad precoz, náusea crónica, dispepsia u otros datos de gastroparesia.
 - Metoclopramida: 10 mg cada 8 horas.
 - Domperidona: 10 mg cada 8 horas.
- Si no se obtiene respuesta en una semana, aplicar directrices de las situaciones clínicas 7.1.1-7.1.3.

8.1.1 **Paciente con anorexia y astenia cuyo pronóstico vital previsible es superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI <4 pts), sin antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa y sin respuesta a procinéticos**

- Valorar el inicio de la toma de acetato de megestrol según la pauta siguiente:
 - Dosis inicial de 320 mg/día. Incrementar 160-320 mg/día cada 5-7 días hasta llegar a 800 mg/día, según respuesta. La relación beneficio-riesgo de dosis superiores (ganancia ponderal frente a tromboembolismo) no sería adecuada en pacientes con cáncer avanzado.
 - Si no se objetiva respuesta a los 7 días de tratamiento con 800 mg/día, suspender la toma del fármaco. No superar esta dosis cualquiera que sea el grado de respuesta.
 - Considerar suspender la toma de procinéticos si no hay dispepsia o náuseas.

8.1.2 **Paciente con anorexia, con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa, o sin respuesta a tratamiento previo con acetato de megestrol y procinéticos**

- Valorar el seguimiento de la conducta general descrita en la situación clínica 8.1.0, individualizada en función de la comorbilidad y el pronóstico.
- Valorar la suspensión de los procinéticos si se inició su toma.
- Suspender la toma de acetato de megestrol y valorar el inicio de tratamiento con esteroides:
 - Dexametasona 6-8 mg/día (u otros esteroides en dosis equivalentes), en dosis única por la mañana.
 - Si no se objetiva respuesta a los 7 días de tratamiento con 6-8 mg/día de dexametasona (u otros esteroides en dosis equivalente), suspender el tratamiento.
 - Si se objetiva una respuesta a los 7 días, reducir la dosis hasta la mínima eficaz.
 - La duración no está establecida, por lo que el tratamiento puede prolongarse de manera razonable hasta incluso las 6-12 semanas en los pacientes en los que sí es eficaz. Vigilar los efectos secundarios que pueden alterar la relación beneficio-riesgo de estos fármacos.

8.1.3 **Paciente con anorexia con pronóstico vital previsible inferior a 4 semanas (PaP Score B/C y/o PPI >6)**

- Valorar la aplicación de la conducta general descrita en la situación clínica 8.1.0, individualizada en función de la comorbilidad y el pronóstico.
- Valorar iniciar la toma de esteroides según se describe en la situación clínica 8.1.2.

ANEXO. NOTAS FARMACOLÓGICAS

Acetato de megestrol

Es un progestágeno con efecto orexígeno, aprobado para el tratamiento del síndrome caquexia-anorexia asociada a neoplasia avanzada.

Dosis: el esquema usual de tratamiento es comenzar con dosis bajas, 160-320 mg/día, e incrementar hasta conseguir el efecto, sin sobrepasar los 800 mg/día.

Efectos secundarios: destacan el aumento de los fenómenos tromboembólicos, la retención hídrica y el edema periférico, la insuficiencia suprarrenal y el hipogonadismo en varones; otros son: hiperglucemia, depresión, insomnio, astenia, náuseas y vómitos, estreñimiento, hipertensión arterial.

Contraindicaciones: no debería usarse si hay antecedentes de trombosis venosa, insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal, o colestasis. Interrumpir el tratamiento si aparece hipertensión arterial, migraña o alteraciones visuales.

Domperidona

Es un procinético y antiemético. No atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que la aparición de reacciones extrapiramidales con su uso es rara. Las dosis utilizadas en la caquexia son similares a las antieméticas, es decir, 10 mg/8 h.

Metoclopramida

Es un procinético y antiemético. Las dosis utilizadas en la caquexia son similares a las antieméticas, 10 mg/8 h; no hay datos que demuestren que la administración de dosis superiores sean eficaces para mejorar la anorexia.

Capítulo 8.2

SUDORACIÓN, SOFOCOS

Miguel Ángel Benítez-Rosario, Toribio González Guillermo

INTRODUCCIÓN	389
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	390
SITUACIONES CLÍNICAS	391
8.2.1 Paciente con tumoración de mama, próstata o endometrio, que presenta episodios de sudoración profusa, o con cualquier tumor y rubefacción facial	391
8.2.2 Paciente con tumoración de origen distinto a los descritos en las situaciones anteriores, que presenta episodios de sudoración profusa	392
8.2.3 Paciente con tumoración de origen distinto a los descritos en las situaciones anteriores, que presenta episodios de sudoración profusa, sin repuesta a los tratamientos expuestos en las situaciones clínicas anteriores	393
ANEXOS	394

INTRODUCCIÓN

La sudoración profusa puede ser continua o hacerse presente solo por la noche. Puede presentarse sola o, lo que es más frecuente, en el contexto de los sofocos. Puede provocar alteración de la autoimagen y de la calidad de vida. Las crisis de rubefacción facial también son una complicación del cáncer en fase terminal.

Las causas pueden ser: a) el propio tumor, como sucede con las neoplasias hematológicas, las renales y los tumores que producen hormonas; b) infecciones, en las que la sudoración se asocia a los episodios de fiebre; c) secundarios a los tratamientos hormonales, antidepresivos u opioides.

No hay evidencia acerca de cuál es el mejor tratamiento. No obstante, existen datos, procedentes de series de casos, sobre la utilidad de:¹⁻³ a) el tratamiento hormonal en los pacientes con tumores de mama o próstata para la sudoración y los sofocos; b) los antimuscarínicos, gabapentina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina, especialmente la paroxetina y la venlafaxina para la hiperhidrosis y los sofocos; c) AINE y corticoides para la hiperhidrosis sin sofocos. Algunos autores también consideran, en relación a las observaciones de serie de casos, el uso de la olanzapina en dosis de 5 mg/día,^{1,3} o el dronabinol.⁴

Referencias bibliográficas

1. Dalal S, Arthur JA. Overview of sweating in palliative care. Uptodate, 2021.
2. PDQ Supportive and Palliative Care Editorial Board. Hot Flashes and Night Sweats (PDQ®): Health Professional Version. 2021 Jul 27. En: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. PMID: 26389188.
3. Wilcock A, Howard P, Charlesworth S. Palliative Care Formulary 7. London: Pharmaceutical Press, 2020.
4. Carr C, Vertelney H, Fronk J, Trieu S. Dronabinol for the Treatment of Paraneoplastic Night Sweats in Cancer Patients: A Report of Five Cases. *J Palliat Med.* 2019 Oct;22(10):1221-1223.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Tratamiento
Sudoración + ¿fiebre?	<ul style="list-style-type: none"> • Descartar síndrome febril • Evaluar el origen del síndrome febril si lo hay 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de antipiréticos • Tratamiento de la infección si procede
Sudoración y rubefacción	<ul style="list-style-type: none"> • Existencia de cáncer de mama, próstata o endometrio 	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonal (megestrol) y si no hay respuesta tratamiento general con paroxetina, gabapentina, antimuscarínicos • Selección entre tratamiento hormonal (megestrol) o tratamiento general progresivo según respuesta: AINE, corticoides, paroxetina/venlafaxina, gabapentina, antimuscarínicos
Sudoración	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de rubefacción 	<ul style="list-style-type: none"> • Selección de tratamiento general progresivo según respuesta: AINE, corticoides, paroxetina/venlafaxina, gabapentina, antimuscarínicos
Sudoración	<ul style="list-style-type: none"> • Inadecuada respuesta a los tratamientos reseñados 	<ul style="list-style-type: none"> • Selección de tratamientos alternativos: ranitidina, propranolol, olanzapina, amitriptilina • Considerar si procede un cambio de opioides

SITUACIONES CLÍNICAS

8.2.0 Criterios generales para la selección del tratamiento

- Considerar si el cuadro clínico es intenso y/o no hay repuesta de la hiperhidrosis o los sofocos al tratamiento:
 - La suspensión de los siguientes fármacos. La historia clínica puede ayudar a identificar el fármaco implicado (desarrollo de la hiperhidrosis tras la exposición al fármaco):
- Antidepresivos: bupropión, IRSS, tricíclicos, ISNS.
- Antipiréticos: paracetamol, AINE.
- Agentes hormonales.
- Otros: opioides, betaagonistas, betabloqueantes, antagonistas del calcio, donepezilo, omeprazol, tramadol.
 - Infección, hipertiroidismo, diabetes insípida.

8.2.1 Paciente con tumoración de mama, próstata o endometrio, que presenta episodios de sudoración profusa, o con cualquier tumor y rubefacción facial

- Sin cuadro depresivo asociado:
 - Iniciar la administración de acetato de megestrol 20 mg/12 h. Si la respuesta es parcial, aumentar 20 mg/día cada 3-5 días hasta obtener la mínima dosis eficaz.
 - Si no hay respuesta después de dos-tres semanas con 60 mg/día, o la respuesta es incompleta con 160 mg/día, sustituir el megestrol por paroxetina 20 mg/día.
 - Si no hay respuesta a los 7 días, sustituir la paroxetina por gabapentina 200 mg/día. Incrementar la dosis de gabapentina cada 2-3 días hasta obtener efecto o llegar a 900 mg/día.
 - Si no hay respuesta tras una semana con gabapentina 900 mg/día, o la respuesta es parcial, asociar butilbromuro de hioscina, 20 mg/8 h (u oxibutina 5 mg/día).
 - En situaciones de escasa respuesta, sustituir los fármacos seleccionados por:
 - Si el cáncer es de endometrio, acetato de medroxiprogesterona 100 mg/12 h.

- En los otros casos, venlafaxina 75 mg/día. Tener precaución con el riesgo de interacciones medicamentosas.
- Con cuadro depresivo asociado:
 - Mantener el antidepresivo previo si está siendo eficaz, y asociar megestrol. Sustituirlo posteriormente si no es eficaz por gabapentina según se describe en la situación clínica 8.2.1. sin cuadro depresivo asociado.
 - Si no hay tratamiento antidepresivo previo, o este está siendo ineficaz, iniciar la administración de paroxetina 20 mg/día (sustituir el antidepresivo previo si procede). Si no hay respuesta a los 5-7 días, asociar megestrol 20 mg/12 h, ajustar la dosis y posteriormente sustituirlo si no es eficaz por gabapentina y otros fármacos, según se describe en la situación clínica 8.2.1 sin cuadro depresivo asociado.
- Con dolor neuropático asociado:
 - Mantener el coanalgésico previo (véase el capítulo 3.4 de control del dolor neuropático) si está siendo eficaz, y asociar megestrol. Sustituir posteriormente si este no es eficaz por gabapentina, u otra alternativa, según se describe en la situación clínica 8.2.1 sin cuadro depresivo asociado.
 - Si no hay tratamiento coanalgésico previo o este no está siendo eficaz, iniciar tratamiento con venlafaxina o sustituirlo por esta 37,5 mg/día. Si no hay respuesta a los 5-7 días, aumentar la dosis hasta 75 mg/día. Si no hay respuesta tras 5-7 días, asociar acetato de megestrol 20 mg/12 h y ajustar la dosis según se describe en la situación clínica 8.2.1 sin cuadro depresivo asociado:
 - Si no hay respuesta:
 1. Del dolor neuropático ni de la sudoración o las rubefacciones, sustituir la venlafaxina y el megestrol por gabapentina u otra alternativa, según se describe en la situación clínica 8.2.1. Aplicar las dosis de gabapentina descritas en el protocolo de dolor neuropático (capítulo 4.4)
 2. De la sudoración o las rubefacciones, sustituir el megestrol por gabapentina u otra alternativa, según se describe en la situación clínica 8.2.1 sin cuadro depresivo asociado.

8.2.2 Paciente con tumoración de origen distinto a los descritos en las situaciones anteriores, que presenta episodios de sudoración profusa

- Sin cuadro depresivo asociado:
 - Iniciar, si no hay contraindicación, naproxeno (u otro AINE) 550 mg/12 h. Si no hay respuesta, sustituir por esteroides (prednisona 10 mg/día).

- Si no hay respuesta, utilizar antimuscarínicos: a) N-butilbromuro de hioscina 20 mg/8 h. Si la respuesta es parcial, incrementar nuevamente 20 mg/día cada 2-3 días hasta obtener la mínima dosis eficaz o llegar a 120 mg/día; b) oxibutina 5 mg/día.
 - En ausencia de respuesta con 60 mg/día de N-butilbromuro de hioscina, o respuesta incompleta con 120 mg/día, o con la oxibutina, sustituir por gabapentina y ajustar la dosis según se describe en la situación clínica 8.2.1 sin cuadro depresivo asociado.
 - Si no hay respuesta a la gabapentina, o la respuesta es parcial, sustituir o asociar paroxetina 20 mg/día.
- Con psicopatología asociada (trastorno de ansiedad/depresivo) y/o dolor neuropático:
 - Mantener el antidepressivo previo o coanalgésico si está siendo eficaz, y asociar N-butilbromuro de hioscina 20 mg/8 h (u oxibutina 5 mg/día). Aumentar 20 mg/día cada 2-3 días hasta obtener la dosis mínima eficaz o llegar a 120 mg/día.
 - Si no hay respuesta:
 - De la psicopatología, el dolor neuropático, la sudoración y las rubefacciones, sustituir el N-butilbromuro de hioscina por venlafaxina (37,5-75 mg/día).
 - Del dolor neuropático, la sudoración y las rubefacciones, sustituir el N-butilbromuro de hioscina por gabapentina o venlafaxina, según tratamiento previo (dosificaciones descritas en la situación clínica 8.2.1.)
 - 1. De la sudoración o las rubefacciones, sustituir el N-butilbromuro de hioscina por gabapentina, venlafaxina, paroxetina o cimetidina, según el tratamiento previo u otra alternativa (dosificaciones descritas en la situación clínica 8.2.1 sin cuadro depresivo asociado).

8.2.3 Paciente con tumoración de origen distinto a los descritos en las situaciones anteriores, que presenta episodios de sudoración profusa, sin repuesta a los tratamientos expuestos en las situaciones clínicas anteriores

Ensayar:

- Olanzapina 5 mg/día.
- Citalopram 20 mg/día.
- Ranitidina 150 mg/12 h.
- Propranolol 10-20 mg/8-12 h.
- Cambio de opioides si la historia clínica es sugestiva de sudoración e inicio/mantenimiento del tratamiento opioide.

ANEXO. NOTA FARMACOLÓGICA

Acetato de megestrol

Gestágeno. Sus mecanismos de acción hormonales lo hacen eficaz en el control de la sudoración relacionada con deprivación hormonal basal o terapéutica.

- **Dosificación:** 20 mg/12 h. Incrementar a 20 mg/8 h si no hay respuesta en 72 horas. Si la respuesta es parcial, incrementar nuevamente 20 mg/día cada 2-3 días hasta obtener la mínima dosis eficaz o llegar a 160 mg/día. Considerarlo ineficaz si no hay respuesta a una dosis de 60 mg/día.
- **Efectos secundarios e interacciones.** Véase anexos de capítulo 7.1 y capítulo 13.6.

Ranitidina

Antihistamínico H₂. Se desconoce el porqué de su eficacia en las sudoraciones, y no hay observaciones relativas a que otros antihistamínicos presenten un efecto similar.

- **Dosificación:** 400–800 mg/día según respuesta. Deben disminuirse en caso de insuficiencia renal.
- **Efectos secundarios:** confusión en ancianos, ginecomastia. Interacciones: warfarina, lidocaína, antagonistas del calcio, clometiazol, diacepam, metadono, fenitoína, IRSS, fentanilo, mirtazapina (véase el capítulo 14.4).

Gabapentina

Anticonvulsivo y coanalgésico eficaz en el tratamiento del dolor neuropático. Se desconoce el mecanismo de acción por el que es eficaz en la sudoración. No existen observaciones que muestren que la pregabalina también es eficaz en esta indicación.

- **Dosificación:** Gabapentina 200 mg/día. Incrementar 200 mg/día cada 2-3 días hasta obtener efecto o llegar a 900 mg/día.
- **Efectos secundarios e interacciones.** Véase el anexo del capítulo 4.4.
- **Consideraciones:** Puede asociarse a otros coanalgésicos de grupo distinto.

Medroxiprogesterona

Progestágeno sintético. Su utilidad en el control de la sudoración y la rubefacción guarda relación con sus efectos hormonales.

- **Dosificación:** 100 mg cada 12 horas.
- **Efectos secundarios:** náuseas, vómitos, mastalgias, migrañas, cambios emocionales con ansiedad o tristeza. Usar con precaución en presencia de psicopatología, diabetes y antecedentes de trombosis venosa. No utilizar en caso de tromboflebitis o hipercalcemia.
- **Interacciones:** su metabolismo hepático es acelerado por fenitoína, fenobarbital, carbamacepina y oxcarbamacepina, entre otros.

N-butilbromuro de hioscina

Anticolinérgico. Su eficacia está relacionada con su mecanismo de acción principal.

- **Dosificación:** 20 mg/8 h. Aumentar 20 mg/día cada 2-3 días hasta obtener la mínima dosis eficaz o llegar a 120 mg/día.
- **Efectos secundarios:** boca seca. Véase el anexo del capítulo 12.3 para más información.

Paroxetina

Antidepresivo, inhibidor de la recaptación selectiva de serotonina, mecanismo que puede estar relacionado con su eficacia en la sudoración. Se desconoce si el efecto es fármaco-dependiente o es general para todos los IRSS.

- **Dosificación:** 20 mg/día. En pacientes de edad igual o superior a 80 años, o especialmente debilitados, iniciar con 10 mg/día, y aumentar la dosis a los 3-4 días según tolerancia.
- **Efectos secundarios e interacciones:** Ver el anexo del capítulo 6.1.
- **Consideraciones:** puede asociarse a otros antidepresivos de grupo distinto como la mirtazapina, con posibilidad de incrementar la eficacia en la depresión. Tiene un efecto dudoso si se asocia a antidepresivos tricíclicos; no es lógica la asociación con otros IRSS.

Venlafaxina

Antidepresivo con propiedades analgésicas en el dolor neuropático. Su eficacia en la sudoración podría estar relacionada con su modificación del sistema catecolinérgico y serotoninérgico.

- **Dosificación:** venlafaxina 37,5 mg/día. Aumentar a 75 mg/día. si no hay respuesta a los 5-7 días.
 - **Efectos secundarios e interacciones:** ver el anexo del capítulo 6.1.
 - **Consideraciones:** puede asociarse a otros antidepresivos de grupo distinto, como la mirtazapina, con posibilidad de que aumente la eficacia en la depresión. Tiene un efecto dudoso si se asocia a antidepresivos tricíclicos o IRSS.
-

Capítulo 8.3

FIEBRE - INFECCIONES

Alberto Alonso Babarro, Marta Mora Rillo

INTRODUCCIÓN	399
SITUACIONES CLÍNICAS	405
8.3.1 Consideraciones generales en el abordaje de la patología infecciosa más frecuente en los pacientes al final de la vida	405
8.3.2 Paciente con sospecha de fiebre de origen tumoral	407
8.3.3 Paciente con demencia avanzada y sospecha de broncoaspiración	407
8.3.4 Sospecha de infección de catéter central tunelizado permanente	407

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedades avanzadas son especialmente propensos a sufrir infecciones debido a la inmunosenescencia acelerada que acompaña a la alta frecuencia de malnutrición, inmovilidad, fallos orgánicos y, en el caso del cáncer avanzado, a la necrosis tisular por el tumor y los tratamientos antineoplásicos.^{1,2}

El desarrollo actual de la medicina nos ha permitido afrontar con éxito el tratamiento de la mayor parte de las infecciones y resulta difícil entender que pueda haber infecciones sin opciones de curación. La existencia de problemas en el tratamiento de las infecciones en pacientes con gran comorbilidad y/o al final de la vida se tiende a valorar como una consecuencia de la aparición de microorganismos más resistentes, “cuestión de dar con el fármaco más adecuado”, y no parece que se ponga en duda la posible falta de eficacia de los antimicrobianos en el control de los síntomas. Sin embargo, está claro que hay una sobreutilización de agentes antimicrobianos y que la resistencia a estos agentes se ha convertido en un problema de salud de primer orden.³

Cerca del 90% de los pacientes hospitalizados con cáncer avanzado y alrededor del 50% de los pacientes con demencia avanzada ingresados en residencias geriátricas recibieron antibióticos en las dos últimas semanas de vida.^{4,5} Incluso en pacientes que están ya en hospice/unidades de cuidados paliativos de media estancia, o en aquellos en los que ya se ha establecido que el objetivo es únicamente el confort, alrededor del 30% reciben antibióticos en la última semana de vida, en la inmensa mayoría de los casos por vía parenteral.^{6,7} Además, solo el 15% de los pacientes que recibieron antibióticos tenían documentada una indicación clara para su utilización.⁶

Los resultados de los trabajos existentes nos obligan a plantearnos si las infecciones que padecen estos enfermos son *causas* o *consecuencias* de la enfermedad. Considerar adecuadamente los objetivos del tratamiento en estos pacientes resulta esencial para diseñar una adecuada estrategia que, al menos en algunos casos, no debiera incluir la utilización de fármacos antimicrobianos.^{8,9}

Situaciones clínicas. Epidemiología

El problema de las complicaciones infecciosas en el paciente con demencia avanzada puede ilustrar bien esta dificultad a la hora de tomar decisiones. En el año 2009 se publicaron los resultados de un estudio observacional que pretendía valorar la evolución de pacientes con demencia avanzada.¹⁰ Los autores encontraron que las complicaciones más comunes eran las neumonías, los episodios febriles no filiaados y los problemas de alimentación. Por lo general todos estos

problemas eran tratados de forma agresiva, pero ese tratamiento no influía en el pronóstico de los enfermos. Es decir, la existencia de dichas complicaciones estaba asociada con muy altas tasas de mortalidad en los siguientes meses. Mientras se trataban estos episodios de forma agresiva, sin alterar el curso de la enfermedad, apenas se tomaban medidas para controlar la sintomatología que presentaban los pacientes. Claramente, el enfoque era un intento de curar las complicaciones más que de proporcionar confort al paciente. De hecho, los propios autores demuestran en su trabajo que cuando los cuidadores principales de los pacientes estudiados conocían el pronóstico de los enfermos, los propios cuidadores demandaban medidas menos agresivas, entre las que se incluía no tratar las complicaciones.

A pesar de lo comentado, sabemos que los porcentajes de pacientes con demencia avanzada tratados con antibióticos aumentan a medida que la enfermedad progresa hasta superar el 50% en las últimas semanas de la vida.⁵ En un trabajo realizado en residencias de ancianos de Boston (Massachusetts, EEUU), que incluía a más de 300 pacientes con demencia avanzada se analizaron los efectos del tratamiento de los episodios de neumonía sobre la supervivencia y la calidad de vida, medida en términos de control de los síntomas.¹¹ Los autores constataron que los pacientes tratados con antibióticos tuvieron una supervivencia más prolongada, pero con peor control sintomático. Es decir, los enfermos vivían más tiempo, pero afrontaban mayores complicaciones y su calidad de vida empeoraba sustancialmente.

Las infecciones son también una causa frecuente de deterioro de la calidad de vida en el paciente con cáncer avanzado. En una revisión de estudios se observó que entre el 40% y el 80% de estos enfermos sufren infecciones, principalmente respiratorias y del tracto urinario.¹² Como en el resto de las afecciones avanzadas, a medida que la enfermedad progresa estas infecciones son más frecuentes. Así, el 90% de los pacientes hospitalizados con cáncer avanzado reciben antimicrobianos en la última semana de vida.^{1,13} Estos porcentajes disminuyen un poco cuando los pacientes están recibiendo cuidados paliativos y especialmente cuando son cuidados en el domicilio, pero siguen siendo bastante elevados. En conjunto, más del 80% de estos enfermos reciben tratamiento, la mayoría de forma empírica.^{3,7,13-15}

Los estudios realizados demuestran que en todos los pacientes con enfermedades avanzadas la existencia de episodios de infección y su intensidad están directamente relacionados con el acortamiento de la supervivencia.¹⁵⁻¹⁷ Por otra parte, no se puede olvidar que cuando existe una respuesta favorable al tratamiento, la supervivencia también es mayor.

Relación riesgo-beneficio

Existe la percepción de que el tratamiento de los episodios infecciosos supone casi siempre una mejoría en el control sintomático del paciente con cáncer avanzado. Una revisión sistemática analiza esta supuesta mejoría sintomática.¹⁸ Los

autores encontraron una gran dificultad al evaluar los diferentes trabajos, pues los criterios empleados para valorar la mejoría sintomática eran muy variables, lo que dificultaba mucho la comparación de los resultados. En ningún trabajo, por razones obvias, existía un grupo control. Además, los resultados dependían mucho del tipo de infección. En cualquier caso, menos del 50% de los pacientes en los distintos estudios parecían experimentar mejoría sintomática, incluido el control de la fiebre.¹⁸⁻²⁰ La mejoría sintomática se situaba por encima de ese 50% cuando provenía de episodios de sepsis o infecciones urinarias.^{18,20}

Otra cuestión importante son las dificultades diagnósticas que se dan en los pacientes con enfermedades avanzadas. La fiebre y la elevación de los reactantes de fase aguda en estos pacientes no siempre son indicativos de infección. Además, la existencia de deterioro cognitivo puede complicar la valoración de los síntomas. La procalcitonina puede ayudar al diagnóstico, especialmente en pacientes con cáncer avanzado.²¹

Otro factor que se debe tener en cuenta en el tratamiento de las infecciones en pacientes con enfermedad avanzada es la percepción de la agresividad del tratamiento. Por un lado, está claro que tendemos a sobrevalorar los efectos positivos del tratamiento con antibióticos en pacientes que están en el final de la vida. Pero, por otra parte, tendemos a considerar los antimicrobianos como fármacos inocuos, y esto no es así, especialmente en pacientes frágiles. Los efectos secundarios incluyen, aparte de los específicos de cada antibiótico, las frecuentes interacciones en pacientes comúnmente polimedicados, los problemas locales con el uso de las vías parenterales y las infecciones por *Clostridium difficile* o por selección de bacterias multirresistentes.^{8,9,22}

Un último elemento a tener en cuenta en esta difícil decisión es la posible pérdida de oportunidades terapéuticas de otros futuros pacientes, dado que el uso y sobreuso de los antimicrobianos se asocian con el desarrollo de resistencias a aquellos, resistencias que se transmiten entre bacterias y entre distintos pacientes, lo que puede restar oportunidades de tratamiento futuro.³ Así pues, el análisis del balance beneficio/riesgo debe ser individualizado, valorando el pronóstico de la enfermedad y los deseos del paciente.

Obviamente, antes de iniciar un tratamiento antibiótico es necesario documentar clínicamente el foco probable de la infección y realizar las pruebas analíticas y microbiológicas pertinentes siempre que sea posible. Paradójicamente, en la mayoría de las ocasiones esto no se realiza, y de esta forma resulta difícil valorar los criterios de éxito del tratamiento.¹³ Por otra parte, en los pacientes con cáncer es importante descartar fiebre de origen tumoral y, si se sospecha, instaurar tratamiento con naproxeno.²³

Toma de decisiones

Quizás debiéramos ver el tratamiento de las infecciones al final de la vida como una oportunidad para el diálogo, ya que son siempre marcadores pronósticos.

¿Quiere el paciente que intentemos prolongar su supervivencia o le parece más importante conseguir un buen control de los síntomas? No son decisiones fáciles. Para tomarlas es preciso tener claro los deseos de nuestros pacientes y la relación beneficio/riesgo del tratamiento. Vale la pena hacer toda esta reflexión porque no tratar es siempre una opción.⁸

Incluir en nuestras evaluaciones los factores considerados importantes por nuestros pacientes y sus cuidadores nos permitirá responder mejor a sus necesidades y facilitará la toma de decisiones acerca del tratamiento de las complicaciones. En este sentido, tener realizada una planificación de decisiones anticipada (véase el capítulo 3) e informar adecuadamente a pacientes y familiares de los beneficios y riesgos nos permitirá individualizar adecuadamente nuestras decisiones.^{8,9}

Cuando realizamos presunciones sobre lo que quieren nuestros pacientes no solemos “coincidir” con sus deseos reales. En una encuesta realizada a pacientes con enfermedades avanzadas en seguimiento por equipos de cuidados paliativos sobre si querían ser tratados con antibióticos ante la posibilidad de tener una infección, solo el 21% de los enfermos querían ser tratados en todos los casos frente al 31% que rechazaban su utilización y al 48% que supeditaban su uso a la posibilidad de conseguir una mejoría sintomática.²⁴

En conclusión, el tratamiento de las infecciones al final de la vida exige planteamientos distintos a los realizados en otras etapas de la enfermedad. Muchas veces las infecciones son consecuencias de la enfermedad y no meras complicaciones. Proponemos seguir los siguientes pasos para tratar de individualizar las decisiones:

- **Valorar** la situación basal del paciente y el pronóstico de la enfermedad.
- **Tomar decisiones centradas en el paciente.** Obviamente, para poder discutir los deseos del paciente habrá que informar previamente sobre el pronóstico y los objetivos del tratamiento. Tener realizada una planificación de decisiones anticipada facilita las conversaciones.
- **Definir los objetivos del tratamiento.** Enunciar los objetivos fundamentales del tratamiento permite valorar la congruencia con el resto de los tratamientos y fijar criterios para evaluar el grado de cumplimiento de los objetivos.^{8,9} Sin fijar esos criterios, será imposible considerar la retirada del tratamiento, porque no se podrá determinar el grado de cumplimiento de los objetivos. Esta ausencia de criterios explica la dificultad que entraña retirar antibióticos una vez que se ha iniciado su administración.²⁵ Por otra parte, si nos decidimos a tratar resulta fundamental documentar la infección con las pruebas analíticas y microbiológicas necesarias que faciliten una adecuada selección del antibiótico y el seguimiento del paciente. Considerar el antimicrobiano, como otras medidas, reevaluable, y suspenderlo si la situación clínica cambia o no se consiguen los objetivos establecidos.

Referencias bibliográficas

1. Pereira J, Watanabe S, Wolch G. A retrospective review of the frequency of infections and patterns of antibiotic utilization on a palliative care unit. *J Pain Symptom Manage.* 1998;16:374-81.
2. Vitetta L, Kenner D, Sali A. Related Articles, Bacterial infections in terminally ill hospice patients. *J Pain Symptom Manage.* 2000;20:326-34.
3. Laxminarayan R, Sridhar D, Blaser M, Wang M, Woolhouse M. Achieving global targets for antimicrobial resistance. *Science.* 2016;353:874-5.
4. Thompson AJ, Silveira MJ, Vitale CA, Malani PN. Antimicrobial use at the end of life among hospitalized patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care.* 2012;29:599-603.
5. D'Agata E, Mitchell SL. Patterns of antimicrobial use among nursing home residents with advanced dementia. *Arch Intern Med.* 2008;168:357-62.
6. Albrecht JS, McGregor JC, Fromme EK, Bearden DT, Furuno JP. A nationwide analysis of antibiotic use in hospice care in the final week of life. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46:483-90.
7. Dyer J, Vaux L, Broom A, Broom J. Antimicrobial use in patients at the end of life in an Australian hospital. *Infect Dis Health.* 2019;24:92-97.
8. Juthani-Mehta M, Malani PN, Mitchell SL. Antimicrobials at the End of Life: An Opportunity to Improve Palliative Care and Infection Management. *JAMA.* 2015;314:2017-8.
9. Kwon KT. Implementation of Antimicrobial Stewardship Programs in End-of-Life Care. *Infect Chemother.* 2019;51:89-97.
10. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med.* 2009;361:1529-38.
11. Givens JL, Jones RN, Shaffer ML, Kiely DK, Mitchell SL. Survival and comfort after treatment of pneumonia in advanced dementia. *Arch Intern Med.* 2010;170:1102-7.
12. Nagy-Agren S, Haley H. Management of infections in palliative care patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2002;24:64-70.
13. Sesma A, Cruellas M, Gascón M, et al. Estudio retrospectivo del uso de antimicrobianos en pacientes que fallecen en un servicio de oncología. *Med Palliat.* 2022;29: 12-18.
14. Chun ED, Rodgers PE, Vitale CA, Collins CD, Malani PN. Antimicrobial use among patients receiving palliative care consultation. *Am J Hosp Palliat Care.* 2010;27:261-5.
15. Tagashira Y, Kawahara K, Takamatsu A, Honda H. Antimicrobial prescribing in patients with advanced-stage illness in the antimicrobial stewardship era. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39:1023-9.
16. Kwak YG, Moon C, Kim ES, Kim BN. Frequent prescription of antibiotics and high burden of antibiotic resistance among deceased patients in general medical wards of acute care hospitals in Korea. *PLoS One.* 2016;11:e0146852.
17. Thai V, Lau F, Wolch G, Yang J, Quan H, Fassbender K. Impact of infections on the survival of hospitalized advanced cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2012;43:549-57.

18. Rosenberg JH, Albrecht JS, Fromme EK et al. Antimicrobial use for symptom management in patients receiving hospice and palliative care: a systematic review. *J Palliat Med.* 2013;16:1568-74.
19. Nakagawa S, Toya Y, Okamoto Y, Tsuneto S, Goya S, Tanimukai H, Matsuda Y, Ohno Y, Eto H, Tsugane M, Takagi T, Uejima E. Can anti-infective drugs improve the infection-related symptoms of patients with cancer during the terminal stages of their lives? *J Palliat Med.* 2010;13:535-40.
20. Helde-Frankling M, Bergqvist J, Bergman P, Björkhem-Bergman L. Antibiotic Treatment in End-of-Life Cancer Patients-A Retrospective Observational Study at a Palliative Care Center in Sweden. *Cancers (Basel).* 2016;8:84.
21. Sedef AM, Kose F, Mertsoylu H, Ozyilkan O. Procalcitonin as a biomarker for infection-related mortality in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2015;9:168-73.
22. Baghban A, Juthani-Mehta M. Antimicrobial Use at the End of Life. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31:639-647.
23. Zhang H, Wu Y, Lin Z, Zhong X, Liu T, Huang Z, Yang Y. Naproxen for the treatment of neoplastic fever: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e15840.
24. White PH, Kuhlenschmidt HL, Vancura BG, Navari RM. Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25:438-43.
25. Stiel S, Krumm N, Pestinger M et al. Antibiotics in palliative medicine-results from a prospective epidemiological investigation from the HOPE survey. *Support Care Cancer.* 2012;20:325-33.
26. Soler Mieras A, Santaeugenia González S, Montané Esteva E. Antibióticos por vía subcutánea en pacientes que precisan cuidados paliativos [Administration of subcutaneous antibiotics in patients on palliative care]. *Med Clín (Barc).* 2007;129:236-7.
27. Clayton J, Fardell B, Hutton-Potts J, Webb D, Chye R. Parenteral antibiotics in a palliative care unit: prospective analysis of current practice. *Palliat Med.* 2003;17:44-8.

SITUACIONES CLÍNICAS

8.3.1 Consideraciones generales en el abordaje de la patología infecciosa más frecuente en los pacientes al final de la vida

- Verificar la presencia mantenida, más allá de un día, de una temperatura igual o superior a 37,8 °C.
- En cualquier caso, pero máxime si se decide iniciar tratamiento antimicrobiano empírico, documentar clínica, analítica y microbiológicamente la infección siempre que sea posible. Revisar de forma detallada antecedentes microbiológicos y de exposición a antimicrobianos previos para valorar la posibilidad de que estén implicadas bacterias multirresistentes.
- Considerar siempre la epidemiología local y las guías de tratamiento antimicrobiano locales y vigentes según foco y perfil de resistencias a antimicrobianos de las bacterias habituales.
- Realizar siempre anamnesis y exploración física detallada. Considerar de forma amplia las posibles causas de los síntomas que presenta el paciente; por poner un ejemplo, la polaquiuria, el tenesmo y la disuria pueden estar en relación con antecedentes de radioterapia pélvica y no solo con infección urinaria.
- En caso de colección accesible a drenaje mediante técnicas mínimamente invasivas, siempre que el pronóstico a corto plazo no lo contraindique, será tan importante el drenaje como el antimicrobiano.
- En caso de infección crónica no curable (tumor sobreinfectado, prótesis articular, etc.) considerar tratamientos antimicrobianos dirigidos según sintomatología y solo mientras la controlen.
- En la elección del antimicrobiano considerar siempre el foco clínico, los cultivos previos y las guías antimicrobianas locales.
- Si no está disponible la vía oral, se puede considerar la antibioterapia por vía subcutánea según la siguiente tabla^{26,27}

	MSRA	Cocos gram+	Bacilos gram-	Observaciones
Teicoplanina	X	X		Cada 24 h
Ampicilina		X		Cada 4-6 h
Tobramicina			X	Cada 24 h. Antipseudomonas
Ceftriaxona		X	X	Cada 24 h. No cubre <i>Pseudomonas</i>
Cefepime		X	X	Cada 24 h. Antipseudomonas
Ertapenem		X	X	BLEE

- Según el pronóstico vital estimado del paciente considerar:
 - Inferior a 2-3 semanas (PaP Score C, PPI >6 pts).
 - Considerar la idoneidad de no instaurar antibióticos dada la alta posibilidad de que no aporten beneficio sobre la supervivencia y el control de los síntomas, y los riesgos asociados al tratamiento.
 - Considerar un mayor beneficio si hay sepsis o infección urinaria. Si se decide tratar, documentar clínica, analítica y microbiológicamente la infección siempre que sea posible. Fijar objetivos de tratamiento y criterios de retirada.
 - Instaurar tratamiento antipirético asociado al tratamiento antibiótico o como tratamiento sintomático si no se instaura antibioticoterapia.
 - Superior a 2-3 semanas (PaP Score A-B, PPI <4 pts).
 - Valorar iniciar tratamiento antibiótico empírico en función del cuadro infeccioso. Documentar clínica, analítica y microbiológicamente la infección siempre que sea posible.
 - Instaurar tratamiento antipirético asociado al tratamiento antibiótico o como tratamiento sintomático si no se instaura antibioticoterapia.
 - Si persiste el cuadro febril a las 72 horas de iniciada la administración de antibiótico, considerar que el tratamiento ha sido ineficaz por selección inadecuada del agente (en este caso será muy útil la realización previa de cultivos para adecuar el tratamiento antimicrobiano), incapacidad del organismo de mejorar por su debilidad extrema, ausencia de cuadro infeccioso bacteriano y fiebre de origen distinto a una infección, incluida fiebre tumoral.

- Si no hay semiología específica infecciosa, pensar en fiebre de origen tumoral. Puede apoyar este diagnóstico la rápida respuesta térmica a la administración de 250 mg de naproxeno cada 8-12 h.

8.3.2 Paciente con sospecha de fiebre de origen tumoral

- Mantener el tratamiento con 250 mg de naproxeno cada 8-12 h, o un AINE alternativo, durante los períodos febriles.
- Intentar suspender el tratamiento a los 3-4 días de ausencia de fiebre. Reintroducir el tratamiento según la recurrencia de la fiebre.
- Buscar el mínimo tratamiento eficaz: menor dosis y duración del AINE.

8.3.3 Paciente con demencia avanzada y sospecha de broncoaspiración

- Considerar no administrar tratamiento de acuerdo con la situación del paciente y la planificación de decisiones anticipadas.
- Si se decide administrar tratamiento, documentar clínica, analítica y microbiológicamente la infección siempre que sea posible. Revisar de forma detallada los antecedentes microbiológicos y de exposición a antimicrobianos previos para valorar la posibilidad de que estén implicadas bacterias multirresistentes.
- Valorar el inicio de tratamiento antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico 875 mg vo/iv cada 8 h. En caso de riesgo o evidencia de bacterias multirresistentes valorar la instauración de tratamiento antimicrobiano en función de los antecedentes o no iniciar. Valorar junto con los familiares criterios de retirada. Evitar una escalada del tratamiento antibiótico salvo en situaciones especiales.

8.3.4 Sospecha de infección de catéter central tunelizado permanente

- Tener en cuenta esta posibilidad siempre ante un paciente con enfermedad avanzada portador de un catéter central. Explorar siempre el catéter en busca de signos de infección local.
- Realizar hemocultivos diferenciales: muestras simultáneas de vena periférica y de catéter. Si hay crecimiento en una muestra de catéter central más de dos horas antes que en periféricos, considerar que el diagnóstico queda establecido.
- Descartar siempre complicaciones: ecocardiograma, fondo de ojo, TAC en función de clínica y hemocultivos de control.
- Tratamiento según antibiograma. En caso de *S aureus* o *Candida* sp, tratar 14 días desde que los hemocultivos de control sean estériles si

no hay complicaciones o 4-6 semanas si hay complicaciones. En caso de bacilos gramnegativos o de *Staphylococcus coagulasa* negativos (*epidermidis*, *hominis*...) la duración del tratamiento puede ser de entre 7 y 10 días.

- En casos de infección por *Staphylococcus coagulasa* negativos (*epidermidis*, *hominis*...) valorar conservar el catéter si se precisa su utilización posterior y no hay datos de infección local ni de complicaciones. En los demás casos retirar el catéter.
- Si se decide conservar el catéter, realizar sellado durante 10 días con antibiótico dirigido según antibiograma 3-5 mL manteniéndolo un mínimo de 12 horas. Aspirar la solución antes de realizar el siguiente sellado o de realizar hemocultivos.

9

COMPLICACIONES VASCULARES

Capítulo 9.1

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA: PROFILAXIS

Toribio González Guillermo, Belén Garrido Bernet

INTRODUCCIÓN	413
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	418
SITUACIONES CLÍNICAS	419
9.1.1 Profilaxis primaria de ETEV: considerar como candidato a todo paciente con situación funcional previa de PPI ≤ 4 puntos o PaP Score A o B, que precise ingreso hospitalario, en el que se dé la siguiente situación clínica	419
9.1.2 Profilaxis primaria de la ETEV en paciente ambulatorio con situación funcional previa de PPI ≤ 4 o PaP Score A o B y que no padece tumor cerebral primario o metastásico cerebral (de melanoma, cáncer de tiroides, cáncer renal y coriocarcinoma), leucemia aguda, mieloma múltiple o síndrome linfoproliferativo	420
9.1.3 Paciente portador de un catéter central permanente	421
9.1.4 Controles/seguimiento del paciente que ya recibe y/o inicia tratamiento con HBPM	421
9.1.5 Controles/seguimiento del paciente que ya recibe y/o inicia tratamiento con ACOD	422
ANEXOS	423

INTRODUCCIÓN

Riesgo trombótico en pacientes con cáncer

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo entre 4 y 7 veces mayor de desarrollar ETEV (enfermedad tromboembólica venosa) que el resto de la población, y un riesgo dos veces superior de padecer un sangrado mayor que los pacientes sin cáncer cuando se les administran anticoagulantes. La ETEV es la segunda causa de muerte en estos pacientes, inmediatamente por detrás del propio cáncer.¹⁻³

El riesgo de ETEV se relaciona en los pacientes con cáncer con factores que tienen que ver con el propio paciente, con el cáncer y con sus tratamientos:^{3,4}

- **Relacionados con el paciente.** Son edad avanzada, obesidad, tabaquismo activo, grado de actividad física, estados de hipercoagulabilidad (congénitos o adquiridos), comorbilidades (infecciones, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, tromboembolismo arterial), episodios previos de ETEV, ingresos hospitalarios, inmovilización prolongada y pobre situación funcional.
- **Relacionados con el cáncer.** Cabe destacar el cáncer activo y en estadios avanzados (metastásico), determinados tipos de cáncer más embolígenos como el de páncreas, estómago, cerebro, vejiga, ginecológicos, renal, pulmón, linfoma y síndromes mieloproliferativos. Estos fenómenos tienen que ver, entre otros factores, con la liberación por parte de las células neoplásicas de una gran variedad de sustancias procoagulantes, como el factor tisular (TF), las micropartículas derivadas del tumor TF positivas (MPs), el factor procoagulante del cáncer (CP) y las heparinasas, que generan un estado de hipercoagulabilidad.
- **Relacionados con los tratamientos.** Entre ellos la cirugía mayor, el uso de catéteres venosos centrales, la quimioterapia, los inhibidores de la proteínasa, la inmunoterapia, las terapias hormonales, los agentes antiangiogénicos.

En los pacientes oncológicos lo esperable es la concurrencia de varios de estos factores como predisponentes para el desarrollo de la ETEV.

Criterios para el tratamiento profiláctico de la ETEV

Las personas con cáncer avanzado tienen un alto riesgo de padecer enfermedad tromboembólica,⁵ pero no existe evidencia científica que justifique en ellos la anticoagulación profiláctica de forma generalizada ni prolongada si no existen otros factores de riesgo.^{6,7}

En los **pacientes hospitalizados con cáncer activo avanzado** (reciben tratamiento quimioterápico y/o se trata de un cáncer metastásico), la profilaxis primaria de la ETEV es una opción válida y aceptada en aquellos que además del cáncer tengan otros factores de riesgo sobreañadidos. En ellos se propone el uso de las HBPM.^{4,7-9}

En **pacientes ambulatorios con cáncer activo avanzado** (metastásico y en tratamiento quimioterápico), los datos de dos ensayos clínicos (AVERT y CASS-SINI) señalan que la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa debe considerarse solo en pacientes con alto riesgo de ETEV y no de una forma sistemática en todos ellos.¹⁰⁻¹³ Se plantea la utilización de escalas de cuantificación del riesgo de ETEV (índice de Khorana)^{14,15} y de sangrado para la toma de decisiones en cuanto a la prolongación de la anticoagulación profiláctica al alta, terapia expandida, con los anticoagulantes orales directos (ACOD). El índice no ha sido validado para pacientes con cáncer en fase terminal, aunque en los diferentes ensayos clínicos realizados para su validación se incluyó a pacientes con cáncer metastásico avanzado.

Recientemente, las guías clínicas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), la Iniciativa Internacional sobre Trombosis y Cáncer (ITAC), la Sociedad Internacional sobre Trombosis y Hemostasia (ISTH) y la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) recomiendan la trombopprofilaxis, bien con anticoagulantes directos (apixaban, rivaroxaban) o con HBPM, en pacientes oncológicos ambulatorios que reciben quimioterapia, que tienen un riesgo intermedio-alto de padecer una ETEV (índice de Khorana ≥ 2 puntos), sin alto riesgo de hemorragias (ver anexo 4) y sin preocupaciones con respecto a las posibles interacciones farmacológicas entre los ACOD a introducir y los fármacos que ya toma el paciente.^{4,10,16-19}

En **pacientes oncológicos en fase terminal hospitalizados**, la anticoagulación profiláctica debería realizarse en los que estén en situaciones clínicas que generen un incremento temporal del riesgo global-basal de ETEV y además tengan un pronóstico vital estimado de supervivencia de al menos 1 mes (Palliative Prognostic Index ≤ 4 o PaP Score: A o B). Las situaciones clínicas que incrementan el riesgo basal de forma temporal y que justifican la profilaxis primaria de la ETEV en caso de ingreso son: ^{5,8,9} el encamamiento, la insuficiencia respiratoria aguda no relacionada con mala evolución del cáncer, la insuficiencia cardíaca aguda o crónica reagudizada, el ictus isquémico, la parálisis/paresia reciente de miembros inferiores, la cirugía electiva de reemplazo (de cadera o rodilla) o de fracturas de cadera, cirugía pélvica mayor y laparoscopias, laparotomías o toracotomías de más de 30 minutos de duración.

En el caso de **los pacientes oncológicos terminales ambulatorios que reciben tratamiento quimioterápico paliativo**, debería tenerse en cuenta la posibilidad de profilaxis antitrombótica en los considerados de riesgo intermedio-alto que obtengan 2 puntos o más en el índice de Khorana (ver anexo 3).

En los **pacientes ambulatorios con cáncer en fase terminal y que no reciben quimioterapia paliativa**, no existe evidencia científica en la literatura que avale la tromboprofilaxis. Son necesarios más estudios para aclarar si la asociación de otros factores, identificados como de riesgo,^{20,21} como la trombocitosis, la leucocitosis, los valores bajos de hemoglobina, el uso de estimulantes eritropoyéticos y el tipo de tumor (cáncer gástrico, pancreático, ginecológico, de pulmón, vejiga, testículo o linfoma) deben ser tenidos en cuenta a la hora de iniciar profilaxis de la ETEV.

En todos los casos la decisión final sobre el empleo de anticoagulación debe considerar el riesgo de hemorragia y de otros efectos secundarios, costes del tratamiento y vía de administración, así como las funciones renal y hepática y los deseos y preferencias del paciente y/o familia. Se producen hemorragias hasta en un 15% de los pacientes con cáncer y que reciben HBPM, y la hemorragia está asociada a la existencia de metástasis (especialmente cerebrales de melanoma, coriocarcinoma, cáncer renal y de tiroides), antecedentes de sangrado reciente y aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min.^{14,22,23}

En conclusión, para los **pacientes con cáncer terminal**, con criterios para recibir profilaxis anticoagulante, las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y los anticoagulantes orales directos (apixaban y rivaroxabán, basados en los ensayos AVERT y CASSINI, respectivamente) son las opciones terapéuticas más avaladas. No obstante, la ficha técnica del apixaban y del rivaroxaban solo contempla su indicación en la prevención primaria en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, así como de las recurrencias (prevención secundaria) de la ETEV en adultos.

Para pacientes con mielomas, son el ácido acetilsalicílico o las HBPM los recomendados.^{8,14}

Otras situaciones clínicas son:

- **Pacientes terminales y con expectativas vitales muy cortas**, de algunos días o incluso pocas semanas, donde la tromboprofilaxis es cuestionable y no estaría indicada.
- **Pacientes en tratamiento con warfarina**, en los que esta podría cambiarse por HBPM, excepto si son portadores de válvulas cardíacas mecánicas, con objeto de disminuir el riesgo de efectos secundarios y la complejidad del tratamiento.
- **Pacientes con catéteres venosos centrales de inserción periférica y sin ETEV activa**. No requieren tromboprofilaxis si se realiza un mantenimiento adecuado con heparina.⁴
- **Pacientes con tumores cerebrales primarios y/o metastásicos (especialmente de melanoma, coriocarcinoma, cáncer renal y de tiroides)**. No existe evidencia en la literatura que avale el inicio de tromboprofilaxis, dado el elevado riesgo de sangrado intracraneal,²⁴ y son causa de exclusión para indicación de tromboprofilaxis para pacientes ambulatorios.^{8,25}

Debe resaltarse que las directrices propuestas en el presente capítulo no son aceptadas universalmente. No se dispone de información suficiente para definir protocolos con alto grado de evidencia en uno u otro sentido. Por lo tanto, no existen datos sobre los beneficios de establecer tromboprolifaxis en **pacientes oncológicos terminales** con riesgo bajo de ETEV tanto ingresados como ambulatorios.

Referencias bibliográficas

1. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715–22.
2. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost*. 2007;5:632–4.
3. Canonico ME, Santoro C, Avvedimento M, Giugliano G, Mandoli GE, Prastaro M, et al. Venous Thromboembolism and Cancer: A Comprehensive Review from Pathophysiology to Novel Treatment. *Biomolecules*. 2022 Feb 4;12(2):259. doi: 10.3390/biom12020259.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1. 2022-March 11,2022. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte/pdf.
5. Connolly GC, Alok A, Khorana AA. Risk stratification for cancer-associated venous thromboembolism. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2009;22:35–47.
6. Noble SIR, Shelley MD, Coles Williams SM, Wilcock A, Johnson MJ (Thrombosis Taskgroup); on behalf of Association for Palliative Medicine for Great Britain and Ireland. Management of venous thromboembolism in patients with advanced cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2008;9:577–84.
7. Tassinari D, Santelmo C, Scarpi E, Tombesi P, Sartori S. Controversial issues in thromboprophylaxis with low-molecular weight heparins in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:3-4.
8. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of Venous Thromboembolism* American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:381S–453S.
9. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. American Society of Clinical Oncology Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol* 2015;33:654-656.
10. Farge D, Frere C, Connors JM, Khorana AA, Kakkar A, Ay C, et al; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022;23:e334-e347.
11. Agnelli G. Direct Oral Anticoagulants for Thromboprophylaxis in Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:781-783.

12. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallik R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, Kuruvilla P, Hill D, Spadafora S, Marquis K, et al. Apixaban to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380: 711-719.
13. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk Ambulatory Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:720-728.
14. Khorana AA, DeSancho MT, Liebman H, Rosovsky R, Connors JM, Zwicker J. Prediction and Prevention of Cancer-Associated Thromboembolism. *Oncologist.* 2021;26:e2-e7.
15. Alok A, Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008;111:4902-4907.
16. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, et al. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2015;170:640-648.
17. Khorana AA, Cohen AT, Carrier M, Meyer G, Pabinger I, Kavan P, et al. Prevention of venous thromboembolism in ambulatory patients with cancer. *ESMO Open* 2020;5:e000948. Doi:10.1136/esmoopen-2020-000948.
18. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38:496-520.
19. Wang TF, Zwicker JI, Ay C, Pabinger I, Falanga A, Antic D, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1772-1778.
20. Falanga A, Brenner B, Khorana AA, Francis CW. Thrombotic complications in patients with cancer: Advances in pathogenesis, prevention, and treatment-A report from ICTHIC 2021. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022 Jul 1;6(5):e12744. doi: 10.1002/rth2.12744.
21. Mahé I, Chidiac J, Bertoletti L, Font C, Trujillo-Santos J, Peris M, et al; RIETE investigators. The Clinical Course of Venous Thromboembolism May Differ According to Cancer Site. *Am J Med.* 2017;130:337-347.
22. Rutjes AW, Porreca E, Candeloro M, Valeriani E, Di Nisio M. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 18;12(12):CD008500. doi: 10.1002/14651858.CD008500.pub5.
23. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Ruiz-Gamietea A, López-Jiménez L, García-Bragado F, Quintavalla R, et al; RIETE Investigators. Bleeding complications associated with anticoagulant therapy in patients with cancer. *Thromb Res.* 2010;125 Suppl 2:58-61.
24. Kamphuisen PW, Beyer-Westendorf J. Bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer. *Thromb Res.* 2014;133 Suppl 2:S49-55.
25. Noble S, Johnson MJ. Management of cancer-associated thrombosis in people with advanced disease. *BMJ Support Palliat Care.* 2012;2:163-167.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Actitud diagnóstica	Actitud terapéutica
Paciente hospitalizado con enfermedad oncológica terminal	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar sobrerriesgo de ETEV: <ul style="list-style-type: none"> • Situaciones médicas • Situaciones quirúrgicas • Descartar metástasis de melanoma, tiroides, coriocarcinoma o tumor renal • Descartar contraindicaciones para el uso de anticoagulantes • Evaluar función renal y hepática 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar trombotrombolisis con HBPM/ACOD
Paciente ambulatorio con enfermedad oncológica terminal que recibe quimioterapia paliativa	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar sobrerriesgo de ETEV (I. Khorana) • Descartar metástasis de melanoma, tiroides, coriocarcinoma o tumor renal • Descartar contraindicaciones para el uso de anticoagulantes • Evaluar función renal y hepática 	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar trombotrombolisis con HBPM/ACOD
Paciente que ya recibe y/o inicia tratamiento con HBPM	<ul style="list-style-type: none"> • Recuento de plaquetas para categorización del riesgo de trombopenia autoinmune (HIT) por heparina 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo alto: controles periódicos de plaquetas y considerar suspender HBPM • Riesgo bajo: no precisa controles
Paciente que inicia o ya recibe en tratamiento con ACOD	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluar función renal y hepática • Descartar contraindicaciones para el uso de anticoagulantes • Comprobar otros tratamientos farmacológicos del paciente 	<ul style="list-style-type: none"> • Leer ficha técnica de cada fármaco • Uso con precaución y/o no usar con fármacos inhibidores del CYP-3A4 y/o inhibidores de la P-glicoproteína

SITUACIONES CLÍNICAS

9.1.1 Profilaxis primaria de ETEV: considerar como candidato a todo paciente con situación funcional previa de PPI ≤ 4 puntos o PaP Score A o B, que precise ingreso hospitalario, en el que se dé la siguiente situación clínica

No esta afecto de un tumor cerebral primario o metástasis cerebrales (de melanoma, cáncer de tiroides, cáncer renal y coriocarcinoma), leucemia aguda, mieloma múltiple o síndrome linfoproliferativo y cumple al menos uno de los criterios de profilaxis primaria descritos más abajo (a, b, c, d, e).

- a.** Insuficiencia respiratoria aguda no relacionada con una situación de últimos días de vida, insuficiencia cardíaca aguda o crónica agudizada, ictus isquémico agudo, trombocitosis igual o superior a 350.000 plaquetas/L, índice de masa corporal igual o superior a 35 kg/m².
 - Utilizar HBPM a dosis profilácticas durante 14 días o hasta que el paciente alcance la movilidad completa. Si la anticoagulación está contraindicada, utilizar medias de compresión gradual. Tras el alta, si es un paciente que recibe quimioterapia paliativa, seguir las directrices marcadas en la situación clínica 9.2.2b.
- b.** Parálisis/paresia reciente de miembros inferiores secundaria a compresión medular.
 - Utilizar HBPM a dosis profilácticas durante 14 días o hasta que el paciente alcance la movilidad completa, si no existen contraindicaciones. Si la anticoagulación está contraindicada, utilizar medias de compresión gradual.
 - Después de los 14 días considerar, en ausencia de otros factores de riesgo, suspender la HBPM, dado que la incidencia de ETEV descende con el encamamiento prolongado.
- c.** Sometido a laparotomía, laparoscopia o toracotomía con duración de la intervención superior a 30 minutos.
 - Utilizar HBPM a dosis profilácticas durante 14 días, si no existen contraindicaciones. Se debe comenzar de 12 a 2 horas antes de la intervención. Si la anticoagulación está contraindicada, utilizar medias elásticas de compresión gradual.

- d.** Sometido a cirugía mayor abdominal, pélvica, electiva de reemplazo (cadera, rodilla) o fractura de cadera.
- Utilizar HBPM a dosis profilácticas durante 4 semanas, si no existen contraindicaciones. Si la anticoagulación está contraindicada, utilizar medias elásticas de compresión gradual.
 - Si no hay recuperación de la movilidad, considerar después de 6 semanas suspender la anticoagulación, dado que la incidencia de ETEV desciende con el encamamiento prolongado.
 - En cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera se puede plantear como alternativa a las HBPM:
 - Apixaban 2,5 mg/12 h, iniciando el tratamiento a las 12-24 horas de la cirugía, durante 32-38 días en la cirugía de cadera y 10-14 días en la de rodilla.
 - Rivaroxaban 10 mg/24 h, iniciando el tratamiento a las 6-10 horas de la cirugía, durante 5 semanas en la cirugía de cadera y 2 semanas en la de rodilla.
 - Dabigatran: en pacientes de 74 años o menos, 110 mg/24 h, iniciando el tratamiento a las 1-4 horas de la cirugía y continuar con 220 mg/día durante 28-35 días en la cirugía de cadera y 10 días en la de rodilla. Si el paciente tiene 75 años o más, 75 mg/24 h, iniciando el tratamiento a las 1-4 horas de la cirugía y continuar con 150 mg/día durante 28-35 días en la cirugía de cadera y 10 días en la de rodilla.
- e.** Paciente que va a realizar un viaje aéreo de larga distancia (más de 6 horas).
- Evitar durante el viaje prendas de vestir que generen compresión alrededor de la cintura y/o miembros inferiores, consumo adecuado de líquidos y movimientos frecuentes de los miembros inferiores. Elegir entre:
- El uso de medias elásticas de compresión gradual por debajo de la rodilla, proporcionando una presión de 15–30 mmHg en el tobillo.
 - Administración única de HBPM a dosis profiláctica 2 a 4 horas antes de la partida, si no existen contraindicaciones.

9.1.2 Profilaxis primaria de la ETEV en paciente ambulatorio con situación funcional previa de PPI ≤ 4 o PaP Score A o B y que no padece tumor cerebral primario o metastásico cerebral (de melanoma, cáncer de tiroides, cáncer renal y coriocarcinoma), leucemia aguda, mieloma múltiple o síndrome linfoproliferativo

Se han de considerar dos situaciones clínicas:

- a. Paciente que no recibe quimioterapia:** No precisa tratamiento anticoagulante profiláctico

- b. Paciente que recibe quimioterapia paliativa** (causa del riesgo añadido). Es candidato a anticoagulación profiláctica si presenta una situación de intermedio-alto riesgo de ETEV, según el índice de Khorana ≥ 2 puntos (ver anexo 3).

En este caso pueden ser considerados para tromboprofilaxis con un ACOD (rivaroxaban 10 mg/24 h, dabigatran 110-220 mg/24 h o apixaban 2,5 mg/12 h) los pacientes que no tienen riesgo de hemorragia grave (sin hemorragia reciente o en curso, sin tratamiento antiagregante dual, sin cáncer gastroesofágico primario). Corregir la dosis según el filtrado glomerular y el fármaco elegido. Los tres fármacos tienen indicación en la ficha técnica solo para su uso en prevención de las recurrencias de la ETEV y en la profilaxis primaria de la ETEV en cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

La tromboprofilaxis con HBPM debe plantearse en los pacientes con riesgo de presentar interacciones fármaco-fármaco con un ACOD o con cánceres gastroesofágicos primarios, o si no se puede prescribir ACOD.

Una vez suspendida la quimioterapia paliativa, debe suspenderse la tromboprofilaxis transcurridos 15-30 días, tiempo empírico estimado en el que podría considerarse que disminuye el exceso de riesgo añadido por la quimioterapia paliativa. Para la decisión final del momento de la suspensión de la tromboprofilaxis en el rango señalado, debe considerarse el tipo de quimioterapia que recibía el paciente.

9.1.3 Paciente portador de un catéter central permanente

No precisa tromboprofilaxis. Realizar cuidados según se describe en el capítulo correspondiente.

9.1.4 Controles/seguimiento del paciente que ya recibe y/o inicia tratamiento con HBPM

- Determinación del número de plaquetas previa a la administración. No iniciar el tratamiento si se confirma trombocitopenia inferior 50.000 /L.
- Evaluar el riesgo de desarrollar una trombocitopenia secundaria:
 - Riesgo alto con probabilidad de aparición de la complicación de más del 1%. En pacientes con antecedente de tratamiento con heparina en los 100 días previos, o en pacientes que están recibiendo HBPM como profilaxis posquirúrgica, realizar controles de las cifras de plaquetas cada 2-3 días entre el día 4 y el 14 de iniciada la administración de heparina o hasta que esta

sea suspendida. Suspender la heparina si hay un descenso del recuento de plaquetas superior al 50% o cifras totales inferiores a 50.000. Si existe sospecha de trombocitopenia inmune inducida por la heparina (HIT), se recomienda consultar con el hematólogo para su abordaje terapéutico.

- Riesgo bajo con probabilidad de aparición de la complicación de menos del 0,1%: inicio de tratamiento profiláctico no posquirúrgico con HBPM, sin antecedentes de tratamiento con heparina en los 100 días previos no precisa controles específicos. Si se realiza una extracción de sangre por cualquier motivo, aprovechar para solicitar un recuento de plaquetas.

9.1.5 Controles/seguimiento del paciente que ya recibe y/o inicia tratamiento con ACOD

- Comprobar la función renal y hepática. Una vez iniciado el tratamiento, no se precisan controles específicos, salvo las preceptivas monitorizaciones de la funcionalidad de ambos órganos por si se produjesen variaciones en el contexto de la evolución de su enfermedad.
- El rivaroxabán puede ver modificado su efecto si se administra de forma conjunta con fármacos inhibidores del CYP-3A4 y/o inhibidores de la P-glucoproteína.
- La efectividad del dabigatrán puede verse afectada por los inductores y/o inhibidores de la P-glucoproteína. El dabigatrán puede ver revertido su efecto por el idarucizumab o por su eliminación del torrente sanguíneo por hemodiálisis.
- Ni apixabán ni rivaroxabán son dializables.
- El apixabán y el rivaroxabán pueden ver revertido su efecto mediante el antídoto Andexanet-alfa o disminuida su absorción digestiva con el uso de carbón activado si su ingesta ha sido reciente (menos de 2-3 horas). Una vez revertido el efecto, debería monitorizarse la actividad del dabigatrán con el tiempo de trombina (TT) durante al menos 4-5 días o midiendo la actividad antifactor Xa para el apixabán.

Los ACOD pueden presentar problemas de financiación por la Seguridad Social según la indicación para la que se prescriban.

ANEXO 1. HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) actúan potenciando el efecto inhibitorio de la antitrombina III sobre el factor Xa y la trombina. Hay disponibles varios principios activos: dalteparina, enoxaparina, nadroparina, reviparina, tinzaparina, bemiparina. Se administran por vía subcutánea.

Efectos secundarios: a) el lugar de inyección: sangrado menor, hematoma, enrojecimiento y dolor; b) a nivel sistémico: cefaleas, elevación de las transaminasas, sangrado mayor, sangrado menor, trombocitopenia precoz leve (<4 días) que se resuelve espontáneamente a pesar de continuar con la heparina. Menos del 1% de los pacientes pueden desarrollar una trombocitopenia autoinmune a partir del quinto o sexto día de tratamiento, asociada o no a episodios trombóticos, y que obliga a suspender el tratamiento. Las heparinas inhiben la secreción suprarrenal de aldosterona, lo que favorece la aparición de hiperkaliemia. En pacientes con insuficiencia renal grave, con aclaramiento de creatinina <30 mL/min, las dosis de HBPM deben reducirse un 50%. La que ha demostrado ser menos dependiente de la eliminación renal es la tinzaparina.

En los casos de insuficiencias hepáticas graves se recomienda disminuir las dosis de las HBPM. Su utilización con antiinflamatorios no esteroideos o corticoides puede incrementar el riesgo de hemorragia.

En los pacientes con bajo peso corporal (menor de 45 kg en mujeres y (menor de 57 kg en hombres, cuando se utiliza la HBPM a dosis profilácticas no ajustadas por peso corporal), debe tenerse especial precaución y valorar si procede reducir aquellas en un 50%.

Las contraindicaciones absolutas para su uso incluyen: alergia a la heparina, endocarditis bacteriana aguda, sangrado mayor activo (que se precise al menos dos concentrados de hematies en 24 horas o descenso ≥ 6 puntos del hematocrito en 24 horas) y situaciones en las que exista alto riesgo de hemorragia no controlable (ictus hemorrágico reciente, cirugía ocular reciente, varices esofágicas y otras), trombocitopenia inferior a 50.000 plaquetas, ulcera gástrica o duodenal activa, antecedentes de trombocitopenia inducida por hipersensibilidad (HIT) a cualquier heparina o sus derivados, procedimientos anestésicos locorregionales (p. ej., bloqueo nervioso) en las 12 horas previas y posteriores en los casos de dosis profilácticas de HBPM y 24 horas previas y posteriores en los casos de dosis terapéuticas; alteraciones graves de la coagulación, excepto la coagulación intravascular diseminada no relacionada con la heparina.

Dosis profiláctica:

- Enoxaparina (Clexane®): riesgo moderado 2.000 UI/24 h; riesgo elevado 4.000 UI/24 h.
- Nadroparina (Fraxiparina®): riesgo moderado en pacientes de <70 kg 2.850 UI/24 h, y en pacientes de >70 kg 3.800 mg/24 h, y riesgo elevado 5.700 mg/24 h.
- Dalteparina (Fragmin®): riesgo moderado 2.500 UI/24 h, riesgo elevado 5.000 UI/24 h.
- Tinzaparina (Innohep®): riesgo moderado 3.500 UI/24 h, riesgo elevado 4.500 UI/24 h.
- Bemiparina (Hibor®): riesgo moderado 2.500 UI/24 h, riesgo elevado 3.500 UI/24 h.

Dosis terapéutica anticoagulante:

- Enoxaparina (Clexane®): 1 mg/kg/12 h o 1,5 mg/kg/24 h.
 - Nadroparina (Fraxiparina®): 90 UI/kg/12 h o 171 UI/kg/24 h.
 - Nadroparina cálcica (Fraxiparina Forte®): 171 UI/kg/24 h o 0,1 mL/10 kg/24 h.
 - Dalteparina (Fragmin®): 100 UI/kg/12 h o 200 UI/kg/24 h.
 - Tinzaparina (Innohep®): 175 UI/kg/24 h.
 - Bemiparina (Hibor®): 115 UI/kg/24 h.
-

ANEXO 2. ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

Los anticoagulantes orales directos (edoxabán, rivaroxabán y apixabán) tienen indicación para su uso en la ETEV. Han mostrado en los diferentes ensayos clínicos mayor eficacia que las HBPM (dalteparina) en la reducción de las recurrencias de la ETEV. Tienen además una seguridad similar a las HBPM sobre los sangrados mayores y la mortalidad. En los ensayos con ACOD se han observado más hemorragias no mayores y clínicamente relevantes que las HBPM. Es de destacar que estos sangrados son más frecuentes en los cánceres gastrointestinales y que es el apixabán el que ofrece el mejor perfil de seguridad.

Este grupo de fármacos (ACOD) muestra entre ellos diferencias en cuanto a sus indicaciones y autorizaciones tanto para el tratamiento como para la profilaxis (primaria y secundaria) de la ETV. A la luz de lo publicado en la literatura, son de prever cambios en estas áreas en un futuro cercano, por lo tanto, es preceptiva la revisión personalizada y actualizada de cada caso si se decide su empleo en un paciente concreto. Todos ellos rivaroxabán (Xarelto®), dabigatrán (Pradaxa®), apixabán (Eliquis®) y edoxabán (Lixiana®) precisan visado para su dispensación.

Su administración es por vía oral, motivo por el cual su uso puede resultar inicialmente más cómodo para el paciente y familiares/cuidadores. Tienen un rápido inicio de efecto, que se alcanza tras 1 a 4 horas de la primera dosis. Se toman una o dos veces al día, sin necesidad de controles exhaustivos, y apenas interfieren con los alimentos.

Indicaciones aceptadas (y con dispensación financiada por la Seguridad Social):

- Prevención (primaria) del tromboembolismo venoso (TEV) en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla (no para edoxabán).
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP).
- Prevención de las recurrencias (secundaria) de la TVP y de la EP en adultos.
- Prevención del ictus y la embolia sistémica en adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) y con uno o más factores de riesgo (ICC sintomática, HTA, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos).
- Tratamiento del TEV y prevención del TEV recurrente en niños de 8-18 años (solo para dabigatrán).

Mecanismos de acción:

- Inhibición directa del factor Xa altamente selectiva: rivaroxabán, apixabán y edoxaban, con buena biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, impidiendo tanto la formación de trombina como la de trombos. No inhibe la trombina (factor II activado) y no se ha demostrado que tengan

efectos sobre las plaquetas.

- Inhibición directa, competitiva y reversible de la trombina (dabigatrán). Constituye el principal principio activo en plasma. Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de la coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Forma de administración

Tras su administración oral los ACOD se absorben en el estómago e intestino delgado proximal (excepto el apixabán que es parcialmente absorbido en el colon). Por este motivo, podrían no ser apropiados para pacientes con resecciones significativas de estos tramos del intestino. En el caso del dabigatrán se debe ingerir la cápsula entera sin abrir junto con los alimentos. Rivaroxabán y apixabán se deben ingerir con agua con o sin alimentos. Si no se puede tragar el comprimido entero se puede triturar y/o disolver en agua, zumo de manzana o puré de manzana. Disuelto en 60 mL de agua se puede administrar por sonda nasogástrica (SNG). Edoxaban puede ingerirse con o sin alimentos.

Efectos secundarios

Anemia, mareos, cefalea, hemorragia ocular, hipotensión, hematoma; epistaxis, hemoptisis, sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal, dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos, elevación de las transaminasas, prurito, exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea, dolor en las extremidades, hemorragia del tracto urogenital, insuficiencia renal, fiebre, edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía, hemorragia tras la intervención, contusión, secreción de la herida.

Contraindicaciones

Para el dabigatrán: Hipersensibilidad, hemorragia activa clínicamente significativa, lesiones o enfermedades, si se consideran un factor de riesgo significativo de sangrado mayor (úlceras gastrointestinales activas o recientes, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores), tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante, excepto en circunstancias específicas (cambio de tratamiento anticoagulante, cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto o cuando se administra HNF durante la ablación con catéter para la fibrilación auricular), tratamiento concomitante con ketocanazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir, prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

Para los inhibidores del Factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán), las mismas que para dabigatrán más HTA grave no controlada, embarazo y lactancia.

Uso con precaución

Debe extremarse la precaución cuando se usen los ACOD concomitantemente con inhibidores/inductores potentes del CYP3A4 y P-glicoproteína. En estos casos se recomienda consultar la ficha técnica actualizada de todos ellos.

No se recomiendan en insuficiencia hepática edoxabán y dabigatrán; en insuficiencia hepática hgrave no se recomienda apixabán, y se ha de tener precaución en insuficiencia hepática leve-moderada. Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia.

Dabigatrán no se recomienda en enfermedad renal (ClCr <30 mL/min), y se requiere precaución en insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 mL/min). Edoxabán y apixabán no se recomiendan en enfermedad renal terminal (ClCr <15 mL/min) ni en diálisis. El rivaroxabán no se recomienda en pacientes con ClCr <15 mL/min. Precaución en pacientes con ClCr 15-29 mL/min.

Dosis profilácticas:

- Dabigatrán (Pradaxa®): 220 mg/24 h (150 mg/24 h si el ClCr es de 30-50 mL/min).
- Rivaroxabán (Xarelto®): 10 mg/24 h.
- Apixabán (Eliquis®): 2,5 mg/24 h.

Dosis terapéuticas:

- Dabigatrán (Pradaxa®): 150 mg/12 h o 110 mg/12 h en pacientes con edad >80 años, en pacientes que estén recibiendo verapamilo o en aquellos con alto riesgo de sangrado. Está contraindicado en la insuficiencia renal grave (FG <30 mL/min).
 - Rivaroxabán (Xarelto®): 15 mg/12 h durante 3 semanas; posteriormente 20 mg/24 h. En la insuficiencia renal grave (FG 15-30 mL/min) se requiere ajuste de la dosis.
 - Apixabán (Eliquis®): 10 mg/12 h durante 1 semana; posteriormente 5 mg/12 h. En la insuficiencia renal grave (FG 15-30 mL/min) debe usarse con precaución.
 - Edoxabán (60 mg/24 h). Requiere el ajuste de la dosis (30 mg/24 h) en la insuficiencia renal moderada (FG 30-50) y grave (FG 15-30 mL/min).
-

ANEXO 3. ÍNDICE DE KHORANA¹⁵

Características de los pacientes	Puntuación del riesgo
Localización del cáncer:	
• Muy alto riesgo (estómago-páncreas)	2
• Alto riesgo (pulmón, ginecológicos, vejiga, testículo, linfoma)	1
• Otras Localizaciones	0
Plaquetas $3,5 \times 10^5/L$ o mayor	1
Valor de hemoglobina inferior a 10 g/dL o uso de factores estimulantes de la eritropoyesis	1
Leucocitos $>11 \times 10^3/\mu L$	1
Índice de masa corporal 35 kg/m^2 o mayor	1

Alto riesgo de ETEV: 3 puntos o más; riesgo intermedio de ETEV: 1-2 puntos; bajo riesgo de ETEV 6 meses: 0 puntos.

ANEXO 4. SITUACIONES QUE IMPLICAN ALTO RIESGO DE HEMORRAGIA¹⁵

- Cánceres del tracto gastrointestinal alto que ocupan la luz.
- Trombocitopenias graves (inferior a 50.000 plaquetas).
- Aclaramientos de creatinina (inferior a de 30 mL/min).
- Antecedentes de diátesis hemorrágica severa (hemofilia grave, enfermedad de Von Willebrand tipo 3, trombocitopatía grave).
- Sangrado mayor reciente (gastrointestinal la última semana, intracraneal en las últimas 3 semanas).
- Tratamientos con terapia antiplaquetaria dual.

Capítulo 9.2

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA: TRATAMIENTO

Toribio González Guillermo, Belén Garrido Bernet

INTRODUCCIÓN	431
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	435
SITUACIONES CLÍNICAS	436
9.2.1 Paciente con diagnóstico de ETEV (TVP con/sin TEP) sintomática o hallada incidentalmente, independientemente de su localización, con pronóstico estimado de supervivencia superior a una semana, y sin contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante HBPM/ACOD	436
9.2.2 Paciente con tumor cerebral primario o metastásico con diagnóstico de ETEV (TVP con/sin TEP) sintomática o hallada incidentalmente, independientemente de su localización, con pronóstico estimado de supervivencia de más de una semana	437
9.2.3 Paciente con trombosis venosa aguda superficial asociada o no a catéter venoso central de inserción periférica (cordón venoso, dolor y eritema en venas superficiales de miembros superiores o inferiores), con pronóstico estimado de supervivencia superior a una semana y sin contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante: ACOD (rivaroxabán)/HBPM	437
9.2.4 Paciente sometido a tratamiento con anticoagulantes antivitamina K (warfarina/acenocumarol) por cualquier causa, con dificultades para el seguimiento/ajuste de la dosis	438
9.2.5 Paciente que está en tratamiento con HBPM que presenta una o más de las siguientes complicaciones: recidiva o nuevo episodio de trombosis venosa o arterial, lesiones cutáneas (no hematomas), o recuentos de plaquetas con descensos de un 50% o mayores	439
ANEXOS	440

INTRODUCCIÓN

Concepto

La trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP) son manifestaciones clínicas de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), que pueden aparecer de forma aislada o conjuntamente.

A los efectos de lo descrito en este capítulo y en el 9.1 de profilaxis de la ETEV para pacientes con cáncer, adoptamos la definición amplia de ETEV descrita por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).¹ Esta incluye la trombosis venosa aguda superficial y profunda, el embolismo pulmonar agudo y la trombosis venosa del territorio esplácnico.

Diagnóstico

El diagnóstico de la TVP en la población general se fundamenta en la sospecha clínica (con el apoyo de los modelos clínicos predictivos), en las cifras elevadas del dímero D y en un estudio ecográfico positivo. Todos ellos, por sí solos, son poco útiles en pacientes con neoplasias en fases avanzadas y en seguimiento por cuidados paliativos. En personas con enfermedad neoplásica en fase terminal, manifestaciones como el dolor y el edema brusco en miembros inferiores, con o sin cordón venoso o signo de Homans positivo, no justifican, dada su baja sensibilidad y especificidad, el tratamiento anticoagulante sin la confirmación del diagnóstico mediante ecografía de TVP.

Los modelos clínicos predictivos diseñados para ayudar al diagnóstico de TVP como el de Wells y cols², Constans y cols³ o incluso la validación en España de Ruiz-Giménez y cols,⁴ no son de utilidad al no haber sido validados en enfermos con cáncer en fase terminal. Un dímero D elevado por sí solo no permite diagnosticar la TVP, dado que el propio cáncer lo puede elevar, provocando un falso positivo. Un dímero-D negativo solamente permite excluir la TVP en pacientes con baja probabilidad clínica establecida mediante el modelo predictivo de Wells; este no es el caso de los pacientes con cáncer terminal. Así, no es útil para excluir una TVP en casos de cáncer en estadio terminal debido a su bajo valor predictivo negativo en estos pacientes.⁵

La ecografía venosa con Doppler es la prueba de elección para el diagnóstico no invasivo de TVP en los pacientes con enfermedad en fase terminal. No obstante, una prueba negativa no descarta por completo el diagnóstico, pues tiene menor sensibilidad en las trombosis distales a la rodilla, de la zona pélvica, y en zonas que hayan padecido TVP previas. Si la sospecha diagnóstica de TVP es alta, lo

recomendable sería repetir la ecografía venosa con Doppler en una semana. La flebografía es una prueba invasiva no exenta de complicaciones y no es de uso sistemático en cuidados paliativos. Durante el tiempo de incertidumbre diagnóstica el paciente debería recibir tratamiento anticoagulante.

En el diagnóstico de TEP la situación anterior se repite en cuanto a la escasa especificidad de los síntomas clínicos (dolor torácico, disnea brusca, disnea en paciente con TVP) y de pruebas como la radiografía de tórax, el electrocardiograma, la gasometría y el dímero D. Otras pruebas diagnósticas, como la TAC torácica helicoidal, la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión, la arteriografía pulmonar y la ecocardiografía, se utilizarán considerando la accesibilidad a la prueba y la rentabilidad del tratamiento según la situación clínica del paciente, y es de elección la angioTC torácica.⁶ Se recomienda la realización de la gammagrafía de ventilación/perfusión en el caso de pacientes estables y según su pronóstico vital.⁷

Actualmente, las pruebas de imagen son esenciales en el diagnóstico de la ETEV en los pacientes con cáncer, puesto que la mayoría de ellos tienen valores del dímero-D elevados o síntomas clínicos subyacentes poco discriminantes.^{6,8}

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la ETEV es frenar la potencial progresión proximal del coágulo y su fragmentación, así como disminuir su alto riesgo de recurrencias. Se basa en la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), los antagonistas de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (acencumárol), los inhibidores directos del factor Xa (edoxabán, apixabán o rivaroxabán), o de la trombina (dabigatrán).^{1,8,9}

Las HBPM tienen la ventaja de un manejo sencillo, con menor riesgo de sangrado y de interacciones farmacológicas que los anticoagulantes orales inhibidores de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. No precisan controles de coagulación. Sus dosis deben ajustarse si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mg/mL.

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) tienen la ventaja de su administración oral, en 1 o 2 tomas diarias, y no requieren controles frecuentes. Deberían evitarse, o usarse con precaución (sobre todo el rivaroxabán),^{1,9} en el caso de cánceres de origen gastrointestinal, genitourinario o cerebrales (primarios o metastásicos), así como en pacientes que estén tomando otros fármacos que actúen sobre el CYP3A4 y/o P-glicoproteína (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol, ritonavir, amiodarona, claritromicina, diltiazem, fluconazol, naproxeno, quinidina, verapamilo), y en pacientes tratados con rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan.⁹ (véase el capítulo 9.1, Anexos 1 y 2).

Los pacientes deberían permanecer anticoagulados al menos seis meses después del primer episodio de ETEV, aunque por la tendencia protrombó-

tica creciente del cáncer en fase terminal, puede ser necesaria una anticoagulación prolongada hasta los últimos días de la vida o hasta la aparición de efectos secundarios graves de la anticoagulación. Las contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de los anticoagulantes están descritas en el capítulo 9.1 y en los anexos 1 y 2 del presente capítulo.^{1,9} La periodicidad de los controles de la cifra de plaquetas para detectar de forma temprana una trombocitopenia secundaria a las HBPM dependerá del riesgo que tenga el paciente de desarrollarla.^{1,9}

En los enfermos con ETEV y unas expectativas estimadas de supervivencia superiores a 4-6 semanas en los que la anticoagulación está contraindicada (anexos 1 y 2) o el riesgo de sangrado sea elevado⁷ (capítulo 9.1, anexo 4), podría considerarse la colocación de un filtro de vena cava inferior.

El fallo de la anticoagulación en la práctica se traduce en la progresión proximal o distal de la TVP, o un nuevo episodio de TVP/TEP en una nueva localización a pesar de un tratamiento anticoagulante basal correcto.¹ Debe descartarse mala adherencia al tratamiento, imposibilidad para la administración y/o ingesta del fármaco o niveles subterapéuticos de este. En estos casos, procede el aumento de las dosis de heparina o el cambio a ésta si el tratamiento de base es con ACOD.¹ Los ACOD no fueron inferiores a la dalteparina en la prevención de la recurrencia de ETEV en pacientes con cáncer, todo ello sin un riesgo significativamente mayor de hemorragia grave. Sin embargo, los ACOD se asociaron con tasas más altas de hemorragia mayor clínicamente no relevante que con la dalteparina, principalmente en pacientes con neoplasias malignas gastrointestinales.¹⁰

En pacientes de cuidados paliativos no se considera indicado iniciar o continuar tratamiento con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (warfarina y acenocumarol) en caso de:

- Riesgo de caídas y, por lo tanto, de hemorragia intracraneal. Es mayor este riesgo que el beneficio de prevenir, por ejemplo, un potencial accidente cerebrovascular embólico.
- La ingesta dietética cae un 50% o más de una dieta equilibrada o cuando la ingesta sea errática.
- Insuficiencia hepática moderada/grave.
- No se pueda asegurar los controles periódicos del INR.
- Sangrado activo evidente.
- Expectativas de supervivencia de 2-3 semanas.

En los pacientes con cáncer, las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network¹ consideran beneficioso tratar con rivaroxabán o fondaparinux las tromboflebitis superficiales de los miembros superiores asociadas a catéteres y las de las venas safenas según el tamaño de la trombosis. Una revisión sistemática al respecto también pone de manifiesto los beneficios en esas circunstancias del tratamiento con dosis profilácticas de HBPM en la población general.¹¹ Con ello se evita la progresión del trombo y se disminuye el riesgo de una ETEV. Aun-

que no se dispone de datos en pacientes con cáncer avanzado, esta situación se describe como situación clínica específica en el protocolo para su conocimiento por el profesional y considerar si se instaura tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1. 2022-March 11,2022. Disponible en: https://www.nccn.org/profesionales/physician_gls/pdf/vte/pdf
2. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350: 1795-1798.
3. Constans J, Boutinet C, Salmi LR, Saby JC, Nelzy ML, Baudouin P, et al. Comparison of four prediction scores for the diagnosis of lower limb deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med*. 2003;115: 436-440.
4. Ruiz-Giménez N, Friera A, Sánchez P, Caballero P, Rodríguez-Salvanes F, Suárez C. Trombosis venosa profunda en miembros inferiores en un servicio de urgencias. Utilidad de un modelo clínico de estratificación de riesgo. *Med Clín* 2002;118: 529-533.
5. Carrier M, Lee AYY, Bates SM, Anderson DR, Wells PS. Accuracy and usefulness of a clinical prediction rule and D-dimer testing in excluding deep vein thrombosis in cancer patients. *Thrombosis Research* 2008;123: 177–183.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543–603.
7. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escribano P, Fernández-Capitán C, et al. Consenso multidisciplinar para el manejo de la tromboembolia de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.031>
8. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, Macías Montero R, Martínez-Marín V, Pachón Olmos V, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22):171-186.
9. Anticoagulants & Low molecular weight heparin. En: Wilcock A, Howard P, Chaelesworth S (eds). *Palliative Care Formulary seventh edition*. London: Pharmaceutical Press, 2020; pp 94-111.
10. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC CardioOncol*. 2020;2(3):428-440.
11. Scovell SD, Ergul EA, Conrad MF. Medical management of acute superficial vein thrombosis of the saphenous vein. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*.2018;6:109-117.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Actitud diagnóstica	Actitud terapéutica
Sospecha de TVP/TEP	<ul style="list-style-type: none"> ● Confirmar diagnóstico eco-doppler, (dímero D no válido) ● Descartar contraindicaciones para el uso de anticoagulantes ● Evaluar función renal y hepática 	<ul style="list-style-type: none"> ● Iniciar tratamiento anticoagulante: HBPM/ACOD/ACO
Paciente con ETEV y tumor cerebral primario o metastásico	<ul style="list-style-type: none"> ● Descartar metástasis de melanoma, tiroides, coriocarcinoma o tumor renal. ● Descartar contraindicaciones para el uso de anticoagulantes ● Evaluar función renal y hepática 	<ul style="list-style-type: none"> ● Iniciar tratamiento anticoagulante: HBPM/ACOD/ACO
Paciente con trombosis venosa superficial en miembros superior y/o inferior	<ul style="list-style-type: none"> ● Confirmar diagnóstico (eco-doppler) ● Localización: M Sup/M Inf ● Presencia de catéter central de inserción periférica (PICC) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Anticoagular si procede (véase situación clínica)
Paciente en tratamiento con antagonistas de la vitamina K y dificultades para el seguimiento/ajuste de la dosis	<ul style="list-style-type: none"> ● Comprobar que no es portador de válvula mecánica ● Evaluar función renal y hepática 	<ul style="list-style-type: none"> ● Valorar cambio a tratamiento con HBPM/ACOD
Paciente en tratamiento con HBPM con recidiva o nuevo episodio de trombosis venosa o arterial, lesiones cutáneas o trombopenia.	<ul style="list-style-type: none"> ● Evaluar cumplimiento terapéutico ● Recuento de paquetas ● Valorar solicitud Ac anti Factor Xa 	<ul style="list-style-type: none"> ● Según cada situación: <ul style="list-style-type: none"> ● Aumentar dosis HBPM ● Cambio a ACOD ● Suspender HBPM + filtro de vena cava

SITUACIONES CLÍNICAS

9.2.1 Paciente con diagnóstico de ETEV (TVP con/ sin TEP) sintomática o hallada incidentalmente, independientemente de su localización, con pronóstico estimado de supervivencia superior a una semana, y sin contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante HBPM/ACOD (véase anexo 1 y 2)

- Medidas generales:
 - Reposo, sin elevación de las extremidades ni el uso de medias elásticas, durante los primeros 5–10 días.
 - Al iniciarse la deambulación y en caso de TVP, realizar vendaje elástico del miembro afecto con las siguientes características:
 - Empezar en la raíz de los dedos y llegar a la raíz del muslo.
 - De forma circular y superponiendo la mitad de la venda en cada vuelta.
 - Se realizará de dentro a fuera. Las medias elásticas de compresión decreciente sustituyen al vendaje tras el proceso agudo mientras dure la sintomatología.
- Tratamiento farmacológico: anticoagulación durante al menos 6 meses, considerar uno de los siguientes:
 - a) Anticoagulación inicial con HBPM a dosis terapéuticas, previo hemograma para recuento de plaquetas y evaluación de función renal. Mantener la HBPM o sustituir a los 3-5 días por anticoagulantes antagonistas vitamina K.
 - b) Uso de los nuevos anticoagulantes orales directos en tratamientos prolongados. Deben usarse con precaución en personas con un cáncer gastrointestinal, genitourinario, tumores cerebrales primarios o metastásicos, o están en tratamiento con fármacos con riesgo de interacción con el CYP3A4 y /o gp-P:

(*) Apixaban 10 mg c/12 h durante 7 días. Posteriormente 5 mg/12 h hasta completar mínimo 4 semanas, si no hay riesgo de sangrado y el origen del cáncer no es gastrointestinal. Reducir dosis a 2,5 mg/12h con al menos 2 características de las siguientes: 80 años o mas, peso de 60 kg o menos, y/o cifras de creatinina sérica de 1,5 mg/dl o superior. Si precisa

mantener tratamiento para la prevención de recurrencias: 2,5 mg/12h tras al menos 6 meses de tratamiento a dosis plena.

(*) Rivaroxaban 15 mg/12h durante 3 semanas y posteriormente 20 mg/24h

(*) Edoxaban: Tratamiento inicial con HBPM a dosis terapéuticas durante al menos 5 días, seguido de 60 mg de Edoxaban/24h (30 mg/24h en personas con filtrado glomerular estimado CrCl 30-50 mL/min, peso inferior a 60 kg o uso concomitante con inhibidores potentes de la p-glicoproteína)

(*) Dabigatran: Si no puede utilizarse alguna de las opciones anteriores (HBPM de forma prolongada o inhibidores directos del factor Xa) estaría indicado el tratamiento inicial con HBPM a dosis terapéuticas durante al menos 5 días, seguido de Dabigatran 150 mg/12h.

Puede haber dificultades para la financiación de los ACOD por parte de la Seguridad Social, según la indicación de uso establecida.

9.2.2 **Paciente con tumor cerebral primario o metastásico con diagnóstico de ETEV (TVP con/ sin TEP) sintomática o hallada incidentalmente, independientemente de su localización, con pronóstico estimado de supervivencia de más de una semana**

Evaluar el beneficio de la anticoagulación, según se describe en el epígrafe 9.1.1, considerando que:

- Los tumores cerebrales primarios o metastásicos son una contraindicación relativa para la anticoagulación terapéutica.
- La existencia de metástasis cerebrales en tumores de tiroides, renales, melanomas o colangiocarcinomas constituyen una contraindicación absoluta, por su elevado riesgo de sangrado, para la anticoagulación terapéutica.

9.2.3 **Paciente con trombosis venosa aguda superficial asociada o no a catéter venoso central de inserción periférica (cordón venoso, dolor y eritema en venas superficiales de miembros superiores o inferiores), con pronóstico estimado de supervivencia superior a una semana y sin contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante: ACOD (rivaroxabán)/HBPM**

Ante el riesgo de progresión de la trombosis superficial y desarrollo de ETEV, según las recomendaciones de la National Comprehensive Cancer Network, deben considerarse las siguientes situaciones:

- Venas superficiales de miembros superiores (cefálica, basilíca y/o mediana):
 - Si el paciente es portador de catéter de inserción periférica (PICC) y no va a ser necesario su uso, este debe retirarse e iniciar tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), uso de compresas calientes y monitorizar la progresión (clínica o imagen-doppler).
 - Si hay progresión debe iniciarse anticoagulación con rivaroxabán 10 mg/24 h vía oral o HBPM a dosis profilácticas, que se mantendrá hasta los últimos días de vida o hasta la aparición de efectos secundarios de la anticoagulación. Debe considerarse iniciar la anticoagulación desde el momento del diagnóstico en los casos de coágulos situados muy próximos (3 cm o menos) a la vena axilar. Si es necesario el uso del catéter y este es funcionante, no es necesaria su retirada, sobre todo si se ha anticoagulado al paciente y/o se han resuelto los síntomas con tratamiento conservador.
- Venas superficiales de miembros inferiores (safenas mayor y menor): anticoagular con rivaroxabán 10 mg/ 24 h vía oral o HBPM a dosis profilácticas, si hay trombosis de más de 5 cm de longitud o si se extiende por encima de la rodilla. Si es de menos de 5 cm de longitud o está localizada por debajo de la rodilla, repetir la eco-doppler a los 10 días. Si ha habido progresión, iniciar la administración de rivaroxabán 10 mg/ /24 h vía oral o HBPM a dosis profilácticas, que se mantendrá hasta los últimos días de vida o hasta la aparición de efectos secundarios de la anticoagulación.

Puede haber dificultades para la financiación de los ACOD por parte de la Seguridad Social.

9.2.4 **Paciente sometido a tratamiento con anticoagulantes antivitaminas K (warfarina/acenocumarol) por cualquier causa, con dificultades para el seguimiento/ajuste de la dosis**

Sustituir los anticumarínicos por HBPM iniciando su administración a las 24 horas de haber tomado la última dosis de anticumarínicos o con ACOD, como se detalla a continuación, iniciando el nuevo tratamiento cuando el INR <2,0:

- Dabigatrán: 150 mg/12 h si el paciente tiene 75 años o menos, y 110 mg/12 h a partir de 76 años.
- Apixabán 5 mg/12 h.
- Rivaroxabán 20 mg/24 h.

Puede haber dificultades para la financiación de los ACOD por parte de la Seguridad Social.

Los pacientes con válvulas cardíacas metálicas deben seguir con anticoagulantes orales.

9.2.5 **Paciente que está en tratamiento con HBPM que presenta una o más de las siguientes complicaciones: recidiva o nuevo episodio de trombosis venosa o arterial, lesiones cutáneas (no hematomas), o recuentos de plaquetas con descensos de un 50% o mayores**

- Solicitar recuento de plaquetas para descartar una trombocitopenia inducida por heparina (HIT).
- Si las plaquetas permanecen por encima de 50.000, considerar un aumento de la dosis de HBPM a terapéutica plena (si la tenía reducida por alguna causa), o aumentar la plena un 20-25%, o considerar el cambio a los ACOD, como edoxabán a dosis de 60 mg/24 h (si el peso del paciente es de 60 kg o menos: 30 mg/24 h) o apixabán en dosis de 5 mg/12 h, o rivaroxabán 10 mg/12 h.
- Debería considerarse solicitar la determinación de los valores del anticuerpo anti-factor X activado (Ac anti-factor Xa) para ajustar las dosis de HBPM en pacientes con ETEV recurrente y con muy bajo peso, muy obesos, con insuficiencia renal o para quienes tengan problemas de cumplimiento terapéutico. Tal determinación debe solicitarse a las 4 horas de que se haya administrado la dosis de HBPM (dos medidas en casos de dosificación cada 12 horas). Los rangos de valores para intervalos terapéuticos varían de unos a otros laboratorios.
- Suspender la HBPM si la trombocitopenia es <50.000 o hay un descenso del 50% de la cifra previa. Plantear la implantación del filtro de cava (FVC) si las expectativas de supervivencia del paciente no lo contraindican. Ante la decisión de implantar un FVC es preferible la colocación de un filtro temporal.

ANEXO 1. ANTICOAGULANTES*

Fármaco	Consideraciones y precauciones
<p>HBPM</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Uso con precaución en pacientes con disfunción renal. Considerar un ajuste de dosis u otra alternativa terapéutica en pacientes con disfunción renal grave (CrCl <30 mL/min). • Seguir las indicaciones de la ficha técnica para el ajuste de dosis según la función renal. • En pacientes con disfunción renal grave se recomienda la monitorización de los valores de Ac anti-Xa para HBPM (máximo y mínimo). No obstante, la evidencia que avala la relevancia clínica de su uso es limitada. • Contraindicación absoluta: trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (aguda/reciente). • Contraindicación relativa: historia antigua de trombocitopenia Inducida por heparina (HIT).
<p>ACOD: apixabán, rivaroxabán, edoxabán, dabigatrán</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los ACOD se absorben inicialmente en el estómago e intestino delgado proximal (a excepción del apixabán, que se absorbe parcialmente en el colon), por lo que podrían no ser apropiados para personas sometidas a resecciones importantes de estas zonas del intestino. <p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad renal avanzada: estadios IV/V (CrCl <30 mL/min). • Insuficiencia hepática grave: GOT (AST) y/o GPT(ALT) que triplican el valor máximo de referencia en UI/L. • Tratamientos concomitantes con inhibidores/inductores potentes del CYP3A4 y P-glicoproteína (véase la ficha técnica específica de cada principio activo). <p>Contraindicaciones relativas (Uso con precaución):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con lesiones del tracto gastrointestinal y genitourinario o instrumentación sobre esas zonas. • Pacientes con antecedentes de alteraciones de la función renal o hepática. • Monitorizar periódicamente funciones renal y hepática si el paciente está en tratamiento con quimioterapia. • Al iniciar el tratamiento o al introducir otros fármacos, tener en cuenta las interacciones farmacológicas con otros principios activos (véase la ficha técnica).

*Antes de prescribir un anticoagulante, es recomendable consultar la ficha técnica del principio activo a utilizar.

ANEXO 2. ANTICOAGULACIÓN TERAPÉUTICA: CONTRAINDICACIONES¹

Contraindicaciones absolutas

- Sangrado mayor activo (descensos bruscos de la Hb superiores a 2 g/dL o sangrados intracraneales/intrarraquídeos).
- Catéteres neuroaxiales permanentes.
- Punción lumbar/anestesia neuroaxial (consultar protocolos/guías específicos de las Unidades de Anestesia).
- Maniobras/procedimientos raquídeos invasivos para tratamiento del dolor (consultar protocolos/guías específicos de las Unidades de Anestesia).

Contraindicaciones relativas

- Sangrado crónico clínicamente significativo, que persiste más de 48 horas.
 - Trombocitopenia (inferior a 50.000/ μ L).
 - Coagulopatías hemorrágicas subyacentes.
 - Elevado riesgo de caídas.
 - Intervención quirúrgica reciente con elevado riesgo de sangrado.
 - Tumores cerebrales primarios o metastásicos (salvo metástasis de melanoma, tiroides, renal y coriocarcinoma, que son contraindicaciones absolutas).
 - Tratamiento antiagregante prolongado (es necesario reevaluar la necesidad de mantenerlo, disminuir la dosis o interrumpirlo).
-

Capítulo 9.3

HEMORRAGIAS

Manuel Ramón Castillo Padrós

INTRODUCCIÓN	445
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	451
SITUACIONES CLÍNICAS	452
9.3.1 Paciente con alto riesgo de hemorragia masiva aguda (sin sangrado activo) que está en su domicilio	452
9.3.2 Paciente con alto riesgo de sufrir una hemorragia masiva aguda (sin sangrado activo) que está ingresado	452
9.3.3 Hemorragia aguda de gran volumen de cualquier origen, que acontece en un paciente que está en el domicilio	453
9.3.4 Hemorragia aguda de gran volumen de cualquier origen, que acontece en un paciente que está ingresado	453
9.3.5 Hemorragia activa en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (con/sin sobredosificación)	453
9.3.6 Hemorragia activa en paciente en tratamiento con heparina	454
9.3.7 Hemorragias digestivas no masivas, independientemente de su origen	454
9.3.8 Rectorragias en pacientes con proctitis actínicas (úlceras en mucosa rectal habitualmente con sangrado crónico persistente, en pacientes tratados previamente con RDT)	455
9.3.9 Hematuria activa macroscópica, no masiva, independientemente de su origen	455
9.3.10 Metrorragia activa, no masiva, independientemente de su origen	456
9.3.11 Hemorragias no masivas en relación con úlceras cutáneas malignas	456

INTRODUCCIÓN

Concepto

La hemorragia en los pacientes con enfermedades avanzadas, oncológicas o no, es una complicación frecuente. Un estudio prospectivo observacional realizado en 22 unidades francesas de cuidados paliativos con 1.199 pacientes hospitalizados por cáncer (90%) y otras patologías avanzadas, informó de una incidencia acumulada de hemorragias del 9,8%.^{1,2} Esta incidencia se incrementa hasta el 30% en pacientes con neoplasias hematológicas y en un 50% en los que tienen una insuficiencia renal terminal.^{2,3}

La intensidad de los episodios de sangrado varía desde una leve pérdida de sangre hasta una hemorragia grave que puede comprometer la vida del paciente a corto plazo. Las hemorragias, especialmente si son visibles, son causa de una gran angustia en los pacientes y en sus familiares.^{2,3} El sangrado externo puede tener múltiples presentaciones clínicas: hemoptisis, hematuria, sangrado vaginal, hematoquecia, hematemesis, melenas, sangrado de úlceras cutáneas, epistaxis, gingivorragias, y otras. En los casos de hemorragias internas, estas pueden manifestarse como episodios sincopales, astenia, disnea, dolor relacionado con su localización, y otras.²

A efectos prácticos y de forma general, consideraremos como *hemorragia limitada* los casos en los que no hay signos de sangrado durante más de 48 horas desde el último episodio evidenciado, acompañado de estabilidad hemodinámica y analítica. Como *hemorragia persistente o recidivante* cuando persisten los signos de sangrado a las 48 horas, con repercusión hemodinámica grave (TA sistólica <100 mmHg y FC >100 lpm) o sin ella, y descenso del hematocrito 6 puntos o más en las últimas 24 horas, o cuando hay pérdidas menores durante más de 2 días.

Causas y factores de riesgo relacionados

En el caso de pacientes con cáncer, las hemorragias pueden ser causadas por invasión neoplásica de un vaso sanguíneo local o por la rotura de los nuevos vasos (neoangiogénesis) durante su crecimiento. También puede relacionarse con los tratamientos antitumorales, incluida la radioterapia o la quimioterapia o agravarse con inmunoterapias como bevacizumab, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y anticoagulantes. Los pacientes también pueden estar predispuestos a sufrir hemorragias debido a discrasias sanguíneas (especialmente trombocitopenia) producidas por la neoplasia o inducidas por la quimioterapia.³ En el estudio descrito de Tardy,¹ la existencia de una hemorragia se asoció con el padecimiento

de un cáncer (por encima de otras patologías avanzadas), el haber presentado otro sangrado reciente y la terapia antitrombótica y anticoagulante. El riesgo de hemorragia en pacientes con trombocitopenia dependerá no solo del número de plaquetas, sino también de la enfermedad subyacente, del uso de medicamentos que interfieren con la función plaquetaria y de complicaciones como fiebre, infección o presencia concomitante de otros defectos de la coagulación.^{2,4,5}

Tratamiento

En las personas con enfermedades avanzadas, para el inicio de un tratamiento se deberá tener en cuenta la situación clínica del paciente y sus expectativas vitales, los deseos de este y/o de su familia y la gravedad del sangrado. Los pacientes con sangrados agudos de gran volumen y los afectados por discrasias sanguíneas que incrementan el tiempo de hemorragia, tienen un pronóstico vital nefasto y en ocasiones esta será la causa última de la muerte. Tanto los pacientes como sus familiares deberían estar informados del riesgo de sufrir una hemorragia masiva espontánea que ponga en riesgo su vida.^{2,6-8}.

El tratamiento de las hemorragias puede contemplar medidas dirigidas tanto a detener el sangrado como al control de síntomas generados por aquel.

Medidas genéricas

Evaluar la cuantía del sangrado y su repercusión en la situación clínica del paciente. Salvo en situaciones en las que esté exclusivamente indicado el control de los síntomas, se solicitarían las pruebas complementarias que se consideraran precisas y, entre ellas, una bioquímica básica (al menos de función renal e iones) y hemograma con estudio de la coagulación. Se debe tener en cuenta condicionantes como la insuficiencia renal y/o hepática, los antecedentes de alcoholismo, los antecedentes de coagulopatías, la toma de AINE, anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios.

Tratamientos de soporte

Dado el gran impacto emocional que tiene presenciar una hemorragia importante en un ser querido, siempre debe brindarse apoyo psicológico al paciente y/o a su familia. Si es posible, se empleará ropa de cama y toallas oscuras (sábanas y pijamas verdes quirúrgicos si se está en el hospital) que minimicen el impacto visual, así como máscaras faciales y delantales para la protección del personal. En el caso de los pacientes que están en su domicilio, se debe instruir a la familia para su empleo y proporcionarles medicación sedante (midazolam) por si el paciente la precisa por el sufrimiento asociado a una hemorragia masiva.^{2,3,6-8} Se deberá prestar atención a los síntomas que habitualmente provocan sufrimiento, como el dolor, la disnea, o la angustia derivada de la situación. La transfusión de concentrados de hematíes debería realizarse una vez se ha constatado que el sangrado no está activo (ausencia de signos de sangrado en 48-72 horas, con estabilidad de los valores de hemoglobina y hematocrito). Aunque no existen datos que permitan establecer un punto de corte exacto a partir del que indicar la transfusión, es nuestra conducta realizarla cuando, tras la hemorragia aguda, el valor de la

hemoglobina es inferior a 7 g/dL, o a 9 g/dL en pacientes con descompensación de su cardiopatía isquémica/insuficiencia cardíaca.

Medidas específicas

- **Epistaxis.** Limpieza nasal con extracción de coágulos, administración de oximetazolina o fenilefrina, coagulación mediante nitrato de plata y compresión temporal o mediante taponamiento.²
- **Hemorragia vaginal o rectal.** Son secundarias a tumores locales y/o a la progresión de estos últimos con infiltración de estructuras adyacentes. Si fuera realizable, podrían intentarse medidas locales de compresión con la utilización de apósitos/taponamientos (con referencias en la literatura a la aplicación en estos de formaldehído o ácido tranexámico).² Valorar el empleo de radioterapia (efectividad superior al 90% según las series)² o una embolización³ si lo anterior no hubiera dado resultado. Tras la realización de una embolización puede aparecer el "síndrome postembolización" (fiebre, náuseas, vómitos y dolor), cuya frecuencia puede llegar al 65% de los casos. Su evolución es favorable con tratamientos sintomáticos habituales (antibióterapia, habitualmente con amoxicilina-clavulánico, analgésicos y antiinflamatorios).^{2,3,6,9}
- **Sangrados por lesiones cutáneas.** Compresión mediante apósitos en situaciones en las que el lecho sangrante sea accesible. La frecuencia de recambio de los apósitos debe ser baja, empleando materiales antiadherentes como la espuma de gelatina (Espongostan®) o la esponja de colágeno (Hemostop®). Se podría valorar el empleo de radioterapia, aunque su uso podría verse limitado por haberse administrado previamente este tratamiento (típicamente en pacientes con cáncer de cabeza y cuello). Otra alternativa podría ser la embolización, como se ha descrito en el epígrafe anterior.^{2,3,6}
- **Hematuria.** Suele ser secundaria a tumores del aparato genitourinario y/o a la progresión de estos últimos con infiltración de estructuras adyacentes. En pacientes que han recibido radioterapia, el sangrado puede ser secundario a esta (cistitis rádica). Como medida complementaria y para asegurar la emisión de la orina, en muchas ocasiones y ante la presencia de coágulos, será preciso el sondaje vesical (tres luces) con la instauración de lavado vesical continuo que con frecuencia aminora el volumen del sangrado. El sondaje puede empeorar el dolor en pacientes con tumoraciones locales, por lo que puede ser necesario ajustar la analgesia. Si persistiera el sangrado, se podría considerar la aplicación de radioterapia local (tasa de hemostasia del 50-92%), la embolización de las arterias hipogástricas o la coagulación superficial mediante láser. Para la cistitis rádica se podría valorar el tratamiento en cámara hiperbárica.^{2,3,6,10}
- **Hemoptisis.** Expulsión de sangre por la vía aérea proveniente del tracto respiratorio situado por debajo de la glotis. Puede clasificarse en: **1)** leve con volumen inferior a 150 cc/24 h; **2)** moderadas y graves, de cuantías de 150-500 cc/24 h, y **3)** masiva, cuando supera los 600 cc/24 h (aunque es poco frecuente, conlleva una tasa de mortalidad de hasta el 50%). Una de las posibilidades de tratamiento de la hemoptisis es la radioterapia sobre la

tumoración sangrante; no existe una indicación clara de tratamiento profiláctico, aunque está en discusión aplicarla en tumoraciones pulmonares de más de 10 cm. En pacientes con expectativas vitales previas prolongadas, se podría valorar la embolización de las arterias bronquiales, medida que se ha revelado muy eficaz en algunos estudios. Como una alternativa conservadora, Wand y colaboradores recogieron en su publicación de 2018 el beneficio obtenido con el uso del ácido tranexámico nebulizado frente a suero salino, con una reducción significativa del volumen de sangre expectorada, una mayor resolución de la hemoptisis, una menor duración de la estancia hospitalaria y un menor número de pacientes que requirieron procedimientos invasivos (broncoscopia intervencionista o embolización) sin que se observaran efectos secundarios.^{2,3,6,7,11}

- **Hemorragia digestiva.** Su origen puede localizarse en el tracto gastrointestinal superior o inferior (según su origen antes o después del ángulo de Treitz) y se manifiesta como hematemesis, vómitos en “posos de café”, melenas o hematoquecia. Además de por progresión tumoral, en algunos casos los pacientes también pueden presentar varices esofágicas en hepatopatías avanzadas, úlceras pépticas y anomalías vasculares. Cuando se sospeche que el sangrado es de origen ulceroso o por varices esofágicas podría valorarse, en pacientes con expectativas vitales prolongadas previas, el tratamiento con escleroterapia o ligadura endoscópica. En estos casos podría indicarse el uso de inhibidores de la bomba de protones que, según el riesgo de nuevo sangrado, se administrarían por vía oral, parenteral en bolos o en perfusión continua. La evidencia sobre el empleo de la somatostatina y/o la octreotida en estos pacientes es controvertida, por lo que no se puede recomendar de forma general; en la literatura se describe que su empleo se reservaría para cuando la endoscopia no tiene éxito, está contraindicada o no está disponible. En el caso de hemorragias relacionadas directamente con progresión tumoral se podría valorar, como se ha descrito en epígrafes anteriores, el empleo de la radioterapia (eficacia superior al 80% según series)^{2,13} o la embolización.^{2,3,6,12}
- **Discrasias sanguíneas y alteraciones de la coagulación.** Pueden deberse a condiciones previas del paciente o a complicaciones sobrevenidas por progresión de patologías hematológicas o como respuesta-toxicidad de diversos tratamientos. Es relativamente frecuente que los pacientes con enfermedades avanzadas tengan dificultades para mantener un rango de la coagulación estable, y a este problema se asocian hemorragias en numerosas ocasiones. La administración de vitamina K estará indicada en las hemorragias por déficit de los factores de coagulación o por tratamiento excesivo con anticoagulantes. Siempre que sea posible, su administración se llevará a cabo por vía oral o subcutánea, reservando la intravenosa para cuando se precise una corrección más rápida. No está claro que el tratamiento profiláctico con vitamina K aporte beneficio a pacientes asintomáticos con INR elevado por afectación hepática. En pacientes con plaquetopenia la indicación clásica de transfusión de plaquetas cuando estas bajan de 20.000/ μ L en pacientes asintomáticos se encuentra en revisión. En su

revisión sistemática de 2015, Crighton y cols. referían que una transfusión de plaquetas profiláctica en pacientes con cáncer con trombocitopenia se acompañó de un menor riesgo de hemorragia, sin que hubiera diferencias en la mortalidad o la supervivencia global.⁴ Recientemente Estcourt y cols., en su revisión sistemática publicada en 2016, describieron cómo en pacientes con cáncer y trombocitopenia la transfusión de plaquetas en el umbral de las 10.000/ μ L no se asocia a un mayor riesgo de hemorragia.⁵ Así pues, la recomendación actual es realizarla en pacientes con enfermedades hematológicas malignas cuando exista sangrado continuo por boca o encías, hematomas extensos, cefaleas intensas o alteraciones de la visión de inicio reciente, sangrado gastrointestinal, ginecológico o urinario. La transfusión de una unidad de plaquetas incrementa el número de estas en sangre en 6.000-10.000/ μ L, asumiendo una función esplénica normal, y habitualmente se precisa la transfusión de 4-6 unidades para controlar un episodio de sangrado. La transfusión de plasma fresco congelado está indicada únicamente en pacientes con deficiencias específicas de ciertos factores de la coagulación, y para revertir de forma urgente el efecto de la warfarina o el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada.^{2,3,6,7}

Referencias bibliográficas

1. Tardy B, Picard S, Guirimand F, Chapelle C, Danel Delerue M, Celarier T, et al. Bleeding risk of terminally ill patients hospitalized in palliative care units: the RHESO study. *J Thromb Haemost*. 2017;15:420-428.
2. Bruera E, Higginson IJ, Von Gunten CF, Morita T. *Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care*, 3ª Ed. CRC Press, 2021; 569-577.
3. Johnstone C, Rich S. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Ann Palliat Med*. 2018;7:265-273.
4. Crighton GL, Estcourt LJ, Wood EM, Trivella M, Doree C, Stanworth S. A therapeutic-only versus prophylactic platelet transfusion strategy for preventing bleeding in patients with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 30;2015(9):CD010981.
5. Estcourt L, Stanworth S, Murphy M. Different platelet count thresholds to guide use of prophylactic platelet transfusions for patients with hematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplantation. *JAMA Oncol*. 2016;2:1091-1092.
6. Pereira J, Phan T. Management of Bleeding in Patients with Advanced Cancer. *Oncologist*. 2004;9(5):561-70.
7. Prommer E. Management of bleeding in the terminally ill patient. *Hematology*. 2005;10:167-75.
8. Wiese CH, Vossen-Wellmann A, Morgenthal HC, Popov AF, Graf BM, Hanekop GG. Emergency calls and need for emergency care in patients looked after by a palliative care team: Retrospective interview study with bereaved relatives. *BMC Palliat Care*. 2008;7:11.
9. Biswal BM, Lal P, Rath GK, Mohanti BK. Hemostatic radiotherapy in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;50:281-5.
10. Coraggio G, Husheng S, Loganadane G, Ghith S, Grellier N, Hervé ML, et al. Hemostatic radiotherapy for bladder cancer-related hematuria in patients unfit for surgery: is there any impact of fractionation schedule? *J BUON*. 2020;25:2092-2096.
11. Wand O, Guber E, Guber A, Epstein G, Israeli-Shani L, Shitrit D. Inhaled Tranexamic Acid for Hemoptysis Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2018;154:1379-1384.
12. Gisbert JP. Tratamiento farmacológico de la hemorragia digestiva por úlcera péptica. *Med Clín (Barc)*. 2006;127: 66-75.
13. Saltzman JR, Feldman M, Travis AC. Overview of the treatment of bleeding peptic ulcers. *Uptodate*. Sept. 2021.
14. Yu J, Jung J, Park SR, Ryu MH, Park JH, Kim JH, et al. Role of palliative radiotherapy in bleeding control in patients with unresectable advanced gastric cancer. *BMC Cancer*. 2021;21:413.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Hemorragias en pacientes con enfermedades avanzadas

Medidas genéricas	<ul style="list-style-type: none"> • Estimación del pronóstico vital • Evaluar la cuantía del sangrado y la repercusión clínica: <ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica relacionada • Hemograma, coagulación y bioquímica básica • Pruebas complementarias 	
Tratamientos de soporte	<ul style="list-style-type: none"> • Apoyo psicológico al paciente y/o a su familia • Evaluación y tratamiento de los síntomas • Transfusiones si ha finalizado el sangrado (48 horas) • Organización/logística: <ul style="list-style-type: none"> • Ropa de cama y toallas oscuras • Protección personal, máscaras faciales y delantales • En el domicilio: midazolam de rescate 	
Medidas específicas	<ul style="list-style-type: none"> • Epistaxis 	<ul style="list-style-type: none"> • Limpieza nasal (coágulos) • Oximetazolina o fenilefrina • Coagulación nitrato de plata • Compresión o taponamiento
	<ul style="list-style-type: none"> • Vaginal o rectal y lesiones cutáneas 	<ul style="list-style-type: none"> • Apósitos/taponamientos • Radioterapia • Embolización
	<ul style="list-style-type: none"> • Hematuria 	<ul style="list-style-type: none"> • Sondaje vesical y lavado • Ajuste de la analgesia • Radioterapia • Embolización • Coagulación láser
	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoptisis 	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia • Embolización • Ácido tranexámico nebulizado
	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia digestiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcus/varices: esclerosis • Inhibidores de la bomba de protones • Radioterapia • Embolización
	<ul style="list-style-type: none"> • Discrasias sanguíneas 	<ul style="list-style-type: none"> • Coagulación: vitamina K • Plaquetas/plasma fresco

SITUACIONES CLÍNICAS

9.3.1 Paciente con alto riesgo de hemorragia masiva aguda (sin sangrado activo) que está en su domicilio

Los cuidadores deben disponer de:

- Directrices básicas de actuación en el caso de que se produzca un episodio hemorrágico que incluiría aspectos como el cómo taponar el sangrado si esto fuera posible, la sedación del paciente si se precisara, qué hacer después de la hemorragia (cómo interrumpir la anticoagulación o antiagregación si la tuviera), qué hacer si el paciente fallece, etc.
- Material necesario para su empleo en los momentos inmediatos a la aparición del sangrado. Este “pack de emergencia” debe constar de compresas para ocluir/presionar la zona sangrante, vendas para mantener el apósito, esparadrapo, guantes, paños verdes, y midazolam (una ampolla de 15 mg) para la administración de 7,5-10 mg im o sc en el caso de que el paciente precise sedación inmediata.

9.3.2 Paciente con alto riesgo de sufrir una hemorragia masiva aguda (sin sangrado activo) que está ingresado

Debe consensuarse la realización de sedaciones transitorias o permanentes si se produce la hemorragia.

- Indicar la realización de sedación paliativa urgente transitoria si se produce la hemorragia. Consistirá en: midazolam 7,5 -10 mg iv/sc/im + dosis extra de opioide (10% de la dosis diaria del opiáceo que tenga pautado o 2,5 mg de cloruro mórfico en pacientes que no reciben opioides).
- Retirar la anticoagulación o antiagregación plaquetaria farmacológica si se estuviera realizando.

9.3.3 Hemorragia aguda de gran volumen de cualquier origen, que acontece en un paciente que está en el domicilio

- Aplicar las medidas básicas de control de la hemorragia empleando el pack de emergencia que se les debe haber proporcionado a tal efecto.
- Según la intensidad de la hemorragia, la situación clínica del paciente y los deseos de este y su familia, considerar: a) la necesidad de sedación paliativa mantenida en el domicilio (véase el capítulo de sedación 13.2), b) derivar al paciente al hospital.

9.3.4 Hemorragia aguda de gran volumen de cualquier origen, que acontece en un paciente que está ingresado

- La primera consideración ante un sangrado agudo de gran volumen debe ser la de valorar su repercusión sobre el pronóstico vital del paciente a corto plazo.
- En este caso se debe valorar la pertinencia de llevar a cabo la sedación paliativa permanente del paciente. En los casos en los que haya dudas sobre la repercusión y duración de la hemorragia puede optarse por una sedación del paciente con midazolam (aplicar el mismo protocolo de sedación paliativa) durante 24-48 horas, y posteriormente decidir si revertir la sedación (interrumpir la administración de midazolam y permitir que el grado de sedación disminuya gradualmente) o mantenerla. Con este procedimiento se pretende favorecer los mecanismos de hemostasia por ausencia de movimiento.
- Como otras medidas se recomienda el empleo de sábanas y paños verdes, y en el caso de tratarse de sangrados por lesiones tumorales externas el cambio espaciado de los apósitos, pudiendo emplear apósitos con mínima adherencia (linitul) y medidas locales para intentar controlar el sangrado.

9.3.5 Hemorragia activa en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (con/sin sobredosificación)

- Se debe suspender el tratamiento anticoagulante y adoptar la pauta siguiente según la gravedad del trastorno de la coagulación:
 - INR 1,5-2: basta con suspender el anticoagulante.

- INR 2-5: vitamina K (Konakion®) 1 ampolla por vía intravenosa lenta (10 mg) diluida en 100 mL de suero fisiológico o glucosado (los primeros 10 mL en 10 minutos). En caso de que esté indicado continuar con tratamiento anticoagulante, se debe usar de inicio heparina de bajo peso molecular, a iniciar (con pauta ajustada a la indicación) a las seis horas de la administración de la vitamina K.
- En pacientes con INR de más de 5 se emplea, además de vitamina K según la pauta previa, plasma fresco congelado o complejo de protrombina (proplex).
- En caso de considerarse oportuno, valorar la repercusión analítica del sangrado y la indicación de transfusión.
- Como otras medidas, se recomienda el empleo de sábanas y paños verdes y en el caso de sangrados por lesiones tumorales externas el cambio espaciado de los apósitos, pudiendo emplear apósitos con mínima adherencia (Linitul) y medidas locales para intentar controlar.

9.3.6 Hemorragia activa en paciente en tratamiento con heparina

- **Heparina sódica.** Se administrará sulfato de protamina: 1 mg por cada 100 unidades de heparina. Administración lenta y diluida en 100 mL de suero fisiológico. No administrar una dosis superior a 100 mg de sulfato de protamina (2 ampollas).
- **Heparinas de bajo peso molecular (HBPM).** Suspender el tratamiento con heparina de bajo peso molecular.

9.3.7 Hemorragias digestivas no masivas, independientemente de su origen

Se puede prescindir del sondaje nasogástrico pues altera el confort del paciente y no aporta ningún beneficio. Tampoco es indispensable la dieta absoluta, salvo que sea aconsejable por otro motivo (disminución del estado de vigilia, náuseas o vómitos continuados, etc.).

- No se recomienda la transfusión inicial, y se debe postergar la decisión hasta conocer la persistencia o no del sangrado y su repercusión.
- Valorar el empleo en este período inicial de sueroterapia (necesidades basales de líquido: 3.000 cc/24 h, normalmente 2.000 cc de suero glucosado al 5% y 1.000 cc de suero fisiológico al 0,9%. Necesidades electrolíticas mínimas: K, 60-120 mEq/24 h). En pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial mal controlada, insuficiencia renal o hepática, no deberían sobrepasarse los 1.500-2.000 cc/24 h.
- En relación al origen del sangrado, además:

- Sangrado de origen neoplásico: cede con frecuencia de forma espontánea. Valorar la posibilidad de radioterapia hemostática o embolización selectiva.
- Sangrado de origen no neoplásico en pacientes cirróticos en fase terminal: con mucha frecuencia será secundario a varices esofágicas. Aplicar las medidas generales descritas en el protocolo. Si la hemorragia cesa, valorar la administración de vitamina K y el empleo de lactulosa (30 g/8 h) o lactitol (20 g/8 h) orales y en enemas (350 mL de agua + 150 mL de lactulosa).
- Sangrado de origen no neoplásico por lesiones gastroduodenales: ceden hasta en el 80% de forma espontánea, y su gravedad depende de la recidiva o continuación del sangrado. Aplicar las medidas generales descritas en el protocolo, más omeprazol o pantoprazol, 40 mg en bolo iv seguido de una perfusión iv de 8 mg/h durante 72 horas. Posteriormente se continuará por vía oral a una dosis de 20 mg cada 12 horas.
- La administración de somatostatina en la HDA de origen no varicoso, o de su derivado la octreotida, parece ser útil bien como tratamiento adyuvante antes de la endoscopia o bien cuando la endoscopia es imposible, está contraindicada o no está disponible. La somatostatina (Somiaton® ampollas de 250 µg) se utiliza a una dosis inicial de 250 µg en bolo intravenoso, seguido de perfusión continua de 250 µg/h durante 2-5 días. La octreotida se inicia a dosis de 50 µg en bolo intravenoso, seguido de 25 µg/h, durante 2-3 días.

9.3.8 **Rectorragias en pacientes con proctitis actínicas (úlceras en mucosa rectal habitualmente con sangrado crónico persistente, en pacientes tratados previamente con RDT)**

Según el estado del paciente, valorar tratamientos mínimamente invasivos: coagulación endoscópica por láser (70% de efectividad; habitualmente se precisan varias sesiones) y la instilación de formalina directamente en los puntos sangrantes o mediante un método de irrigación.

9.3.9 **Hematuria activa macroscópica, no masiva, independientemente de su origen**

Habitualmente suele ser de origen tumoral. Realizar sondaje vesical e iniciar lavado vesical continuo.

- Valorar según la intensidad del cuadro, adecuado pronóstico vital y accesibilidad a la técnica el empleo de radioterapia hemostática o la embolización endovascular.

- En pacientes sin afectación tumoral de la vejiga urinaria conocida valorar otras posibilidades como: a) cistitis hemorrágica de origen infeccioso (instaurar antibioterapia); b) cistitis hemorrágica por tratamientos oncológicos, bien una cistitis rádica o secundaria a quimioterapia con ciclofosfamida. El tratamiento de primera línea es el pentosn sulfato; c) cistitis hemorrágica por hipercalciuria en pacientes con metástasis óseas (mejora con un diurético tiazídico).

9.3.10 **Metrorragia activa, no masiva, independientemente de su origen**

- Aplicar un taponamiento vaginal si el origen del sangrado es uterino o del interior de la vagina. En sangrados en la vulva aplicar un apósito compresivo. Se ha empleado de forma habitual adrenalina sobre el apósito sin que se haya evaluado su beneficio o sus posibles efectos secundarios.
- Valorar según la intensidad del cuadro, adecuado pronóstico vital, y accesibilidad a la técnica la radioterapia hemostática o la embolización endovascular.

9.3.11 **Hemorragias no masivas en relación con úlceras cutáneas malignas**

- El sangrado, aunque profuso y recidivante, no tiene con frecuencia repercusión sistémica, y cede espontáneamente o con medidas locales.
- La primera medida será aplicar un apósito compresivo sobre la zona sangrante.
- A continuación se podrá aplicar:
 - Apósito con alginato (Sorbsan[®] en sus diferentes presentaciones: Plus[®], SA[®], Packing[®] y Ribbon[®]).
 - Espuma de gelatina (Espongostan[®]) y esponja de colágeno (Hemostop[®]).
 - Sucralfato (Urbal[®]). En pacientes con úlceras extensas hay experiencia (casos aislados) en la irrigación de aquellas con ácido tranexámico.
 - Cauterización de la zona sangrante, si no es extensa, con derivados de plata.

10

**ALTERACIONES
METABÓLICAS /
HIDROELECTROLÍTICAS**

Capítulo 10.1

ALTERACIONES DEL CALCIO

Belén Garrido Bernet

INTRODUCCIÓN	461
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	464
SITUACIONES CLÍNICAS	465
10.1.1 Paciente con hipercalcemia, concentraciones plasmáticas corregidas de calcio $\geq 10,5$ mg/dL	465
10.1.2 Paciente con hipocalcemia, concentraciones plasmáticas corregidas de calcio $\leq 7,5$ mg/dL	468

INTRODUCCIÓN

Hipercalcemia

Probablemente sea la complicación metabólica más frecuente en los pacientes con cáncer avanzado. Está presente hasta en un 30% de ellos.^{1,2} Todas las neoplasias pueden provocar hipercalcemia, aunque se asocia principalmente a neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin y leucemias) y a cánceres sólidos (particularmente renales, de mama y carcinomas escamosos de cualquier localización),¹ independientemente de la existencia de metástasis óseas. La aparición de una hipercalcemia es signo de mal pronóstico, pese al tratamiento con bifosfonatos.^{2,3}

Entre los mecanismos más comunes responsables del desarrollo de hipercalcemia maligna se encuentran la hipercalcemia humoral mediada por PTHrP (80% aproximadamente) y las metástasis osteolíticas (20% aproximadamente).¹

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas guardan relación con la velocidad de instauración y las concentraciones plasmáticas de calcio. Puede haber un cuadro de náuseas, vómitos y estreñimiento, dolor abdominal recurrente junto con astenia moderada-intensa, o un cuadro neurológico con delirium, así como manifestaciones cardiovasculares como arritmias y acortamiento del segmento QT; todo ello puede estar acompañado de manifestaciones musculares como la tetania y evolución al coma.^{1,2} El diagnóstico de hipercalcemia se realizará atendiendo a los valores corregidos del calcio según el nivel de proteínas totales o de albúmina, o a el calcio iónico. La urgencia del tratamiento depende de los valores plasmáticos y la intensidad del cuadro clínico. Si hubiera indicación de tratamiento farmacológico, es recomendable confirmar las concentraciones plasmáticas de calcio antes de iniciarlo.

Tratamiento

El tratamiento de primera línea es la hidratación y la administración de bifosfonatos como el pamidronato, el zolendronato o el ibandronato.^{1,2} La sueroterapia se instaurará en todos los casos; el volumen a administrar dependerá de las concentraciones plasmáticas de calcio y de la situación clínica del paciente. Los bifosfonatos consiguen normalizar la calcemia en 48-72 horas y su administración reiterada dependerá del pronóstico vital del paciente, de la recurrencia de la hipercalcemia o de su uso como tratamiento analgésico coadyuvante de las metástasis óseas. Aunque se cuestiona la eficacia de la furosemida en el control

de la hipercalcemia,³ el protocolo propone su uso para evitar la sobrecarga hídrica de los pacientes, en ausencia de datos que informen de una incidencia elevada de efectos deletéreos. La adición de la furosemida debe reservarse para pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y síntomas de sobrecarga de volumen o en caso de insuficiencia renal oligúrica.¹ En situaciones de hipercalcemia severa, con calcio plasmático superior a 14 mg/dL, puede ser útil el uso de la calcitonina subcutánea de forma transitoria hasta que los bifosfonatos muestren su efecto, junto con glucocorticoides que potencian su efecto.^{1,2} En las hipercalcemias persistentes debe descartarse la existencia de una hipofosforemia que precise tratamiento.^{1,2,4}

En caso de hipercalcemia sintomática refractaria al tratamiento con bifosfonatos o con contraindicación para el uso de estos (como puede ser una insuficiencia renal grave), está indicado el uso de denosumab con/sin calcitonina asociada.^{5,6} Si se usa denosumab en pacientes con enfermedad renal crónica grave, se requiere un control estricto del calcio y el calcitriol para evitar el desarrollo de hipocalcemia.⁷

Hipocalcemia

No es una complicación frecuente en pacientes con cáncer avanzado. Puede aparecer en pacientes con metástasis osteoblásticas múltiples secundarias a cáncer de próstata o mama, en la hipomagnesemia, en la insuficiencia renal y por el tratamiento con bifosfonatos.⁸ En pacientes con cáncer avanzado puede producirse una pseudohipocalcemia por hipoalbuminemia que no precisa tratamiento. La incidencia de hipocalcemia secundaria al tratamiento con bifosfonatos es del 10%.⁹ Son factores de riesgo para su aparición la insuficiencia renal y la hipomagnesemia.⁹

Diagnóstico

Puede presentarse de forma silente o de forma aguda sintomática con parestesias, alteraciones musculares, tetania y alteraciones del ritmo cardíaco.⁹ El tratamiento depende de la velocidad de instauración del cuadro y de sus repercusiones clínicas. Siempre debe descartarse la existencia de hipomagnesemia como causa o factor contribuyente de una hipocalcemia de difícil control.¹⁰

Tratamiento

En situaciones leves, asintomáticas, el tratamiento se realizará administrando calcio por vía oral junto con vitamina D₃. En casos agudos, o sintomáticos, debe realizarse una corrección relativamente rápida con calcio intravenoso (preferiblemente gluconato cálcico en lugar de cloruro de calcio).^{8,10} Los pacientes que desarrollan hipocalcemia secundaria a bifosfonatos deben ser tratados con calcio oral y vitamina D₃,¹¹ y el tratamiento con bifosfonatos debería suspenderse si el beneficio que se obtiene no es evidente.

Referencias bibliográficas

1. Asonitis N et al. Diagnosis, Pathophysiology and Management of Hypercalcemia in Malignancy: A Review of the Literature. *Horm Metab Res.* 2019;51:770–778.
2. Horwitz M. Hypercalcemia of malignancy: Mechanisms. UptoDate 2022.
3. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: furosemide for hypercalcemia: an unproven yet common practice. *Ann Intern Med.* 2008;149:259-63.
4. Shane. E. Diagnostic approach to hypercalcemia. UptoDate 2022.
5. Shane E, Berenson J. Treatment of hypercalcemia. UptoDate 2022.
6. Chakhtoura M, El-Hajj Fuleihan G. Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50:781-792.
7. Dave V, Chiang CY, Booth J, Mount PF. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Am J Nephrol.* 2015;41:129-37.
8. Goltzman D. Etiology of Hypocalcemia in adults. Uptodate Febrero 2022.
9. Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;35:639-656.
10. Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, Occhiuto M, Piazzolla V, De Martino V, Ferrone F, Minisola S, Cipriani C. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine.* 2020;69:485-495.
11. Tarvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Annals of Oncology.* 2006;17:897–907.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Alteraciones del calcio Antes de iniciar el tratamiento calcular la corrección de las concentraciones de calcio con proteínas totales y/o albúmina		
Calcio plasmático corregido $\leq 7,5$ mg/dL	Paciente asintomático	<ul style="list-style-type: none"> • Calcio oral + vitamina D
	Paciente sintomático	<ul style="list-style-type: none"> • Gluconato cálcico • Corrección del magnesio si es necesario o si la hipocalcemia es persistente a pesar de valores de magnesio normales
Calcio plasmático corregido 10,5-11,9 mg/dL	Sin complicaciones neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Sueroterapia + furosemida (en el caso de paciente con cardiopatía) • Control analítico en 72 horas • Si persiste la hipercalcemia: bifosfonatos o denosumab
Calcio plasmático corregido $>10,5$ mg/dL o 11,9-14 mg/dL	Con complicaciones neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Bifosfonatos o denosumab • Sueroterapia + furosemida (en el caso de paciente con cardiopatía)
Calcio plasmático corregido >14 mg/dL	Valorar su corrección pues es un signo de mal pronóstico a corto plazo	<ul style="list-style-type: none"> • Bifosfonatos o denosumab • Sueroterapia + furosemida (en el caso de paciente con cardiopatía) • Calcitonina • Revisar concentraciones plasmáticas de magnesio, fósforo y potasio para corrección si es preciso
Hipercalcemia persistente	Descartar alteraciones del magnesio y del fósforo	<ul style="list-style-type: none"> • Concentraciones de fósforo $>2,5$ mg/dL: tratamiento específico • Concentraciones de fósforo $<2,5$ mg/dL: repetir bifosfonatos o denosumab • Considerar tratamiento periódico con bifosfonatos o denosumab

SITUACIONES CLÍNICAS

10.1.1 Paciente con hipercalcemia, concentraciones plasmáticas corregidas de calcio $\geq 10,5$ mg/dL

Esquema general del tratamiento

- Confirmar cifras de calcio plasmático previo al inicio del tratamiento, y calcular el calcio plasmático corregido con las siguientes fórmulas:
 - Calcio corregido con proteínas = $\text{calcio plasmático} / [0,55 + (\text{proteínas totales} / 16)]$.
 - Calcio corregido con albúmina = $\text{calcio plasmático} + 0,8 \times [4,4 - \text{albuminemia}]$.

Equivalencia entre determinaciones del calcio:

1mg/dL = 0,25 mmol/L = 0,5 mEq/L.

- Suspender, si lo hubiera y fuera posible, el tratamiento con litio, diuréticos tiazídicos y suplementos de vitamina A y D.
- Administrar bifosfonatos, asociando sueroterapia, y furosemida (esta última solo en caso de datos de congestión o de insuficiencia renal oligúrica) y calcitonina por vía subcutánea, según la situación clínica, ausencia de síntomas sugestivos de pronóstico vital inferior a 1-2 semanas, y concentraciones plasmáticas de calcio corregido.
- En caso de contraindicación para el uso de bifosfonatos o refractariedad a ellos el tratamiento se basa en el uso de denosumab.
- En pacientes afectados por un linfoma, asociar al tratamiento descrito hidrocortisona 200 a 400 mg/día durante 3-4 días y luego prednisona 10-20 mg/día durante 7 días, o prednisona 40-60 mg/día durante 10 días.
- Realizar controles de las concentraciones de calcio entre 3 y 5 días después de la administración de los bifosfonatos para valorar el efecto o desarrollo de hipocalcemia.
- Una vez tratada la situación aguda, repetir la dosis de bifosfonatos cada 28 días en pacientes con historia de hipercalcemias recurrentes. Realizar controles previos de calcio y función renal para evitar hipocalcemias secundarias o una progresión de la insuficiencia renal. Suspender la administración reiterada cuando aparezcan síntomas/signos sugestivos de pronóstico vital inferior a 3 semanas.
- Si no hay antecedentes de hipercalcemia recurrente, no se precisa una administración continuada de bifosfonatos. A partir de dos episo-

dios de hipercalcemia considerar la administración continuada, cada 28 días, de bifosfonatos según el pronóstico vital del paciente, o de denosumab en caso de refractariedad a los bifosfonatos o de contraindicación para el uso de ellos, durante el primer mes de forma semanal y posteriormente mensual.

Paciente sin complicaciones neurológicas y con calcemia plasmática corregida 10,5-11,9 mg/dL (<3 mmol/L)

- Instaurar sueroterapia: 2.000-3.000 mL en 24 h de suero fisiológico en función de la edad y la comorbilidad. Asociar furosemida 20 mg/12 h a las 12 horas de iniciada la sueroterapia en caso de comorbilidad cardiológica. Mantener el tratamiento 72 horas y realizar control de la calcemia.
- Si no se han corregido las concentraciones del calcio:
 - Administrar zolendronato iv, dosis según función renal:
 - Filtrado glomerular >60 mL/min: 4 mg.
 - Filtrado glomerular 50-60 mL/min: 3,5 mg.
 - Filtrado glomerular 40-49 mL/min: 3,3 mg.
 - Filtrado glomerular 30-39 mL/min: 3,0 mg y no se recomienda si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min.
 - En presencia de insuficiencia renal (filtrado glomerular 10-30 mL/min), utilizar denosumab a dosis de 60 mg por vía subcutánea, con dosis repetidas según la respuesta.
 - Si no hay respuesta después de 24 horas, se puede administrar 120 mg. A continuación, la dosis se repite semanalmente.
 - Si hay respuesta después de 24 horas, continuar con 60 mg semanales hasta que las condiciones clínicas del paciente sugieran supervivencia de pocas semanas o aparezcan efectos secundarios.

Paciente con delirium y calcemia plasmática corregida >10,5 mg/dL, o calcemia plasmática corregida de 11,9-14 mg/dL con/sin síntomas intensos

Administrar conjuntamente:

- **Bifosfonatos:**
 - Zolendronato ajustado a la función renal, según se ha descrito previamente.
 - Denosumab, según se ha descrito, a dosis de 60 mg por vía subcutánea, con dosis repetidas según la respuesta, en caso de no disminución de la hipercalcemia con bifosfonatos.
- **Sueroterapia:** 2.000-3.000 mL/24 h de suero fisiológico en función de la edad y la comorbilidad. Asociar furosemida 20 mg/12 h a las 12 horas de iniciada la sueroterapia en caso de comorbilidad cardiológica y mantenerla hasta que esta desaparezca.

Paciente con calcemia >14 mg/dL (>4 mmol/L)

Considerar si el paciente es subsidiario de tratamiento o la hipercalcemia es un signo de mal pronóstico a muy corto plazo y no susceptible de corrección.

Si se decide instaurar tratamiento, administrar conjuntamente:

- Bifosfonatos o denosumab, según se ha descrito.
- Sueroterapia: 4.000–5.000 mL/24 h de suero fisiológico, según la edad y la situación clínica, durante 48-72 horas. En pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones secundarias a la fluidoterapia, iniciar la administración de furosemida, 20 mg iv/6 h, a las 12 horas de iniciada la sueroterapia. Ajustar las dosis según la duración, intensidad de la sueroterapia y situación clínica.
- Calcitonina 4-8 UI/kg de peso, sc cada 12 horas; administrar solo dos dosis.
- Considerar la corrección del magnesio, fósforo y potasio si se precisa.

Paciente con hipercalcemia persistente, superior a 10,5 mg/dL, a los 5-7 días tras el tratamiento con bifosfonatos, o que recurre en menos de 21 días tras el tratamiento

- Determinar las concentraciones plasmáticas de fósforo. Si son <2,5 mg/mL, administrar, según dichas concentraciones, 1-2 tabletas de 500 mg de fósforo tres veces al día.
- Si las concentraciones plasmáticas de fósforo son normales, administrar una segunda dosis de zolendronato o denosumab (según tratamiento inicial).
- Según la respuesta, considerar la administración de una dosis de zolendronato cada 15-21 días o, en el caso de que el tratamiento inicial haya sido con denosumab por la existencia de insuficiencia renal o de refractariedad a los bifosfonatos, continuar con 60 mg semanales por vía subcutánea, con vigilancia de las concentraciones plasmáticas de calcio de forma regular, y de 25-hidroxivitamina D.

Paciente con hipercalcemia persistente tras tratamiento con bifosfonatos y con fosforemia corregida

En pacientes con expectativas vitales superiores a 6 semanas (PaP Score A, o PPI ≤4), no dependiente de la hipercalcemia, considerar la administración de denosumab 120 mg sc (con CrCl >30 mL/min). Se puede repetir la dosis semanalmente el primer mes y posteriormente cada mes. Si persiste la hipercalcemia y las expectativas vitales son inferiores a 6 semanas (PaP Score B o C o PPI >4), considerar la hipercalcemia como refractaria a los bifosfonatos y de mal pronóstico.

10.1.2 Paciente con hipocalcemia, concentraciones plasmáticas corregidas de calcio $\leq 7,5$ mg/dL

Descartar una pseudohipocalcemia secundaria a hipoalbuminemia, y presencia de hipomagnesemia que precise corrección ($<1,4$ mEq/L; véase el capítulo 10.5).

Hipocalcemia de instauración lenta y pacientes asintomáticos, con concentraciones de magnesio normales

- Administración de 1.500-2.000 mg/día de calcio oral, como carbonato o citrato cálcico, más vitamina D₃.
- Mantener esta pauta en pacientes con hipocalcemia secundaria a bifosfonatos hasta la recuperación de la calcemia. Suspender el tratamiento con bifosfonatos si se han instaurado para: a) control del dolor óseo, b) disminuir el riesgo de eventos óseos en pacientes con metástasis óseas y el tratamiento se ha iniciado en los últimos 3 meses, o en tratamientos más prolongados si el pronóstico vital esperado no supera los 3-4 meses.

Hipocalcemia en pacientes con parestesias intensas y alteraciones musculares sugestivas de tetania

- Administrar, vía iv en 10-20 min, 2 ampollas de gluconato cálcico al 10% (180 mg de calcio elemento) diluidas en 50 mL de suero glucosado al 5%. Realizar un control a las 3 horas. Si persiste, iniciar perfusión continua a razón de 50 mL/h de 6 ampollas de gluconato cálcico al 10% (540 mg de calcio elemento). Realizar control de la calcemia a las 6 horas y ajustar la velocidad de la infusión en función de resultados (se requiere 0,5-1,5 mg/kg/h). Si existe hipomagnesemia $<0,8$ mEq/L, administrar 1 ampolla de sulfato de magnesio en 20 min (Sulmetin Simple® 150 mg/10 mL tiene 12,8 mEq de magnesio). En hipocalcemia persistente a las 24 horas está indicado el tratamiento con magnesio iv a pesar de que la magnesemia sea normal.
- Iniciar tratamiento con calcio vo, y magnesio vo si procede, y si el paciente lo tolera, una vez finalizada la corrección intravenosa de la alteración metabólica.

Capítulo 10.2

ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA

Belén Garrido Bernet

INTRODUCCIÓN	471
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	474
SITUACIONES CLÍNICAS	475
10.2.1 Paciente con diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales, con hiperglucemias reiteradas iguales o superiores a 300 mg/dL, o hipoglucemias, o que inicia tratamiento con esteroides	475
10.2.2 Paciente con hiperglucemia igual o superior a 400 mg/dL con/sin signos de coma hiperosmolar	475
10.2.3 Paciente con hipoglucemia igual o inferior a 55 mg/dL	476

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la glucemia pueden ser por exceso o por defecto. La hiperglucemia es más frecuente que los cuadros de hipoglucemia.

Diabetes

La diabetes puede afectar a los pacientes con enfermedades en fase terminal por ya existir previamente por aparecer en el contexto de la enfermedad neoplásica avanzada. En este caso puede estar relacionada con el cáncer de páncreas o con la exacerbación de condiciones preexistentes debido al tratamiento con esteroides. El comienzo de una diabetes sin antecedentes de alteración de la glucosa provocado por corticoides es muy poco frecuente.

Los objetivos del control de la diabetes en los pacientes con enfermedades en fase terminal difieren de los que se establecen para la población general. El tratamiento no persigue el control de los valores de glucemia para evitar las complicaciones micro y macrovasculares que aparecen a largo plazo. Pretende evitar las complicaciones agudas como el coma hiperosmolar o la cetoacidosis diabética (poco frecuente en pacientes con enfermedades en fase terminal) y la hipoglucemia.¹⁻³ Es por este motivo que los valores de glucemia a conseguir de forma estable deben permitir obtener estos objetivos.

Tratamiento

De forma empírica puede esperarse que valores de glucemia entre 150 y 200 mg/dL ofrezcan un margen de seguridad para las complicaciones comentadas. No obstante, siempre debe descartarse que las situaciones de astenia o malestar general puedan estar relacionadas con hiper o hipoglucemias antes de decidir cuáles serían los valores más adecuados para el paciente.¹⁻⁴ Otras situaciones clínicas a considerar son: a) la disminución de las necesidades de insulina según avanza la caquexia neoplásica y, por tanto, el mayor riesgo de hipoglucemia; b) el incremento transitorio de las necesidades de insulina en pacientes en tratamiento esteroideo o afectados por una infección. En estos casos debe considerarse la necesidad de sustituir los antidiabéticos orales por insulina hasta que desaparezca la situación responsable de la descompensación.

La disponibilidad de análogos de la insulina de acción rápida como la lispro y la aspart, y con acción prolongada como la glargina y la determir, permite tratar las hiperglucemias de forma más cómoda y con menor riesgo de hipoglucemias.^{2,5} Las insulinas glargina y determir permiten el control con una sola dosis diaria y sin necesidad de realizar controles glucémicos frecuentes. Las formulaciones mixtas

de análogos de la insulina de acción rápida y de larga acción presentan mayor riesgo de hipoglucemias.⁵ Dado que en los pacientes con enfermedad avanzada no se pretende un control óptimo de la hiperglucemia basal ni posprandial, esas formulaciones no ofrecen ninguna ventaja. El protocolo presenta unas cifras orientativas de la glucemia, establecidas empíricamente, sobre las que actuar dada la susceptibilidad de estos pacientes a los efectos hipoglucémicos.

Hipoglucemia

La hipoglucemia puede ser producto del tratamiento farmacológico o del propio cáncer. Los tumores pueden provocar hipoglucemias por la producción excesiva de insulina, como el insulinoma, o el factor de crecimiento insulina-like, o por un consumo excesivo de glucosa por una gran masa tumoral.⁶ Puede aparecer, además, en el hepatocarcinoma y en pacientes con metástasis hepáticas múltiples.

Diagnóstico

Se considera que hay hipoglucemia cuando el paciente presenta síntomas autonómicos y neuroglucopénicos más una glucemia menor de 55 mg/dL,⁶ aunque hay pacientes que presentan síntomas con glucemias de 70 mg/dL. En los pacientes con diabetes mellitus, la detección de glucemias de 70 mg/dL o menos debe alertar sobre un riesgo alto de desarrollo de hipoglucemias.⁶ Los síntomas pueden ser ansiedad, temblor, parestesias, sudoración, somnolencia, confusión y coma.

Tratamiento

El tratamiento depende de la situación y del pronóstico del paciente.^{6,7} Las hipoglucemias por producción de insulina o insulina-like pueden responder al diazóxido, pero este probablemente deba ser suspendido con el tiempo ante la evolución del cáncer. Las hipoglucemias de otra causa se tratarán con aporte de glucosa por vía oral o intravenosa, glucagón o esteroides según el origen y el nivel de vigilia que presente el paciente.^{6,7}

Referencias bibliográficas

1. Angelo M, Ruchalski C, Sproge BJ. An approach to diabetes mellitus in hospice and palliative medicine. *J Palliat Med.* 2011;14:83-87.
2. James J. Dying well with diabetes. *Ann Palliat Med.* 2019;8:178-189.
3. Dunning T, Martin P. Palliative and end of life care of people with diabetes: Issues, challenges and strategies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;143:454-463.
4. Dunning TL. Palliative and End-of-Life Care: Vital Aspects of Holistic Diabetes Care of Older People With Diabetes. *Diabetes Spectr.* 2020;33:246-254.
5. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, Charlotte BM, Claudine K, Makhoba A. EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther.* 2018;9:449-492.
6. Martens P, Tits J. Approach to the patient with spontaneous hypoglycemia. *Eur J Intern Med.* 2014;25:415-421.
7. Kok VC, Lee PH. Management of Hypoglycemia in Nondiabetic Palliative Care Patients: A Prognosis-Based Approach. *Palliat Care.* 2016;10:1-5.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Consideraciones	Intervención
Paciente con DM conocida	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con antidiabéticos orales 	<ul style="list-style-type: none"> Vigilar interacciones y la necesidad de disminuir la dosis para evitar hipoglucemias
Paciente con DM conocida	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con insulina 	<ul style="list-style-type: none"> Vigilar la necesidad de disminuir la dosis para evitar hipoglucemias Favorecer el uso de insulinas de 1 dosis/24 h Ajustar la dosis de insulina según necesidades
Paciente con DM no conocida	<ul style="list-style-type: none"> Comienzo de la DM 	<ul style="list-style-type: none"> Valorar el uso de antidiabéticos vo o de insulina según los valores de la glucemia
Hipoglucemia en paciente con DM conocida	<ul style="list-style-type: none"> Sin alteración del nivel de vigilia Alteración del nivel de vigilia 	<ul style="list-style-type: none"> Aporte de glucosa vo Uso de glucagón o suero glucosado iv

SITUACIONES CLÍNICAS

10.2.1 Paciente con diabetes mellitus en tratamiento con antidiabéticos orales, con hiperglucemias reiteradas iguales o superiores a 300 mg/dL, o hipoglucemias, o que inicia tratamiento con esteroides

- Descartar descompensaciones de origen farmacológico e infeccioso (esteroides, octreotida, hiperglucemias reactivas a hipoglucemias nocturnas por sobredosificación con antidiabéticos, entre otros), o inadecuado cumplimiento terapéutico.
- Sustituir los antidiabéticos orales por insulina glargina o detemir 10 UI por vía sc por la mañana. Realizar control de glucemia capilar en 48-72 horas y:
 - Disminuir 2 UI si la glucemia es inferior a 120 mg/dL.
 - Mantener la dosis si la glucemia está entre 120 y 200 mg/dL.
 - Incrementar 6 UI si la glucemia es superior a 200 mg/dL.
- Repetir controles a las 48-72 horas y ajustar nuevamente la dosis si procede, hasta obtener valores de glucemia que no provoquen síntomas (astenia, poliuria-polidipsia, o semiología de hipoglucemia).
- En pacientes con hiperglucemias superiores a 300 mg/dL puede ser preciso realizar correcciones transitorias de la glucemia con insulina lispro o aspart hasta conseguir el control deseado.

10.2.2 Paciente con hiperglucemia igual o superior a 400 mg/dL con/sin signos de coma hiperosmolar

- Descartar descompensaciones de origen farmacológico e infeccioso (esteroides, octreotida).
- Sueroterapia iv/sc 1.500-2.500 mL de suero fisiológico (con 10 mEq de cloruro potásico cada 500 mL de suero).
- 10 UI de insulina lispro o aspart sc, o de insulina regular iv/sc en su defecto, cada hora hasta conseguir el control deseado.
- Si no hay respuesta a dos dosis, considerar la instauración de una bomba de perfusión de insulina regular:
 - Administrar 0,1 UI/kg/h.
 - De forma práctica, diluir 50 UI de insulina regular en 50 mL. Administrar la perfusión a 5-6-7 mL/h para pacientes de 50, 60 y 70 kg

de peso, respectivamente. Suspender la bomba y pasar a administración de insulina según la glucemia capilar cuando la glucemia sea inferior a 300 mg/dL.

- En hiperglucemias importantes recurrentes, considerar el pronóstico vital del paciente antes de iniciar la corrección. En numerosas ocasiones la hiperglucemia refractaria es un epifenómeno del proceso de morir.

10.2.3 Paciente con hipoglucemia igual o inferior a 55 mg/dL

No realizar intervenciones si la hipoglucemia se encuentra en el contexto del proceso de morir. Si procede la intervención, actuar según:

- Con estado de vigilia conservado:
 - Suspensión de los antidiabéticos/insulina.
 - Administración de glucosa de absorción rápida por vía oral. Vigilancia durante 24 horas, manteniendo una ingesta oral rica en azúcares de absorción rápida.
- Con estado de vigilia disminuido y sin signos de mal pronóstico a corto plazo:
 - Suspensión de antidiabéticos/insulina.
 - Elegir entre:
 - Suero glucosado al 50%, seguido de suero glucosado al 10% manteniendo las cifras de glucemia por encima de 120 mg/dL, y recuperación del estado de vigilia para administrar glucosa oral.
 - Una dosis de glucagón. Valorar la necesidad de administrar, según la respuesta al glucagón, suero glucosado al 10% para mantener las cifras de glucemia por encima de 120 mg/dL y recuperación del estado de vigilia para administrar glucosa oral. En casos refractarios puede asociarse 20-40 mg iv de metilprednisolona.

Capítulo 10.3

ALTERACIONES DEL SODIO, POTASIO Y MAGNESIO

Belén Garrido Bernet

INTRODUCCIÓN	479
SITUACIONES CLÍNICAS	483
10.3.1 Paciente con hiponatremia, sodio plasmático igual o inferior a 135 mEq/L	483
10.3.2 Paciente con hipernatremia, sodio plasmático superior a 145 mEq/L	484
10.3.3 Paciente con hipopotasemia, potasio plasmático <3 mEq/L	485
10.3.4 Paciente con hiperpotasemia con potasio plasmático >5,5 mEq/L	486
10.3.5 Paciente con hipomagnesemia, magnesio plasmático <1,4 mEq/L, con/sin síntomas específicos acompañantes, con hipocalcemia y/o hipopotasemia, en pacientes en los que sus expectativas vitales hacen factible la corrección de la hipocalcemia y/o hipopotasemia	487

INTRODUCCIÓN

Hipernatremia

Puede aparecer por la pérdida de fluido corporal debido a diarreas, diuresis osmótica o pérdidas insensibles por sudoración profusa. También puede darse en ancianos o en pacientes con tumores cerebrales por alteración del estímulo de la ingesta de agua.

Los síntomas graves, como las convulsiones y el descenso del estado de vigilia hasta el coma, aparecen cuando el sodio plasmático supera los 158 mEq/L, y los valores por encima de 180 mEq/L se asocian con una alta tasa de mortalidad.¹ El tratamiento consiste en la corrección de la causa y en la reposición hídrica. Esta debe realizarse lentamente, a lo largo de 50-60 horas, para evitar el edema cerebral secundario.² Hay que vigilar la aparición de posibles hiperglucemias con la corrección, porque una posible complicación de la administración rápida de líquidos por vía intravenosa que contienen dextrosa es que lleva a la secreción de hormonas que pueden elevar la concentración de glucosa en plasma (p. ej., adrenalina y cortisol). La hiperglucemia puede conducir a una diuresis osmótica, que crea pérdidas de agua libre de electrolitos que limitarán la reducción del sodio sérico.² En las situaciones clínicas de este capítulo se describe una reposición estándar de líquidos, según la natremia y el peso del paciente, resultantes de la aplicación de las fórmulas que indican el déficit corporal de agua.² Para una corrección más exhaustiva de la hipernatremia se recomienda usar las diferentes guías disponibles en los libros de atención a la patología urgente de la población general.

Hiponatremia

Este es el trastorno electrolítico más común que se encuentra en pacientes con neoplasias malignas. Su prevalencia es del 4 al 47%. Está asociada a un aumento de la estancia hospitalaria y de la mortalidad.³

Las principales causas en pacientes con cáncer son la hipovolemia debida a pérdidas intestinales, la pobre ingesta oral y/o la disminución efectiva del volumen circulante (tercer espacio o cirrosis), y el SIADH. Este puede estar presente en el carcinoma microcítico de pulmón, en los tumores cerebrales primarios o en metástasis, en cánceres del área ORL y en ciertos tratamientos.^{3,4} Aunque el diagnóstico específico del SIADH requiere realizar determinaciones de la osmolalidad plasmática y urinaria, puede aproximarse cuando la hiponatremia coexiste con hipouricemia y un sodio en orina de más de 40 mEq/L sin que haya deshidrata-

ción. El SIADH debería tratarse cuando sea causa de hiponatremias graves. Otras causas de hiponatremia son el tratamiento diurético, la insuficiencia renal y corticoadrenal, la hiperglucemia, el abuso de laxantes, el cese abrupto de la toma de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, y los opioides.^{3,4}

En general, la hiponatremia suele estar presente de forma subaguda y solo requiere la corrección de su causa. La corrección específica debería realizarse cuando las concentraciones plasmáticas de sodio sean inferiores a 110–115 mEq/L con alteraciones neurológicas como convulsiones o diferentes grados de alteración del nivel de vigilia. En estos casos, la corrección debe realizarse lentamente para evitar la desmielinización osmótica.¹⁻⁶

Hipopotasemia

Por lo general aparece como consecuencia de pérdidas intestinales excesivas debido a vómitos, diarreas o tratamiento laxante intenso, o por pérdidas renales, por el tratamiento diurético, por secreción ectópica de origen paraneoplásico de ACTH en cánceres de pulmón, timo, páncreas y medular de tiroides.⁷ La hipomagnesemia es una causa de hipopotasemia refractaria, de forma que estará indicada su reposición, así como su administración empírica, en hipopotasemias graves.⁸

Sus repercusiones clínicas dependen de su gravedad y del tiempo de instauración. El descenso lento de las concentraciones plasmáticas de potasio solo tiene repercusión clínica cuando son inferiores a 2,5 mEq/L. Un descenso agudo provoca síntomas con valores inferiores a 3 mEq/L.⁷ Las manifestaciones clínicas son astenia o debilidad muscular, contracciones musculares, íleo paralítico y arritmias cardíacas. Excepto en situaciones agudas y graves, la restitución del potasio debería realizarse por vía oral.⁷

Hiperpotasemia

Está presente en las descompensaciones diabéticas, en el uso de diuréticos ahorradores de potasio, especialmente si se asocian a inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), en el tratamiento con heparinas, y en la insuficiencia renal. Existe escasa correlación entre la clínica y las concentraciones de potasio. El aumento paulatino de los valores plasmáticos es bien tolerado hasta que sobrepasan los 7 mEq/L.⁹

Las manifestaciones clínicas son debilidad muscular, parestesias, íleo paralítico y, en situaciones graves, parálisis muscular flácida y trastornos de la conducción cardíaca con riesgo de arritmias y parada cardíaca. Su tratamiento comprende la corrección de la causa. En la insuficiencia renal aguda con posibilidades de reversión, como ocurre en los cuadros obstructivos susceptibles de nefrostomía, es preciso instaurar tratamiento corrector si la hipercalemia es intensa. Este tratamiento consiste en la administración de insulina con suero glucosado, salbutamol parenteral o inhalado, y gluconato cálcico en las situaciones graves.¹⁰

Hipermagnesemia

La hipermagnesemia es rara en personas sin alteración de la función renal, ya que esta es su causa más frecuente. Algunos factores incrementan la cardiotoxicidad del magnesio, como la hipocalcemia, la hiperpotasemia, la acidosis y la intoxicación digitálica. La hipotensión, los defectos de conducción y la bradicardia, la letargia y la somnolencia, náuseas, cefalea, disminución de reflejos osteotendinosos, comienzan a aparecer con una concentración de magnesio en plasma por encima de 4 a 5 mEq/L, y las alteraciones en el ECG generalmente se observan en concentraciones de 5 a 10 mEq/L (prolongación del intervalo PR, un aumento en la duración del QRS y un aumento en el intervalo QT). El bloqueo cardíaco completo y el paro cardíaco pueden ocurrir con una concentración de magnesio en plasma superior a 15 mEq/L.¹¹

Hipomagnesemia

No es frecuente en pacientes con cáncer en fase terminal. Puede ser causa de hipocalcemia refractaria. Es producto de pérdidas intestinales (vómitos, diarreas o cirugía del intestino delgado), pérdidas renales (hipercalcemia, descompensaciones diabéticas, diuréticos tiazídicos, cisplatino, aminoglucósidos), o alcoholismo.¹² El déficit crónico de magnesio puede provocar dolor abdominal difuso, debilidad muscular, temblor, contracciones musculares, parestesias, apatía-astenia, anorexia, depresión, delirium, tetania, convulsiones y coma.¹²⁻¹⁴ No es frecuente la existencia de hipomagnesemia sin hipocalcemia y/o hipocaliemia. Existe una entidad denominada depleción de magnesio normomagnesémica que cursa con concentraciones séricas normales pero con disminución de las reservas tisulares de magnesio. Se sospecha en el contexto de una hipocalcemia concomitante y puede mejorar con la administración de magnesio. Esta situación puede ser detectada mediante los tests de carga de magnesio con los que se objetiva una excreción urinaria baja tras una dosis intravenosa. La realización del test debería considerarse en pacientes con: a) normomagnesemia e hipocalcemia refractaria a los suplementos de calcio; b) dolores abdominales difusos con mala respuesta al aumento de las dosis de opioides, y con el antecedente de cirugía abdominal con amputaciones intestinales, o tratamiento con cisplatino, aminoglucósidos o diuréticos tiazídicos.¹² Los pacientes que pueden reunir estas características son, especialmente, los afectados por tumores intestinales sometidos a tratamiento quirúrgico o afectados por cáncer de cérvix.¹²⁻¹⁴ La reposición oral de magnesio es el tratamiento de elección, aunque también se puede realizar por vía intravenosa con precaución. Existen descripciones de reposiciones intravenosas rápidas, 0,5-1 g perfundido en 2-4 h, sin aparición de efectos secundarios graves.¹⁴

Referencias bibliográficas

1. Sterns RH. Manifestations of hyponatremia and hypernatremia in adults. UpToDate Enero 2021.
2. Sterns RH, Hoorn EJ. Treatment of hypernatremia in adults. UpToDate Septiembre 2021.
3. Rosner MH, Dalkin AC. Electrolyte disorders associated with cancer. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21:7-17.
4. Hoorn EJ. Causes of hyponatremia without hypotonicity (including pseudohyponatremia). UpToDate Marzo 2022.
5. Sterns RH. Diagnostic evaluation of adults with hyponatremia. UpToDate Junio 2022.
6. Sterns RH. Overview of the treatment of hyponatremia in adults. UpToDate Junio 2021.
7. Mount DB. Causes of hypokaliemia in adults. UpToDate Marzo 2020.
8. Mount DB. Clinical manifestations and treatment of hypokalemia in adults. UpToDate Diciembre 2019.
9. Sood MM, Sood AR, Richardson R. Emergency management and commonly encountered outpatient scenarios in patients with hyperkalemia. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1553-61.
10. Mount DB. Treatment and prevention of hypokalemia in adults. UpToDate Diciembre 2019.
11. Yu ASL, Bchir, Gupta A. Hypermagnesemia: Causes, symptoms and treatment. UpToDate Mayo 2022.
12. Yu ASL. Hypomagnesemia. UpToDate 2021.
13. Brogan G, Exton L, Kurowska A, Tookman A. The importance of low magnesium in palliative care: two case reports. *Palliat Med.* 2000; 14:59-61.
14. 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.

SITUACIONES CLÍNICAS

10.3.1 Paciente con hiponatremia, sodio plasmático igual o inferior a 135 mEq/L

- Descartar pseudohiponatremia por hiperglucemia.

$$(\text{Na}) \text{ corregido} = (\text{Na}) \text{ medido} + 2,4 \times \frac{(\text{glucosa mg/dL} - 100 \text{ mg/dL})}{100 \text{ mg/dL}}$$

$$(\text{Na}) \text{ corregido} = (\text{Na}) \text{ medido} + 2,4 \times \frac{(\text{glucosa mmol/L} - 5,5 \text{ mmol/L})}{5,5 \text{ mmol/L}}$$

- Calcular el déficit de sodio según la siguiente fórmula:

$$\text{Na a administrar (mEq/L)} = 0,6^* \times \text{peso corporal en kg} \times (\text{Na deseado} - \text{Na actual}) \text{ (*en mujeres } \times 0,5).$$

- Reponer en las primeras 12 horas el 50% del déficit y el resto en las 24-36 horas siguientes. El aumento total no debe ser superior a 8-10 mEq/L al día.
- En todas las situaciones corregir las causas potencialmente reversibles, como vómitos, diarreas, diuréticos, hiperglucemia, hipotiroidismo, insuficiencia corticosuprarrenal y fármacos relacionados con el síndrome de secreción inadecuada de ADH (amitriptilina, carbamacepina y oxcarbamacepina, ciprofloxacino, amiodarona, haloperidol, fenotiacinas, loracepan, barbitúricos, retirada brusca de ISRS).
- Actuar según las concentraciones plasmáticas y la existencia de sintomatología. No instaurar tratamiento específico si el pronóstico vital estimado es inferior a 7-10 días. En situaciones clínicas dudosas, se debe ensayar el tratamiento 48-72 horas y evaluar su respuesta.

10.3.1.1 Hiponatremia leve (130-135 mEq/L) o moderada (125-129 mEq/L) de inicio agudo (menos de 48 horas) o presencia de síntomas moderadamente graves (náuseas sin vómitos, confusión o dolor de cabeza)

- Con osmolalidad plasmática <272 mOsm/kg y urinaria >100 mOsm/kg:

Establecer tratamiento según los niveles de sodio en orina: Sodio en orina >20 mmol/L: restricción hídrica 750-1.000 mL de agua/día.

- Sodio en orina <20 mmol/L e hipovolemia: suero salino fisiológico en función de las comorbilidades del paciente calculando el déficit de sodio y reponiendo la mitad en las primeras 12 horas y el resto en las 24-36 horas restantes sin sobrepasar los 8-10 mEq/L al día.
- Sodio en orina <20 mmol/L e hipervolemia: tratamiento de la causa subyacente (descompensación edemato-ascítica, insuficiencia cardíaca, etc.).
- Con osmolaridad urinaria <100 mOsm/kg: restricción hídrica 750-1.000 mL de agua/día.
- Descartar el síndrome de secreción inadecuada de ADH de origen tumoral, sobre todo si hay antecedentes de hiponatremia intensa recidivante sin otras causas aparentes. Si se confirma, considerar la posibilidad de tratamiento con antagonistas del receptor de la vasopresina: la demeclociclina o el litio. Se recomienda consultar con expertos en nefrología o medicina interna para establecer el tratamiento y los controles continuados de estos pacientes.

10.3.1.2 Hiponatremia moderada (125-129 mEq/L) o grave (<125 mEq/L) con vómitos, distrés cardiorrespiratorio, delirium, somnolencia anormal y profunda o convulsiones

- El tratamiento agresivo con suero salino hipertónico solo se empleará en hiponatremia sintomática de instauración aguda, o si el sodio plasmático es inferior a 115 mEq/L. Detener la corrección rápida cuando se controlen los síntomas o las concentraciones de sodio sean superiores a 120 mEq/L.
- Considerar un tratamiento específico según lo descrito al inicio del epígrafe: calcular el déficit de sodio y reponer la mitad en las primeras 12 horas y el resto en las 24-36 horas restantes sin sobrepasar los 8-10 mEq/L al día.
- Descartar el síndrome de secreción inadecuada de ADH de origen tumoral, sobre todo si hay antecedentes de hiponatremia intensa recidivante sin otras causas aparentes. Si se confirma, considerar la posibilidad de tratamiento con antagonistas del receptor de la vasopresina: la demeclociclina o el litio. Se recomienda consultar con expertos en nefrología o medicina interna para establecer el tratamiento y los controles continuados de estos pacientes.

10.3.2 Paciente con hipernatremia, sodio plasmático superior a 145 mEq/L

- Corrección de las diarreas y diuresis osmótica si las hay.

- En pacientes con exceso de volumen se debe valorar además el uso de diuréticos.
- Corregir la hipernatremia según la intensidad de los síntomas:
 - Sin síntomas secundarios a la hipernatremia: Administrar por vía parenteral 3,5 litros de agua libre o dextrosa, a un ritmo de 80 mL/h.

Con síntomas neurológicos (descenso del estado de vigilia, convulsiones) secundarios a la hipernatremia. Administración parenteral de agua libre o dextrosa, a un ritmo de 80 mL/h:

- Si Na plasmático = 160 mEq/L: administrar según el peso del paciente los siguientes volúmenes: a) peso de 50 kg, 3 L/24 h; b) peso de 60 kg, 3,5 L/24 h; c) peso de 70 kg, 4,5 L/24 h; d) peso de 80 kg, 5 L/24 h.
- Si Na plasmático = 165 mEq/L: administrar según el peso del paciente los siguientes volúmenes: a) peso de 50 kg, 3,5 L/24 h; b) peso de 60 kg, 4 L/24 h; c) peso de 70 kg, 5 L/24 h; d) peso de 80 kg, 5,5 L/24 h.

10.3.3 Paciente con hipopotasemia, potasio plasmático <3 mEq/L

- En todas las situaciones tratar las causas potencialmente reversibles como vómitos, diarreas, y diuréticos.
- No instaurar tratamiento específico si el pronóstico vital estimado es inferior a 7-10 días.
- Actuar según las concentraciones plasmáticas, la presencia de sintomatología y la velocidad de instauración del trastorno.

10.3.3.1 Hipopotasemia leve–moderada, valores de potasio plasmático de 2,5-3 mEq/L

Solo se precisa tratamiento en pacientes con:

- Astenia intensa que no responde a otros tratamientos.
- Con alcalosis metabólica: cloruro de potasio 600 mg vía oral (Potasion® 1 compr = 8 mEq): 600-1.200 mg 3 veces al día hasta la corrección.
- Con acidosis metabólica: considerar la administración oral de 60-120 mEq/día de bicarbonato potásico + ácido ascórbico (BoiK® 1 comprimido = 10 mEq) o bicarbonato potásico + ácido ascórbico + ácido aspártico (BoiK aspártico® 1 comprimido = 25 mEq).
- Íleo paralítico: instaurar sueroterapia con 1.000-1.500 cc de suero salino, asociando 20-40 mEq de potasio en cada 500 cc de suero, hasta la corrección de la kaliemia.

10.3.3.2 *Hipopotasemia intensa, valores de potasio plasmático <2,5 mEq/L*

- Sin síntomas secundarios a la hipopotasemia: instaurar suero-terapia con 1.000-1.500 cc de suero salino en 24 horas, asociando 20-40 mEq de potasio cada 500 cc de suero (pueden diluirse conjuntamente), hasta la corrección de la kaliemia.
- Con síntomas/signos no cardiológicos secundarios a la hipopotasemia (calambres musculares, mioclonías, íleo paralítico): iniciar la administración de 20-40 mEq de cloruro potásico en 500 cc de suero fisiológico a pasar en 2-3 horas. Y continuar con sueroterapia con 1.000-1.500 cc de suero fisiológico en 24 horas, asociando 40-100 mEq de potasio cada 500 cc de sueros hasta la corrección de la kaliemia. Para dosis superiores a 40 mEq es preciso usar una vía central. Si existen complicaciones cardiológicas considerar, según las expectativas vitales, la necesidad de asesoramiento por parte de un servicio de nefrología y/o cardiología

10.3.4 **Paciente con hiperpotasemia con potasio plasmático >5,5 mEq/L**

- En todas las situaciones corregir las causas potencialmente reversibles como descompensación diabética, diuréticos ahorradores de potasio, IECA y AINE.
- No instaurar tratamiento específico si el pronóstico vital estimado es inferior a 7-10 días, existe una insuficiencia renal irreversible, o se trata de una hiperpotasemia leve, potasio plasmático <6,5 mEq/L.
- Si procede, instaurar tratamiento con:
 - Restricción de potasio en la dieta.
 - Resinas de intercambio iónico, 15 g 3-4 veces al día (Resin Calcio®).
 - Diuréticos del asa. Dosificar según la situación clínica.
- Si hay hiperpotasemia moderada-intensa, concentraciones de potasio plasmático >6,5 mEq/L, provocada por una insuficiencia renal obstructiva reversible:
 - Administración de 500 mL de suero glucosado al 20% más 15 UI de insulina rápida, por vía iv durante 60 min.
 - Si las concentraciones fueran superiores a 7,5 mEq/L, administrar, además, 5 µg/kg de salbutamol sc/iv (o 10-20 mg nebulizados durante 10 min) seguido de 20-30 mL de gluconato cálcico perfundido por vía iv a una velocidad de 2-5 mL/min.
 - Suspender el tratamiento cuando se haya realizado la intervención quirúrgica que revierte la insuficiencia renal obstructiva.

10.3.5 Paciente con hipomagnesemia, magnesio plasmático <1,4 mEq/L, con/sin síntomas específicos acompañantes, con hipocalcemia y/o hipopotasemia, en pacientes en los que sus expectativas vitales hacen factible la corrección de la hipocalcemia y/o hipopotasemia

- Corregir las causas potencialmente reversibles como vómitos, diarreas, hipocalcemia, descompensaciones diabéticas, diuréticos tiazídicos, cisplatino, aminoglucósidos.
- Administrar vo, junto con el tratamiento de la hipocalcemia o la hipopotasemia, sales de magnesio a dosis de 20-80 mEq/día (10-40 mmol/L al día o 240-480 mg/día) repartido en varias tomas:
1 mmol = 2 mEq = 24 mg de magnesio elemento.

11

ALTERACIONES CUTÁNEAS

Capítulo 11.1

CUIDADOS DE LAS ÚLCERAS CUTÁNEAS

Rosa María García García, Carmen Fernández Ortiz,
Montserrat Hernández Juan

INTRODUCCIÓN	493
SITUACIONES CLÍNICAS	496
11.1.1 Cuidados generales de la piel	496
11.1.2 Paciente con úlcera por presión o maligna. Procedimiento general de la cura	496
11.1.3 Paciente que presenta dolor durante la cura de las lesiones cutáneas	497
11.1.4 Paciente que presenta infección en el lecho de la úlcera	498
11.1.5 Paciente que presenta hemorragia al realizar la cura	498
11.1.6 Paciente que presenta úlcera cutánea con olor desagradable	499
11.1.7 Cuidados generales de las fístulas que abocan a la piel	499
11.1.8 Paciente con fístula rectovaginal/rectovesical	499
11.1.9 Cuidados generales de la alopecia	500
11.1.10 Paciente con radiodermatitis. Cuidados generales	500

Capítulo 11.1

INTRODUCCIÓN

La piel es la parte más expuesta del cuerpo. Está afectada en un alto porcentaje de pacientes con cáncer en fases avanzadas, tanto por la propia enfermedad como por sus complicaciones, como la caquexia, la astenia, la deshidratación, la inmovilización o los tratamientos recibidos. Las afecciones cutáneas más frecuentes son las úlceras tumorales, las úlceras por presión, las fístulas, el prurito, el linfedema y el edema.

Úlcera por presión

Es una alteración local de la integridad de la piel, que puede afectar al músculo en casos graves. Es producida por compresión corporal sobre prominencias óseas, que conlleva una isquemia secundaria de la zona. Su prevalencia en pacientes con cáncer avanzado no es mayor que en la población geriátrica. El riesgo de que un paciente la padezca guarda relación directa con la reducción de su movilidad y el tiempo de encamamiento. La valoración de las úlceras por presión se realiza siguiendo la Escala de Norton o de Braden y se tratan según su estadio clínico. Este comprende desde el grado I, presencia de eritema, al grado IV, en el que la lesión afecta al tejido muscular.

La prevención es la herramienta esencial del cuidado. Las medidas preventivas son los cambios posturales, una adecuada nutrición (no corregible en pacientes con enfermedades en fase terminal), la limpieza e hidratación de la piel, y el uso de superficies especiales de apoyo que reduzcan la presión sobre los tejidos.

El tratamiento de las úlceras por presión es independiente de la enfermedad de base. Consiste en reducir las zonas de presión y favorecer la curación disminuyendo las agresiones externas químicas e infecciosas en el contexto de la técnica de la cura húmeda. Puede ser preciso recurrir a la administración de analgésicos locales o generales para evitar el dolor durante la cura.

Úlcera maligna

Es una alteración local de la integridad de la piel, que puede afectar al músculo en casos graves, producto de tumores que, en su crecimiento, exófitico y/o endófitico, infiltran la piel. Están presentes en los tumores primarios de la piel (carcinoma basocelular, melanoma, sarcoma de Kaposi, linfomas cutáneos, carcinoma de células escamosas) o por metástasis cutáneas (secundarias a carcinomas de mama, cabeza, cuello, pulmón, abdomen y genitales).

Las úlceras malignas suelen ser visibles y pueden ser muy dolorosas. Según su localización puede haber alteraciones de la imagen corporal, baja autoestima, inhibición de la sexualidad o de la intimidad, aislamiento social y alteraciones emocionales como depresión y ansiedad. El cuidado del paciente en el domicilio se hace además más complejo por las necesidades de atención de la úlcera.

Los objetivos fundamentales del cuidado son enlentecer la destrucción tisular que provoca la úlcera y evitar en lo posible las situaciones de incomodidad física y emocional que provoca. Para ello se ha de:

- Tratar el dolor.
- Prevenir o eliminar las infecciones para no favorecer el crecimiento de la lesión.
 - Facilitar la absorción o drenar los exudados.
 - Las úlceras malignas son progresivas, por lo que la debridación química o quirúrgica de tejido debería reservarse para casos con una cantidad importante de tejido necrótico, pues incrementa el grado de lesión que no tiene capacidad de regeneración.
- Evitar el mal olor.
- Prevenir/controlar el sangrado.
- Favorecer la adaptación social, sobre todo en las lesiones desfigurantes.

Fístula cutánea

Es una comunicación anormal entre dos órganos huecos o entre un órgano hueco y la piel. Pueden ser causadas por los tratamientos quirúrgicos y radioterápicos, aunque con mayor frecuencia se deben a progresión tumoral.

Alopecia

La pérdida de pelo es uno de los efectos secundarios más frecuentes y conocidos del tratamiento oncológico, uno de los más visibles y que mayor impacto emocional causan en el paciente. Se produce por la inhibición de la mitosis en la papila afectada por el tratamiento. Se trata de un efecto tóxico normalmente reversible. El grado de alopecia en cada paciente es variable, y depende del tipo de fármaco utilizado, la dosis y la vía de administración. En el contexto de los cuidados paliativos o no está presente o es irreversible.

Radiodermatitis

Es un conjunto de lesiones dermatológicas que aparecen debido a la exposición de la piel a radiaciones ionizantes de alta energía. Se trata de una complicación propia del tratamiento radioterápico, y tiene una elevada incidencia. Provoca malestar y alteraciones de la calidad de vida del paciente, y puede motivar la suspensión temporal del tratamiento.

Las reacciones en la piel varían en relación con el tiempo de irradiación, las dosis, el fraccionamiento de estas y el tipo de energía que se utiliza. La radiodermatitis puede ser aguda -aparece en los primeros 6 meses tras el tratamiento- o crónica. Las lesiones se clasifican en diferentes tipos de gravedad, desde el grado I, que es eritema y descamación, hasta el grado IV, en el que está presente una úlcera cutánea.

Bibliografía

- Emmons KR, Dale B, Crouch C. Palliative wound care, part 2: application of principles. *Home Healthc Nurse*. 2014;32(4):210-22.
- Barón Burgos MM, Benítez Ramírez MM, Caparrós Cervantes A, Escarvajal López MA, Martín Espinosa MT, Moh Al-Lal Y, et al. Guía para la Prevención y Manejo de las UPP y Heridas Crónicas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Madrid, 2015.
- Adrover Rigo M, Cardona Roselló J, Fernández Méndez JM, Fullana Matas A, Galmés Hernández S, García Raya MD. Prevención y Tratamiento de las Úlceras por Presión. Servicio de Salud de las Islas Baleares. 2018. Disponible en: <https://gneaupp.info/wp-content/uploads/2018/05/guiaXbaleares.pdf>
- Marinel.lo Roura J, Verdú Soriano J (Coord.). Conferencia nacional de consenso sobre las úlceras de la extremidad inferior (CONUEI). Documento de consenso 2018, 2ª ed. Madrid: Ergon; 2018.
- Kottner J, Cuddigan J, Carville K, Balzer K, Berlowitz D, Law S, et al. Prevention and treatment of pressure ulcers/injuries: The protocol for the second update of the international Clinical Practice Guideline 2019. *J Tissue Viability*, 2019;28:51-58.
- Beers EH. Palliative Wound Care: Less Is More. *Surg Clin North Am*. 2019;99(5):899-919.
- Cornish L. Holistic management of malignant wounds in palliative patients. *Br J Community Nurs*. 2019;24(Sup9):S19-S23.
- Mervis JS, Phillips TJ. Pressure ulcers: Prevention and management. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Oct;81(4):893-902.
- Starace M, Carpanese MA, Pampaloni F, Dika E, Pileri A, Rubino D, Alessandrini A, Zamagni C, Baraldi C, Misciali C, Patrizi A, Bianchi T, Apalla Z, Piraccini BM. Management of malignant cutaneous wounds in oncologic patients. *Support Care Cancer*. 2022;30:7615-7623.
- Leventhal J, Young MR. Radiation Dermatitis: Recognition, Prevention, and Management. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31:885-7.

SITUACIONES CLÍNICAS

11.1.1 Cuidados generales de la piel

- Higiene diaria con jabón de pH neutro y agua templada (para aumentar la vasodilatación).
- Mantener la piel limpia y seca, sobre todo en los espacios interdigitales y los pliegues. En los pacientes con edemas, linfedemas o antecedentes de infecciones cutáneas, se debería limpiar los espacios interdigitales con soluciones antisépticas (las zonas de grietas pueden ser puerta de entrada de infecciones).
- No usar polvos para el secado, pues al secarse forman gránulos que pueden excoriar la piel. Evitar una piel muy seca aplicando aceite de almendras y leches corporales tras el baño.
- Evitar la exposición prolongada al sol. Evitar cortes y arañazos, teniendo especial cuidado al cortar las uñas.
- Vigilar la aparición de signos de infección.
- Proteger las zonas con piel muy debilitada con compresas o vendajes para evitar lesiones externas.
- Favorecer todo tipo de movilización y de ejercicios que no causen dolor, dependiendo del grado de funcionalidad del paciente. Si la dependencia es completa, se establecerán programas de movilizaciones pasivas.
- Para favorecer el retorno venoso evitar la estasis venosa distal de la extremidad manteniendo períodos con la pierna elevada 30-45°.

11.1.2 Paciente con úlcera por presión o maligna. Procedimiento general de la cura

- Antes de realizar la cura adecuar la habitación creando un ambiente relajado. Puede utilizarse música ambiental como elemento de apoyo para la distracción y la relajación, así como una temperatura ambiente adecuada.
- Explicar al paciente lo que se le va a realizar en todo momento. Evitar interrupciones durante el proceso.
- Administrar medicación analgésica (dosis de rescate) prescrita antes de la cura (véase el capítulo Tratamiento del dolor incidental/procedimental).

- Valoración de la lesión: localización, estadio según escala de Norton o Braden, dimensiones, complicaciones, secreciones, mal olor, dolor.

Aplicar el concepto TIME: instrumento metodológico orientado a resolver las necesidades de la herida en cada momento (control del tejido no viable, control de la inflamación y de la infección, control del exudado y estimulación de los bordes epiteliales). Limpiar las lesiones en cada cura. Utilizar suero fisiológico al 0,9%, con la mínima fuerza mecánica efectiva para facilitar el arrastre de los detritus, bacterias y restos de curas anteriores, pero sin capacidad para producir traumatismos en el tejido sano. En el lecho de la cura y en la zona perilesional se utilizan para la limpieza antisépticos como el sulfato de zinc o de cobre al 1%, betadine–polihexanide (Protosan® solución hidrogel), clorhexidina, u otros según sus indicaciones de uso en mucosas o piel intacta. Los antisépticos se utilizan en forma de fomentos durante 5 minutos. No está indicado por sus efectos citotóxicos el uso directo sobre la úlcera de povidona yodada (si la solución no es específica para uso en mucosas), agua oxigenada, ácido acético y solución de hipoclorito.

Crear un ambiente húmedo en el lecho de la herida. Utilizar a este fin apósitos biocompatibles para cubrir la úlcera, con lo que se protege de agresiones externas físicas. Elegir el apósito pertinente para ello. Pueden utilizarse, entre otros, el polvo de colágeno (Catrix®) y/o apósitos hidrocélulares de triple capa (Allewyn®, Askina®). Otra alternativa es crear una película protectora con sucralfato administrado sobre la úlcera si no existe exudado purulento.

Si la úlcera presenta tejido necrótico con criterio para desbridación, utilizar desbridantes químicos (Irujol mono®). Las úlceras neoplásicas no deben ser desbridadas, pues se incrementa el tamaño de la lesión sin posibilidad de recuperación.

Seleccionar un vendaje que evite alterar la movilidad y la estética. Contar con la opinión del paciente.

11.1.3 Paciente que presenta dolor durante la cura de las lesiones cutáneas

- Uso de anestésicos locales en aerosol. Irrigar inicialmente lejos de la úlcera para evitar el picor que provoca la solución irrigada. Ir disminuyendo la distancia de irrigación según la tolerancia del paciente al picor que provoca la solución.
- Si los anestésicos locales en irrigación no son adecuados, considerar su uso mediante infiltración cutánea.
- Si el dolor es intenso, sin respuesta a las medidas anteriores, considerar el uso de analgésicos sistémicos antes de realizar la cura (véase el capítulo Tratamiento del dolor incidental/procedimental).

11.1.4 Paciente que presenta infección en el lecho de la úlcera

- Limpieza inicial con suero fisiológico al 0,9%, seguido de fomentos de sulfato de cobre o zinc al 1%, o betaine–polihexanide (Prontosan® solución de hidrogel), durante 5 minutos. Se deben usar además para limpiar la zona perilesional. Para realizar la cobertura de la úlcera utilizar apósitos con plata como Actisorb® plus, Biatain®, alginato de plata).
- En caso de úlceras infectadas y que generan mal olor, considerar el uso tópico de metronidazol o clindamicina tópica. Según la gravedad, plantearse el uso de antibióticos sistémicos. Utilizar, si es posible, antibióticos seleccionados de acuerdo con el antibiograma, con varias tomas de muestra en el fondo de la úlcera.
- Uso de analgésicos, si se precisa para evitar dolor.

11.1.5 Paciente que presenta hemorragia al realizar la cura

- La hemorragia puede aparecer de forma espontánea o por manipulación de la úlcera.
- Uso de analgésicos si se precisa para evitar el dolor.
- Para evitar sangrado por retirada del apósito, impregnar este profusamente en suero o mojar en la ducha para retirarlo. En curas posteriores usar apósitos no adhesivos tipos Linitul®, Mepitel® para evitar el sangrado por retirada.
- Limpiar irrigando suero fisiológico al 0,9%. Si existe tejido necrótico no realizar desbridamiento pues el tejido tumoral sangra fácilmente. Usar vaselina esterilizada para reblandecer. Proceder posteriormente siguiendo las directrices generales del cuidado de las úlceras.
- Actuar sobre la hemorragia según la intensidad:
 - Sangrado leve: aplicar sobre la herida gasas empapadas con agua oxigenada y, si persiste, usar parches hemostáticos tipo Espongostan®. Considerar la necesidad de cauterizar los puntos sangrantes con nitrato de plata. En ocasiones se favorece la hemostasia pulverizando directamente sobre la herida la solución de lidocaína al 10% (Xilonibsa®).
 - Sangrado intenso: realizar taponamiento compresivo de la úlcera. Considerar la necesidad de realizar sedación transitoria o paliativa según la situación de sufrimiento del paciente.

11.1.6 Paciente que presenta úlcera cutánea con olor desagradable

- Realizar curas frecuentes: 2-3 veces al día.
- Uso de medidas ambientales, tales como colocar ambientadores, bañerías de incienso o recipientes que contengan carbón activado diluido en vaselina líquida por la habitación.
- Aplicar en el lecho de la úlcera metronidazol tópico 2-3 veces al día o clindamicina tópica 2 veces al día. Considerar, según la gravedad, el uso de antibióticos sistémicos. Utilizar, si es posible, antibióticos seleccionados de acuerdo con el antibiograma, con varias tomas de muestra en el fondo de la úlcera.
- Si no se consigue un control completo del olor, cubrir la úlcera con un apósito de carbón activado tipo CarboFlex®.

11.1.7 Cuidados generales de las fístulas que abocan a la piel

- Cuidados generales de la piel.
- Recoger las secreciones que producen con sistemas colectores.
- Controlar el mal olor.
- Prestar apoyo al paciente y a su familia para mantener su autonomía, así como evitar el aislamiento social.
- Si secreta mucha cantidad de exudado, colocar bolsas colectoras de exudado.
- Cuidados de la piel. Proteger la piel circundante a la fístula con cremas tipo anticongestiva, sucralfato o vaselina.
- Control del mal olor. Colocar bolsas colectoras con sello de carbón activado.

11.1.8 Paciente con fístula rectovaginal/rectovesical

Este tipo de fístulas pueden provocar disuria, fecaluria y hematuria.

- Lavar con agua tibia la zona vaginal externa de arriba hacia abajo.
- Evitar agentes irritantes, jabones con perfume o con alcohol. Lavar con jabón suave sin perfume (aceite de árbol de té).
- Usar ropa interior de algodón o prendas sueltas.

- Uso de pañal o compresas ginecológicas para absorber el exudado.
- Si existe mal olor, colocar apósitos de carbón activado tipo CarboFlex® antes de la compresa.
- Si el exudado es irritativo, irrigar en la zona vaginal con sucralfato.
- Si provocara retención urinaria, se practicará un sondaje vesical.
- Según el impacto físico y emocional de la fístula rectovesical, considerar la pertinencia de un sondaje vesical permanente, y realizarlo si procede.

11.1.9 Cuidados generales de la alopecia

- Usar un protector solar o un sombrero al estar al aire libre.
- Secar el cuero cabelludo mediante toques suaves con toalla.
- Lavar el cuero cabelludo con un champú suave con delicadeza.
- Prestar apoyo emocional si se precisara.

11.1.10 Paciente con radiodermatitis. Cuidados generales

- Información sobre el uso de la ropa que puede llevar (texturas suaves).
- Empleo de jabones con pH neutro y agua templada; secar aplicando toques suaves.
- Uso de soporte para zonas edematosas (almohada debajo de los brazos).
- Aplicar emoliente en la piel tras la sesión de radioterapia.
- Proteger la piel de agresiones externas (frío, humedad, exposición directa al sol en el área afectada).
- No usar vendajes ni adhesivos en la zona.
- No usar almohadillas eléctricas ni compresas de hielo sobre la piel.
- Para el afeitado, utilizar maquinilla eléctrica.

Capítulo 11.2

LINFEDEMA Y EDEMAS

Diana Carolina Forero Vega, Luis Renato May Málaga,
María Nabal Vicuña

INTRODUCCIÓN	503
SITUACIONES CLÍNICAS	509
11.2.1 Cuidados generales del paciente con edema-linfedema	509
11.2.2 Paciente con edema-linfedema unilateral de miembro inferior, sin semiología de trombosis venosa profunda, con/sin semiología de insuficiencia venosa	510
11.2.3 Paciente con edemas-linfedemas bilaterales de miembros inferiores, sin semiología de trombosis venosa profunda, con/sin semiología de insuficiencia venosa	510
11.2.4 Paciente con edema-linfedema de miembro superior	511
11.2.5 Paciente con edema-linfedema cervical y facial	511
11.2.6 Procedimiento para la extracción de líquido del edema–linfedema	511

INTRODUCCIÓN

Introducción

El edema y el linfedema son complicaciones frecuentes en los pacientes con enfermedades avanzadas. Son el acúmulo de líquido en el tejido celular subcutáneo por alteración de su reabsorción y aumento de la extravasación. El linfedema es producto de la acumulación de líquido linfático en el tejido celular subcutáneo y se produce cuando la carga linfática excede la capacidad de transporte del sistema linfático.

Su presencia puede generar dolor, sensación de pesadez con dificultad para la movilización y alteraciones de la imagen corporal. Son, además, situaciones que aumentan el riesgo de desarrollar infecciones, úlceras cutáneas y de limitar la funcionalidad, lo que afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes.¹

Diagnóstico

Los edemas pueden producirse por insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, alteraciones nefrológicas, trombosis venosa profunda, compresiones tumorales extrínsecas del sistema venoso y fármacos. Entre ellos destacan los antagonistas del calcio, los AINE, la pioglitazona y la rosiglitazona, así como los tratamientos hormonales.^{2,3} Otra causa es la hipoalbuminemia en el caso de fases avanzadas del cáncer, o de las insuficiencias renal, hepática y cardíaca⁴.

El tratamiento de los edemas depende de su causa: a) diuréticos en la insuficiencia cardíaca y en las alteraciones nefrológicas y pulmonares; b) *stent*, radioterapia y corticoides en las compresiones tumorales, como el síndrome de la vena cava inferior o compresiones de las iliacas; c) suspensión de los fármacos implicados.

En el resto de las situaciones se debe considerar que los edemas son producto del inadecuado retorno venoso, es ineficaz favorecido por la pérdida de masa muscular, con o sin insuficiencia venosa y la alteración del equilibrio de las presiones oncóticas provocado por la malnutrición del paciente. En esta situación se podría valorar la utilidad de la reposición intravenosa de albumina, aunque los estudios realizados no son concluyentes. En las situaciones clínicas diferentes a las mencionadas en los apartados a, b y c, el tratamiento farmacológico es ineficaz².

Es importante tener en cuenta que en cuidados paliativos es frecuente que el edema se deba a múltiples causas. En estos casos, será necesario el tratamiento de cada una de las causas identificadas⁴. Cuando la situación de enfermedad

avanzada del paciente no permita tratar adecuadamente la causa, no sea posible identificarla con facilidad para establecer tratamiento, o se esté frente a una situación de refractariedad, las alternativas terapéuticas disponibles son las medidas higiénicas de la piel y las actividades de masaje y compresión para favorecer su drenaje². En los casos de edemas intensos se puede intentar el drenaje externo mediante la inserción subcutánea de un venocath con drenaje libre o conectado a bolsas colectoras.^{3,5}

El linfedema puede originarse por malformaciones vasculares (en el caso del linfedema primario), o por daños adquiridos en el sistema linfático (en el caso del linfedema secundario)⁶. En cuidados paliativos el daño del sistema linfático es la causa más frecuente de linfedema. El drenaje inadecuado de la linfa genera un fluido linfático (alto en proteínas) hacia el tejido intersticial, que desencadena una cascada inflamatoria tisular que incrementa los fibroblastos y la proliferación de tejido conectivo. A medida que aumenta la fibrosis tisular, la afectación en funcionalidad empeora.⁶

El linfedema suele estar presente en tumores que comprimen el sistema linfático en cara, cuello, miembros superiores e inferiores y pelvis. En la actualidad está ampliamente aceptada la terapia descongestiva combinada como el “patrón oro” del tratamiento para el linfedema. Esta terapia comprende: drenaje manual linfático, vendaje compresivo, actividad física pasiva (movimientos suaves y de elevación de la extremidad superior o inferior, series repetidas de dorsiflexión del pie en el caso de edemas de extremidades inferiores o movimientos repetidos de flexión y extensión digital con objeto palmar en el caso de extremidades superiores) y cuidados de la piel⁶. Aunque algunos autores consideran el uso de selenio por vía oral, los resultados sobre su eficacia son contradictorios.⁷ En las situaciones de enfermedad más avanzada o refractariedad, las medidas terapéuticas son similares a las propuestas para el edema, pero de mayor intensidad. Los diuréticos no son eficaces.^{3,9} En situaciones graves puede ensayarse el drenaje externo según se ha descrito para los edemas.^{3,5}

El cuidado de la piel del edema y del linfedema comprende, además, el tratamiento de las complicaciones infecciosas cuando estas aparecen.

Referencias bibliográficas

1. Cheifetz O, Haley L. Management of secondary lymphedema related to breast cancer. *Breast Cancer Action. Can Fam Physician.* 2010;56(12):1277–1284.
2. Ely JW, Osheroff JA, Chambliss ML, Ebell MH. Approach to leg edema of unclear etiology. *J Am Board Fam Med.* 2006;19:148-160.
3. Keely V. Lymphoedema. En: Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK (ed). *Oxford textbook of palliative medicine*, 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2010; pp 672-981.
4. Cobbe S. Lymphoedema and oedema in palliative care patients. *Br J Community Nurs.* 2021;26(Sup4):S6-S15.

5. Clein LJ, Pugachev E. Reduction of edema of lower extremities by subcutaneous, controlled drainage: eight cases. *Am J Hosp Palliat Care*. 2004;**21**:228-32.
6. Brad G, Smith J, Lewin S. The Role of Lymphedema Management in Head and Neck Cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;**18**(3):153–158.
7. Dennert G, Homeber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;**3**:CD005037.
8. Mohler ER. Lymphedema. *UptoDate* 2008.
9. Gradalski TJ. Diuretics Combined With Compression in Resistant Limb Edema of Advanced Disease -A Case Series Report. *Pain Symptom Manage*. 2018;**55**(4):1179-1183.

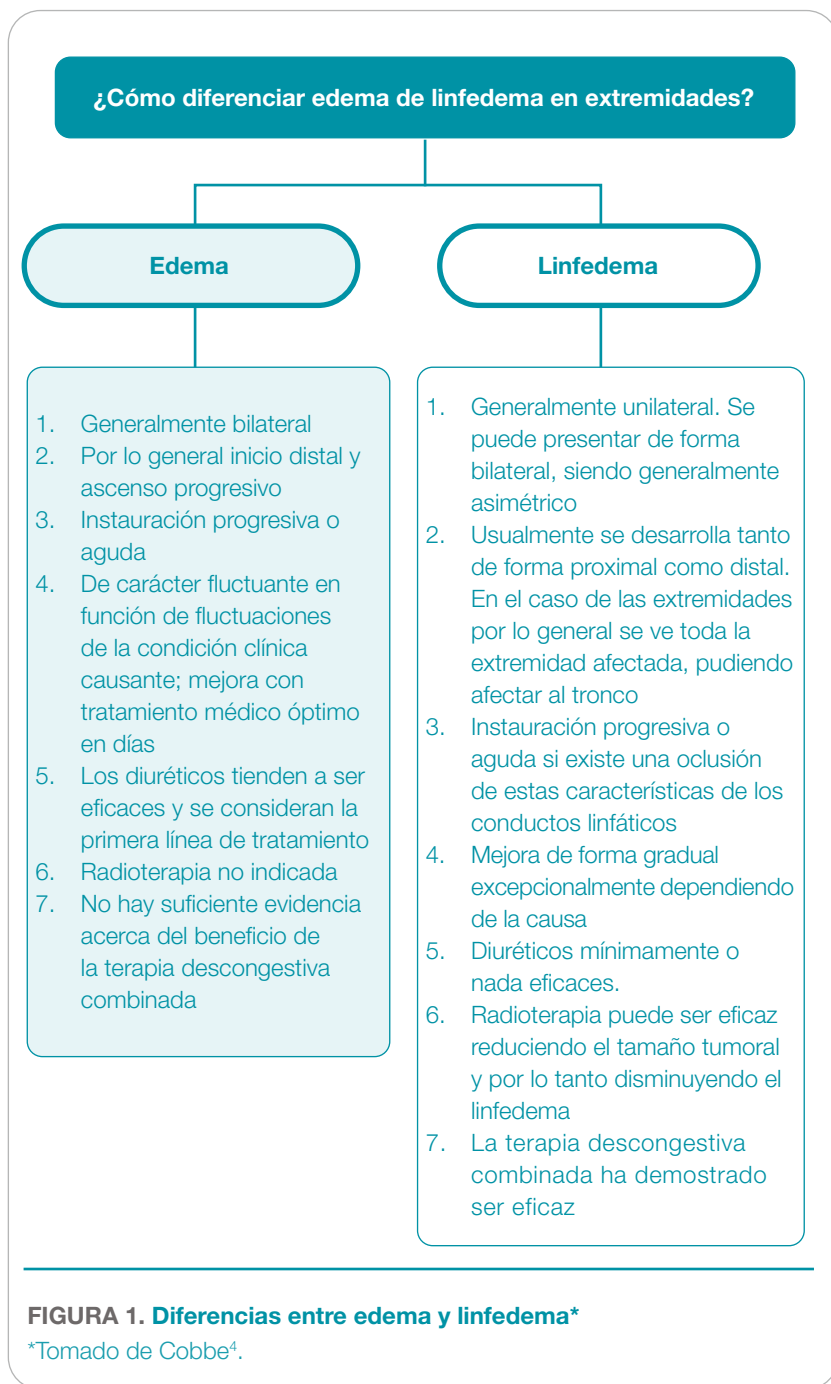


TABLA 1. Propuestas de intervención en el edema y linfedema en cuidados paliativos según su etiología

Posibles causas de edema linfedema en cuidados paliativos	Opciones terapéuticas
<ul style="list-style-type: none"> Hipertensión venosa en estadios avanzados de enfermedad renal, hepática, pulmonar y cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> Descartar causas reversibles Transfusiones sanguíneas si la anemia es la causa de la descompensación Suspensión de medicamentos que favorezcan la retención hídrica Utilización de diuréticos si es preciso
<ul style="list-style-type: none"> Hipoalbuminemia en enfermedad renal, hepática, cardíaca, pulmonar y cáncer 	<ul style="list-style-type: none"> Optimización nutricional, siempre que sea posible La perfusión intravenosa de albumina se ha mostrado eficaz en algunos pacientes, ya que favorece la diuresis por el aumento del volumen vascular; sin embargo, no existe evidencia suficiente
<ul style="list-style-type: none"> Inmovilismo 	<ul style="list-style-type: none"> Considerar si el paciente es candidato a anticoagulación preventiva para disminuir el riesgo de trombosis venosa profunda (véase el capítulo 9.1) Fisioterapia pasiva si es posible
<ul style="list-style-type: none"> Trombosis venosa profunda 	<ul style="list-style-type: none"> Anticoagulantes (véase el capítulo 9.2) Tratamiento compresivo Cuidados de la piel para evitar infecciones
<ul style="list-style-type: none"> Intervenciones quirúrgicas que impliquen una linfadenectomía 	<ul style="list-style-type: none"> Linfocentesis o extracción subcutánea
<ul style="list-style-type: none"> Compresión de causa tumoral a nivel linfático o venoso 	<ul style="list-style-type: none"> Corticoides o radioterapia que disminuyan el tamaño tumoral y la invasión linfática
<ul style="list-style-type: none"> Medicamentos como corticoides, calcioantagonistas, AINE, hormonas, bifosfonatos, anticonvulsivos, citotóxicos, antiparkinsonianos, antidiabéticos 	<ul style="list-style-type: none"> Suspensión de medicamentos que favorezcan la retención hídrica

Tomado de Cobbe.⁴

TABLA 2. Situaciones clínicas: causas y opciones terapéuticas

Situaciones clínicas	Posibles causas	Opciones terapéuticas
<ul style="list-style-type: none"> Edema/linfedema en cabeza y cuello 	<ul style="list-style-type: none"> Tumores en la zona, cirugía en la zona Radioterapia cervical Inflación por corticoides. Síndrome de vena cava superior 	<ul style="list-style-type: none"> La terapia descongestiva combinada ha demostrado ser eficaz. Cuidado de la piel para confort En caso de identificarse síndrome de vena cava superior realizar tratamiento específico
<ul style="list-style-type: none"> Edema en extremidades 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad local Linfadenectomía Trombosis 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamientos oncoespecíficos Radioterapia Corticoides Anticoagulantes Cuidados de la piel Pueden ser eficaces prendas compresivas: mangas o medias de compresión
<ul style="list-style-type: none"> Edema genital 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad local Linfadenectomía 	<ul style="list-style-type: none"> Tratamientos oncoespecíficos Radioterapia Corticoides Los cuidados de la piel y la higiene son de gran importancia en el edema genital Los soportes escrotales resultan favorecedores para algunos pacientes
<ul style="list-style-type: none"> Situación de últimos días de vida 	<ul style="list-style-type: none"> Situaciones de fallo orgánico 	<ul style="list-style-type: none"> El cuidado de la piel adquiere un papel más relevante en estos estadios. Si la piel está muy macerada, los vendajes son una mejor opción⁴ solo si el edema/linfedema está produciendo síntomas
<ul style="list-style-type: none"> Edema refractario en estadios finales 	<ul style="list-style-type: none"> Situaciones de fallo orgánico 	<ul style="list-style-type: none"> El drenaje linfático subcutáneo puede disminuir el volumen, prevenir la linforrea espontánea, pero también aumentar el riesgo de hipoproteinemia o infecciones (celulitis en el 19% de los pacientes). Se necesita un tratamiento más seguro y conservador, como la combinación de terapia compresiva

Tomado de Cobbe y de Gradalski.⁵

SITUACIONES CLÍNICAS

11.2.1 Cuidados generales del paciente con edema-linfedema

- Descartar la existencia de trombosis venosa profunda en edemas que afecten, al menos, a pie y pantorrilla. Realizar una eco-doppler. La determinación del dímero D no es útil para aclarar el diagnóstico.
- Deben perseguirse los objetivos de reducir el edema, conservar la integridad de la piel y reducir las molestias ocasionadas al ser imposible su curación.
- Los cuidados de la piel incluyen:
 - Cuidados generales:
 - Higiene diaria con jabón de ph neutro y agua templada (para evitar la vasodilatación y el aumento del fluido linfático).
 - Mantener la piel limpia y seca, especialmente en espacios interdigitales y pliegues. No usar polvos para el secado. Evitar una piel muy seca aplicando aceite de almendras tras el baño.
 - Evitar la exposición prolongada al sol. Evitar cortes y arañazos, teniendo especial cuidado al cortar las uñas. Vigilar posibles picaduras de insectos. Evitar técnicas invasivas (pinchazos, toma de presión arterial) en el miembro afectado.
 - Evitar ropa ajustada que aumente el edema-linfedema por compresión.
 - Vigilar signos de infección.
 - En zonas con la piel muy debilitada protegerla con compresas o vendajes para evitar lesiones externas. Si existe excesivo exudado linfático, cubrir con compresas y cambiarlas cuando estén mojadas.
 - Se favorecerá todo tipo de movilización y ejercicios que no produzcan dolor, dependiendo del grado de funcionalidad del paciente. Si la dependencia es completa, se establecerán programas de movilizaciones pasivas.
 - Para evitar una estasis distal de la extremidad y favorecer el retorno venoso hay que mantener la extremidad en alto.
 - Masaje para favorecer el drenaje del edema/linfedema. Debe ser un masaje suave pero firme, desde la zona distal a la proximal. Para su realización, se utilizará aceite de almendras u otra sustancia oleosa que facilite el deslizamiento sobre la piel. La duración será de 20-30 minutos. Después del masaje se llevarán a cabo las medidas compresivas. Es importante que esta terapia la lleve a cabo inicialmente un fisioterapeuta entrenado, que pueda educar a la familia y al paciente para darle continuidad al tratamiento.

- Instaurar posteriormente vendaje compresivo si el paciente lo tolera:
 - Vendaje compresivo con venda elástica de 10 cm. De parte distal compresión intensa a proximal compresión menor. Se realizará cuando el edema no supere la raíz del miembro.
 - Guantes y medias elásticas, que son alternativas más cómodas para el día; por la noche se mantendrá el miembro afectado en alto.

11.2.2 Paciente con edema-linfedema unilateral de miembro inferior, sin semiología de trombosis venosa profunda, con/sin semiología de insuficiencia venosa

- Cuidados generales de la piel. Drenaje antidrómico según la intensidad. Vendaje de compresión.
- Si aumenta rápidamente la intensidad, descartar una trombosis venosa profunda.
- Si el edema es especialmente intenso y altera la movilidad del miembro, considerar su drenaje mediante vías subcutáneas (véase diagrama en el anexo), con vigilancia posterior ante la posibilidad de desarrollo de infecciones cutáneas.

11.2.3 Paciente con edemas-linfedemas bilaterales de miembros inferiores, sin semiología de trombosis venosa profunda, con/sin semiología de insuficiencia venosa

- Descartar edemas secundarios a insuficiencia cardíaca, hepática o nefrológica. Instaurar tratamiento diurético si existen tales insuficiencias. Descartar edemas secundarios a fármacos.
- Considerar si existe un síndrome de compresión de la vena cava inferior. Realizar intervención específica, si procede, si el pronóstico vital estimado es de más de 4 semanas (PaP Score A o B; PPI \leq 4 puntos).
- Cuidados generales de la piel. Drenaje antidrómico según la intensidad. Vendaje de compresión. Considerar el drenaje del edema mediante una vía subcutánea según la intensidad y la ausencia de una causa reversible.

11.2.4 Paciente con edema-linfedema de miembro superior

Realizar los cuidados generales de la piel. Practicar un drenaje antidrómico según la intensidad. Aplicar un vendaje de compresión. Considerar un drenaje del edema según la intensidad y la ausencia de causa reversible.

11.2.5 Paciente con edema-linfedema cervical y facial

- Este tipo de pacientes podrían ser susceptibles de mejoría con drenaje linfático manual y radioterapia. Los dispositivos o prendas de compresión no se utilizan. La afectación edematosa facial por corticoides no responde al drenaje linfático manual; en este caso se recomienda cuidados de la piel y prevención de las complicaciones a nivel cutáneo.
- En estos casos es importante descartar un síndrome de vena cava superior para tratar de manera específica.

11.2.6 Procedimiento para la extracción de líquido del edema–linfedema

Está especialmente indicado cuando existe fóvea. En linfedemas de larga evolución, indurados, puede ser ineficaz.

Cuidados generales:

- Realizar una técnica estéril. Desinfectar la zona de punción.
- Inserción de los sistemas de drenaje en varios puntos para facilitar un drenaje mayor. Zonas de inserción: a) zonas laterales tibioperoneo, radiocubital, dorso del pie, dorso de la mano; b) zona escrotal (se recomienda el uso de palomillas para minimizar el dolor que produce la inserción).
- Poner la pierna apoyada en el suelo para aprovechar que la gravedad favorezca el drenaje.
- Mantener el sistema 24-48 horas o hasta que el drenaje espontáneo se detenga.
- Una vez realizado el drenaje, curar los puntos de punción con povidona yodada y cubrir con apósito.
- Monitorizar posibles signos de infección. Según el estado de la piel y las condiciones de limpieza, valorar si se precisa profilaxis antibiótica (amoxicilina-clavulánico 500 mg/8 h iniciado el día de la inserción de los sistemas de drenaje y mantenido el tratamiento durante las siguientes 48 horas).

Seleccionar el uso de angiocatéter:

- Angiocatéter nº 16 o con diámetros menores:
 - Infiltrar anestésico local a lo largo del recorrido de inserción del angiocatéter. En pacientes en los que la infiltración resulta muy dolorosa, utilizar previamente la crema anestésica EMLA.
 - Insertar el angiocatéter en el tejido celular subcutáneo. Valorar la presencia de drenaje con/sin la guía. Mantener ésta si se precisa para evitar el colapso del sistema y la interrupción del drenaje.
 - Conectar los angiocatéteres a sistemas cerrados de drenaje (bolsas colectoras). Puede optarse por mantener el sistema abierto durante el día y cerrar con tapón cuando el miembro descanse en alto.
- Uso de palomillas 21-25 G (Venofix[®]):
 - La capacidad de drenaje es inferior a la que se obtiene con los angiocatéteres. Su ventaja es que disponen de un catéter conectado que permite dirigir la salida del drenaje.
 - No precisa la aplicación de anestésico local en las zonas de inserción .



FIGURA 2. Colocación del catéter subcutáneo.*



FIGURA 3. Posibles puntos de inserción del catéter.



FIGURA 4. Sistema de drenaje conectado a bolsa.

Capítulo 11.3

PRURITO

Belén Ascanio León

INTRODUCCIÓN	517
GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DEL PRURITO	520
SITUACIONES CLÍNICAS	521
11.3.1 Prurito asociado a sequedad de la piel	521
11.3.2 Prurito secundario a enfermedad renal crónica	521
11.3.3 Prurito secundario a colestasis	521
11.3.4 Prurito asociado a tumores sólidos, paraneoplásicos o de origen desconocido	522
11.3.5 Prurito secundario a enfermedades hematológicas	522
11.3.6 Prurito inducido por opioides	522
ANEXOS	523

Capítulo 11.3

INTRODUCCIÓN

Concepto

El prurito es una sensación corporal desagradable que obliga a rascarse. Se clasifica como crónico cuando persiste durante más de 6 semanas.^{1,2} Es un síntoma poco explorado e infravalorado en pacientes con tumores sólidos, a pesar de su impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes.³

La fisiopatología del prurito crónico es compleja. Es mediada por diversos neurotransmisores entre los que destacan la serotonina y los receptores opioides. La histamina está implicada en el desarrollo del prurito agudo, el prurito por urticaria o en el inducido por algunos opioides como la morfina, pero no en la transmisión nerviosa de la mayor parte de las situaciones clínicas con prurito crónico. Ello justifica la escasa respuesta a los antihistamínicos orales de la mayor parte de los cuadros de prurito en los pacientes de cuidados paliativos.⁴

El prurito crónico en los pacientes con enfermedades en fase terminal es con frecuencia de origen multifactorial. Sus principales causas son la uremia, la colestasis, trastornos hematológicos o linfoproliferativos, fármacos (inmunoterapia, algunos antibióticos, opioides, estatinas o antiinflamatorios no esteroideos [AINE]). La piel seca, especialmente en ancianos, puede exacerbar todas las causas de prurito.⁴

Tratamiento

El abordaje terapéutico debe incluir por este orden: la retirada de fármacos que pudieran generar prurito, el cuidado de la piel (hidratación con emolientes sin perfume, evitar alcoholes), los fármacos tópicos y el tratamiento farmacológico sistémico. Debido a las diferentes causas de prurito y a sus distintos mecanismos fisiopatológicos no hay una estrategia farmacológica universal para su tratamiento. La evidencia sobre la eficacia de los fármacos es débil, pues procede de datos de estudios pequeños o sesgados.⁵

Los fármacos tópicos deben reservarse para el prurito localizado o, en el generalizado, en las zonas de alta intensidad. Para el prurito localizado sin componente inflamatorio asociado se puede usar el mentol y el fenol en base acuosa al 1-2%, la lidocaína al 2,5-5% en parche o en loción, o la prilocaína. Se debe tener especial precaución si se aplican en áreas extensas por el riesgo de absorción sistémica. La capsaicina al 0,025-0,1%, el tacrolimus y el pimecrolimus se han utilizado para tratar el prurito crónico. Pueden generar una sensación de ardor en la zona de aplicación que hace que con frecuencia se abandone el tratamiento. Los corti-

coides tópicos son efectivos en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias de la piel, con el consiguiente alivio del prurito asociado, pero no están indicados en el tratamiento del prurito si no hay un componente inflamatorio cutáneo.⁴

El tratamiento farmacológico sistémico está reservado para el prurito generalizado, o cuando el tratamiento tópico no es eficaz en el prurito localizado. Pueden considerarse dos tipos de tratamiento farmacológico: 1) el de amplio espectro, que puede ser eficaz en diferentes situaciones clínicas de prurito, que comprende el uso de antidepresivos ISRS o mirtazapina, o 2) específico, que contempla el uso de fármacos que son solo eficaces en el alivio del prurito provocado por determinadas causas.

El primer paso para el tratamiento del prurito urémico es optimizar el régimen de diálisis y la hidratación adecuada de la piel. Dado que no hay certeza sobre la terapia óptima, se propone ensayar diferentes opciones terapéuticas hasta encontrar la más eficaz para cada individuo. La gabapentina puede ser eficaz como tratamiento específico, aunque también han mostrado efecto antipruriginoso los antagonistas de los receptores opioides (naltrexona, nalfurafina), o el ondansetrón y el aprepitant;⁴ también los fármacos antipruriginosos de amplio espectro, como los antidepresivos ISRS y la mirtazapina.

El prurito secundario a la colestasis sin posibilidad de resolución con un *stent* biliar puede responder a la rifampicina, a las resinas de intercambio aniónico como la colestiramina, al danazol, o a la naltrexona.^{1,4-6} La determinación de las dosis de naltrexona debe ser lenta en los pacientes con colestasis debido al riesgo de provocar un síndrome de abstinencia opioide leve, aun cuando el paciente no esté siendo tratado con opioides.⁴ Los antidepresivos ISRS también son eficaces.

Para el caso del prurito paraneoplásico o de los pruritos de origen desconocido no hay ensayos comparativos y la elección del tratamiento es empírica. Se suelen utilizar como fármacos de primera línea los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con un comienzo rápido de acción (pocos días).^{1,4,5} La mirtazapina ha mostrado eficacia sola o asociada a los ISRS en caso de prurito intenso. La gabapentina o la pregabalina también han mostrado efecto antipruriginoso en estos pacientes. La fototerapia con luz ultravioleta B podría considerarse en los casos refractarios. El uso de corticoides orales no ha mostrado beneficio en el tratamiento del prurito asociado a tumores sólidos.

En el tratamiento del prurito de los tumores hematológicos como el linfoma, la prednisona se ha mostrado eficaz. La paroxetina puede aportar beneficios en el tratamiento del prurito acuagénico de la policitemia vera. En caso de prurito refractario se podría ensayar, con muy poca evidencia acerca de su efecto antipruriginoso, la talidomida, la naltrexona, o el aprepitant. La cimetidina también ha mostrado eficacia en el prurito por policitemia vera o en el de la enfermedad de Hodgkin,^{1,4} pero actualmente no está comercializada en España.

En el mecanismo fisiopatológico del prurito inducido por opioides se encuentran implicados, entre otros, los receptores 5HT₃ o la histamina. Por este motivo se ha propuesto como tratamiento antipruriginoso el ondansetrón o los antihistamínicos (en el caso de prurito relacionado con la administración de morfina oral o intravenosa). En la mayor parte de las ocasiones requiere, una vez descartadas otras causas, la rotación del opioide.^{4,5}

Referencias bibliográficas

1. Tang M, Taylor K, Thorns A, Pruritus. En Bruera E, Higginson I, Von Gunten Ch, Morita T. TextBook of Palliative Medicine and Supportive Care, Third edition. CRC Press, 2020; pp. 515-524.
2. Yosipovitch G, Bernhard JD. Clinical practice. Chronic pruritus. N Engl J Med. 2013;368(17):1625-34.
3. Vallely JJ, Hudson KE, Locke SC, Wolf SP, Samsa GP, Abernethy AP, LeBlanc TW. Pruritus in patients with solid tumors: an overlooked supportive care need. Support Care Cancer. 2019;27(10):3897- 3904.
4. Wilcok A. Howard P, Charlesworth S. Palliative Care Formulary, 7 ed. , London, Pharmaceutical Press, 20205.
5. Siemens W, Xander C, Meerpohl JJ, Buroh S, Antes G, Schwarzer G, Becker G. Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11(11):CD008320.
6. Murray-Brown FL. Naltrexone for cholestatic itch: a systematic review. BMJ Support Palliat Care. 2021;11(2):217-225.

GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DEL PRURITO

Causa del prurito	Tratamientos eficaces	Recomendación general
Xerosis cutánea	<ul style="list-style-type: none"> Hidratación 	
Prurito urémico	<ul style="list-style-type: none"> Optimizar diálisis/ hidratación Seleccionar entre: <ul style="list-style-type: none"> Gabapentina ISRS Mirtazapina Ondansetrón/aprepitant Naltrexona (paciente sin opioide) 	<ul style="list-style-type: none"> Retirada de fármacos potencialmente generadores de prurito Hidratar la piel con cremas de base acuosa sin perfume (vaselina líquida, aceite de almendras)
Prurito colestásico	<ul style="list-style-type: none"> Stent biliar Seleccionar entre: <ul style="list-style-type: none"> Rifampicina Antidepresivos Danazol Resinas de intercambio iónico Naltrexona (paciente sin opioide) 	
Prurito por tumores sólidos/prurito paraneoplásico	<ul style="list-style-type: none"> Seleccionar entre: <ul style="list-style-type: none"> Antidepresivos ISRS Mirtzapina Gabapentinoides Fototerapia 	<ul style="list-style-type: none"> Usar ropa no irritante
Prurito por enfermedades hematológicas	<ul style="list-style-type: none"> Seleccionar entre: <ul style="list-style-type: none"> Corticoides Paroxetina Aspirina Fototerapia 	
Prurito inducido por opioides	<ul style="list-style-type: none"> Seleccionar entre: <ul style="list-style-type: none"> Ondansetrón Hidroxizina (si morfina) Rotación de opioides 	<ul style="list-style-type: none"> Evitar perfumes y alcoholes

SITUACIONES CLÍNICAS

11.3.1 Prurito asociado a sequedad de la piel

Utilizar:

- Emolientes tópicos con pH bajo y con elevado componente graso.
- Cremas con urea al 10-20%.
- Limitar el uso de jabones detergentes.

11.3.2 Prurito secundario a enfermedad renal crónica

- Utilizar gabapentina a dosis bajas (100 mg en dosis nocturna, pudiendo llegar a dosis de 300 mg/día; los incrementos de dosis deben realizarse lentamente vigilando la aparición de efectos secundarios) o pregabalina a dosis bajas (25-75 mg/día).
- Si no hay respuesta o aparecen efectos adversos intolerables a los gabapentinoides, sustituir por antidepresivos ISRS (elegir entre sertralina 50-100 mg/día o paroxetina 10-20 mg/día), o por mirtazapina (7,5-15 mg/día).
- En casos de difícil control, probar con ondansetrón (8 mg/día), y si no hay respuesta con aprepitant (80 mg/día).
- En pacientes que no reciben tratamiento opioide, considerar como tratamiento alternativo el uso de naltrexona (50 mg/día, aumentando hasta un máximo de 100 mg/día si no es eficaz en una semana).

11.3.3 Prurito secundario a colestasis

- Colocar una prótesis biliar si PaP score A o B y/o PPI >6 semanas.
- Seleccionar entre:
 - Tratamiento específico con rifampicina (75 mg/día; aumentar la dosis a 150 mg/día al cabo de una semana y después de otra semana a 300 mg/día).
 - Tratamiento de amplio espectro. Seleccionar entre: sertralina (50-75 mg/día), paroxetina (10-20 mg/día) o mirtazapina (15-30 mg/día).
 - Tratamientos alternativos a los anteriores pueden ser:
 - Resinas de intercambio iónico en caso de obstrucción incompleta del conducto biliar primario. Colestiramina (4 g antes y después del desayuno, y aumentar a 12 g/día en 48-72 horas si no hay respuesta).

- Danazol en caso de obstrucción completa del conducto biliar primario: 200 mg/día. Aumentar a 600 mg a los cinco días si es preciso.
- Para los pacientes que no reciben tratamiento opioide de base: naltrexona (12,5 mg/12 h, aumentando a las 72 horas a 25 mg/12 h y después 50 mg a la semana hasta un máximo de 250 mg/día).

11.3.4 Prurito asociado a tumores sólidos, paraneoplásicos o de origen desconocido

Iniciar tratamiento con ISRS; seleccionar entre paroxetina (10-20 mg/día) y sertralina (25-50 mg/día).

- Si no se objetiva respuesta en 3 días, asociar mirtazapina (15-30 mg/día).
- En casos de difícil control, elegir entre gabapentina, pregabalina o fototerapia.

11.3.5 Prurito secundario a enfermedades hematológicas

Prurito por linfoma: utilizar prednisona (30-40 mg/día).

- Prurito acuagénico por policitemia vera: elegir entre paroxetina (10-20 mg/día), o aspirina (100-300 mg/día).
- En otros procesos hematológicos que cursen con prurito, ensayar el uso de naltrexona (25-100 mg/día) o aprepitant (80 mg/día) o la fototerapia.

11.3.6 Prurito inducido por opioides

- Considerar el cambio de opioide como tratamiento del efecto secundario.
- Si el cambio de opioide no fuera factible, considerar el tratamiento con ondansetrón (4-8 mg/día).

ANEXO. NOTAS FARMACOLÓGICAS

Gabapentina

Antiepiléptico, análogo estructural del GABA. Inhibe la transmisión de la sensación pruriginosa a nivel central y en la médula espinal. Por su eliminación renal, la dosis utilizada para el prurito urémico oscila entre 100 y 300 mg/día. Como efectos secundarios están: mareo, dispepsia, somnolencia. Puede descompensar enfermedades psicóticas. No presenta interacciones con los fármacos de uso común en cuidados paliativos.

Pregabalina

Fármaco del mismo grupo que la gabapentina pero de mayor coste. Por su eliminación renal, se recomiendan dosis más bajas para el tratamiento del prurito urémico (25-75 mg/día). Sus efectos secundarios son mareos, somnolencia o confusión. No presenta interacciones con los fármacos de uso común en cuidados paliativos.

Mirtazapina

Antidepresivo heterocíclico eficaz para el control del prurito resistente a otros fármacos. Puede ser considerado un antipruriginoso de amplio espectro. Sus efectos secundarios más frecuentes son el aumento del apetito con la consiguiente ganancia de peso. Produce menos náuseas que la paroxetina. Se ha de tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda reducir la dosis y la monitorización clínica continua del efecto deseado. Las dosis antipruriginosas están en el rango de 7,5-15 mg/día, aunque se han utilizado dosis de hasta 30 mg/día.

Naltrexona

Antagonista opioide eficaz en el prurito asociado a colestasis o uremia. Sus efectos secundarios derivan de su antagonismo opiáceo: insomnio, ansiedad, dolores articulares. Contraindicada en caso de insuficiencia hepática grave. Se elimina principalmente por vía renal, lo que justifica que las dosis utilizadas para el prurito asociado a la insuficiencia renal sean menores. En las colestasis se ha de aumentar lentamente la dosis durante varias semanas (por el riesgo de generar efectos secundarios similares a un síndrome de abstinencia debido al efecto antagonista sobre opiáceos endógenos).

Aprepitant

Antagonista del receptor NK1. Aprobado para la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. Puede reducir la picazón en pacientes con prurito urémico y en algunos trastornos hematológicos como el síndrome de Sézary. Sus efectos secundarios son: trastornos digestivos, somnolencia, hipo, tos. No precisa ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Se ha de tener precaución en la insuficiencia hepática. Presenta interacción con fármacos de uso común en cuidados paliativos, como el fentanilo, la oxicodona, el naloxegol y algunos anticonvulsivos o benzodiacepinas.

Ondansetrón

Antiemético, que es eficaz en el prurito inducido por opioides o por uremia. No se recomienda como primera elección por sus frecuentes efectos secundarios (cefalea, estreñimiento). Reduce el efecto analgésico del tramadol. Se han de reducir las dosis en caso de fallo hepático moderado-grave (máximo 8 mg/día). No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal.

Rifampicina

Antibiótico que es eficaz en el control del prurito secundario a colestasis. Se comporta como inductor enzimático y tiene numerosas interacciones farmacológicas. Es hepatotóxica, por lo que se debe incrementar las dosis lentamente. Se ha de comenzar con 75 mg/día y, si no se obtiene respuesta, doblar la dosis cada semana hasta un máximo de 300 mg/día.

Colestiramina

Solo es eficaz en el prurito colestásico si no hay una obstrucción completa de la vía biliar. Sus principales efectos secundarios son náuseas, flatulencia y estreñimiento. Su uso ha quedado relegado al haber aparecido otros fármacos con acción antipruriginosa. Sus dosis como antipruriginoso están entre 4 y 8 g/día.

Danazol

Es un andrógeno eficaz en el prurito asociado a colestasis. Los efectos secundarios habituales están en relación con la inhibición del eje hipófiso-ovárico (amenorrea, vaginitis, etc.) y su actividad androgénica (acné, hirsutismo, etc.). Interacciona con la carbamazepina, la insulina y la warfarina. No precisa ajuste de dosis, pero requiere monitorización de la función hepática debido a su efecto hepatotóxico. La dosis eficaz es de 200-600 mg/día.

Sertralina

Inhibidor de la recaptación selectiva de serotonina que es eficaz en el control del prurito asociado a colestasis/urémico o paraneoplásico. Los efectos secundarios más frecuentes son la exacerbación inicial de la ansiedad, dolor de cabeza, náuseas, y diarrea. Interacciona con los IMAO. Precisa ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática. Se ha de comenzar con dosis de 50 mg/día. Ocasionalmente puede ser necesario aumentar a 100 mg/día a las 2-4 semanas.

Paroxetina

Antidepresivo inhibidor de la recaptación selectiva de serotonina, que puede considerarse como antipruriginoso de amplio espectro alternativo cuando no hay respuesta a otros fármacos. Su acción antipruriginosa se inicia en la primera semana, pero su efecto tiende a desaparecer en unos meses. Entre los efectos secundarios destacan las náuseas, la somnolencia, y los temblores. En pacientes con insuficiencia hepática o renal no se ha de sobrepasar los 20 mg/día.

12

**ALTERACIONES
PSICOLÓGICAS /
PSIQUIÁTRICAS**

Capítulo 12.1

ALTERACIONES DE ANSIEDAD-DEPRESIÓN

María José Almaraz, Nerea Alonso

INTRODUCCIÓN	529
SITUACIONES CLÍNICAS	536
12.1.1 Paciente con trastorno de ansiedad y/o angustia, cuyo pronóstico vital estimado es igual o superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI ≤ 4 pts)	536
12.1.2 Paciente con trastorno de ansiedad y/o angustia cuyo pronóstico vital estimado es igual o superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI ≤ 4 pts), no complicado con dolor neuropático	536
12.1.3 Paciente con trastorno de ansiedad y/o angustia, cuyo pronóstico vital estimado es igual o superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI ≤ 4 pts), complicado con dolor neuropático	537
12.1.4 Paciente con trastorno de ansiedad y/o angustia, cuyo pronóstico vital estimado es igual o superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI ≤ 4 pts), con antecedentes de consumo de tóxicos (alcohol, drogas)	537
12.1.5 Paciente con trastorno de ansiedad y/o angustia, cuyo pronóstico vital estimado es igual o inferior a 3–4 semanas (PaP Score C/B y/o PPI > 6 pts)	537
12.1.6 Pacientes con psicopatología depresiva, cuyo pronóstico vital estimado es igual o superior a 6 semanas (PaP Score A y/o PPI ≤ 4 pts), no complicado con dolor neuropático	538
12.1.7 Pacientes con psicopatología depresiva, cuyo pronóstico vital estimado es igual o superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI < 5 pts), complicada con dolor neuropático	538
12.1.8 Pacientes con psicopatología depresiva, cuyo pronóstico vital estimado es inferior a 4 semanas (PaP Score C/B y/o PPI 5-6 pts)	539
ANEXOS	540

INTRODUCCIÓN

Introducción

El distrés psicológico debería ser entendido como un *continuum*, desde las reacciones de miedo, tristeza, o nerviosismo hasta los cuadros clínicos de psicopatología. Ello determina que las alteraciones emocionales en las personas con enfermedades en fase terminal sean con frecuencia infradiagnosticadas e infratratadas al ser interpretados sus síntomas como reacciones afectivas normales o lógicas atendiendo a la situación.¹⁻²

La categoría de alteración emocional o trastorno psicopatológico se establece en relación con la intensidad de los síntomas que provocan sufrimiento en el paciente. Se descartan así las reacciones ansiosas y de tristeza de adaptación, el síndrome de desmoralización (SD) o el deseo anticipado de muerte (DAM), que requieren fundamentalmente un abordaje no farmacológico.¹⁻²

El SD es una categoría diagnóstica muy útil, porque no todos los pacientes se deprimen al final de la vida, pero sí pueden padecer un malestar emocional moderado o intenso, o desear morir y, por lo tanto, requerir de intervenciones de apoyo psicológico específico. Los elementos fundamentales de este síndrome son desesperanza, pérdida de sentido y distrés existencial.³

Por otra parte, el DAM es un fenómeno reactivo frente al sufrimiento que se da en el contexto de enfermedades que pueden suponer una amenaza para la vida, por el cual el paciente no ve otra salida que acabar con su vida.⁴

Diagnóstico

El diagnóstico de una complicación psiquiátrica debería establecerse una vez se han descartado otras complicaciones. Entre ellas, el delirium es una complicación que con mucha frecuencia debuta con cuadros de insomnio, ansiedad, angustia o depresión grave. La existencia de síntomas físicos persistentes, como el dolor, la disnea o las complicaciones digestivas; algunos trastornos metabólicos, y las alteraciones en la información y comunicación pueden ser causantes de síntomas psiquiátricos, y deberían ser descartados antes de establecer el diagnóstico de psicopatología.¹⁻² Su corrección daría lugar a mejoras en la sintomatología emocional.

El diagnóstico de alteración psicopatológica debe cumplir con los criterios de trastorno de angustia, ansiedad, depresivo o mixto, establecidos por la guía diagnóstica americana o de la OMS (DSM o CIE, respectivamente, en cualquiera de sus ediciones). Dentro de éstos se contempla:

Trastorno depresivo. Se caracteriza por la existencia de ánimo depresivo/ tristeza la mayor parte del día, con anhedonia, insomnio o hipersomnia, agitación o enlentecimiento psicomotor, sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos e inapropiados, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, pensamientos recurrentes de muerte o ideación suicida, y fatiga o pérdida de energía. Estos síntomas deben estar presentes durante al menos dos semanas. La depresión es hasta tres veces más frecuente en los enfermos en CP que en la población general y las personas que sufren depresión tienen un alto riesgo de suicidio e ideación suicida, y un mayor deseo de una muerte anticipada⁵. Además, en los pacientes con estado de ánimo deprimido hay una probabilidad cuatro veces mayor de que soliciten la eutanasia.⁶

Dadas las dificultades que entraña el reconocimiento clínico de la depresión en estos pacientes, pues los síntomas somáticos pueden ser producidos por la neoplasia, J. Endicott propuso sustituir los síntomas somáticos del DSM-IV por síntomas cognitivos de tipo afectivo:⁷

- Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día.
- Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades.
- Apariencia depresiva.
- Aislamiento social o reducción de la expresión verbal.
- Agitación o enlentecimiento psicomotor casi cada día.
- Melancolía, autocompasión o pesimismo.

Trastorno ansioso. En él están presentes inquietud o impaciencia, fatigabilidad fácil, dificultad para concentrarse, tensión muscular, alteraciones del sueño e irritabilidad. Habría que plantearse una intervención cuando se trate de una ansiedad desadaptativa o disfuncional, es decir, una respuesta de intensidad elevada o desproporcionada a la amenaza, con aumento de la frecuencia, intensidad o duración de síntomas físicos y psicológicos, que se mantienen a pesar de que la amenaza disminuya o desaparezca. Suele ir acompañada de sensación duradera de pérdida de control, vulnerabilidad personal y graves dificultades para pensar, planear y tomar decisiones con claridad.⁸

Estos trastornos pueden estar acompañados de crisis de angustia, caracterizadas por la sensación de malestar o miedo intenso, con síntomas somáticos de palpitaciones, sudoración, sensación de ahogo o de opresión torácica, molestias abdominales, miedo a morir y parestesias, entre otros. Se ha de considerar la dificultad que tiene establecer que los síntomas somáticos de

dichos cuadros sean expresión de psicopatología y no provocados por el propio cáncer u otras afecciones.¹⁻²

Se recomienda realizar un cribado sistemático para la ansiedad y la depresión en los pacientes en cuidados paliativos.⁹ Este puede realizarse considerando las puntuaciones en la escala numérica o en la visual analógica, en las que, en poblaciones anglosajonas, se ha observado que puntuaciones en ansiedad o tristeza de 4-5 pueden indicar la existencia de psicopatología. La realización de una pregunta directa sobre la presencia de una alteración emocional ("¿Ha estado deprimido la mayor parte del tiempo durante las últimas dos semanas?" o "¿considera usted que tiene una depresión?") y otros métodos de detección abreviados parecen ser tan eficaces como instrumentos más largos para identificar a los pacientes que requieren una evaluación adicional de la depresión.¹⁰⁻¹²

El diagnóstico de la alteración emocional se establece mediante la entrevista clínica apoyándose, si se precisa, en el uso de instrumentos. Dentro de los instrumentos, destacan la escala de ansiedad y depresión de Hamilton, la escala de depresión de Beck, la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS) y el termómetro de distrés psicológico.¹⁻² Consideramos que estos tres últimos instrumentos son de gran utilidad en la práctica clínica diaria de los cuidados paliativos, aunque es el HADS el que más se ha utilizado en el ámbito hospitalario.⁸

En el protocolo que se describe, se utiliza el término de psicopatología como referencia genérica de complicación psiquiátrica que requiere tratamiento farmacológico. La intensidad de la alteración emocional, psicopatológica, se establece mediante la anamnesis considerando la percepción del paciente, o utilizando los instrumentos comentados.

Tratamiento

El tratamiento debe contemplar las técnicas psicoterapéuticas y el tratamiento farmacológico.

La alianza terapéutica que se establece entre el paciente y el profesional es un apoyo psicoterapéutico importante. La relación debe ser de confianza mutua, respeto y sensibilidad. Mantener el contacto con el paciente no solo aumenta la eficacia del tratamiento sintomático y su reevaluación continua, sino que también asegura que aquel no será abandonado en esta etapa.⁸

Las terapias existenciales como la terapia de la dignidad,^{13,14} la psicoterapia centrada en el significado¹⁵ y la revisión de la vida terapéutica¹⁶ pueden representar opciones apropiadas para el tratamiento de las alteraciones emocionales, lo mismo que para la atención espiritual.

Dentro de las técnicas psicoterapéuticas, destacan por la posibilidad de su utilización por profesionales no expertos en salud mental las técnicas de relajación. El entrenar al paciente en su realización de forma habitual aporta unos beneficios nada despreciables. A pesar de que todavía existe una evidencia limitada, los estudios realizados sugieren que las terapias complementarias y alternativas mejoran la calidad de la atención de los pacientes que se acercan al final de la vida como, por ejemplo, la acupuntura, la musicoterapia, la aromaterapia, la terapia ocupacional y las técnicas creativas.

El tratamiento farmacológico debe quedar reservado para los casos con una indicación aprobada, esto es, un diagnóstico claro de depresión. Algunos estudios demuestran que, en caso de duda, tratar puede ser contraproducente.¹²

Los psicofármacos estarían indicados en las personas que presentan una sintomatología intensa que les altera la calidad de vida. El protocolo que se propone describe una estrategia para una mejoría de los síntomas en el menor tiempo posible. La selección de los psicofármacos se ha realizado teniendo en cuenta el perfil de efectos secundarios y el pronóstico vital estimado del paciente. Ello es consecuencia del tiempo que se requiere para que los antidepresivos alcancen su efecto máximo, que es de 4-6 semanas. No obstante, se considera que a los 10-15 días ya podría objetivarse algún beneficio como para tomar una decisión terapéutica sobre la continuidad del tratamiento¹⁷. En este sentido, se propone la optimización del tratamiento antidepresivo (uso de las máximas dosis terapéuticas); el cambio de principio activo por otro con mecanismo de acción distinto cuando el primero no es eficaz, o la asociación de dos antidepresivos^{1,18,19}. Ello está justificado porque la falta de respuesta a un antidepresivo no significa resistencia a todos, y por el beneficio que se obtiene con el tratamiento psicofarmacológico.

En los pacientes con pronóstico vital corto, el protocolo evita el uso de benzodiazepinas por el riesgo de desarrollo de un delirium. Aunque la evidencia sobre la utilidad de los neurolépticos en estas circunstancias es aún escasa, el beneficio terapéutico alcanzable puede ser adecuado si se consideran los efectos obtenidos sobre la ansiedad y la depresión en la población general. También se ha considerado el beneficio del uso de dos antidepresivos, antidepresivos y neurolépticos, o de la pregabalina en situaciones de psicopatología de difícil control con los tratamientos habituales.^{1,2,18,19,20}

El uso de psicoestimulantes puede ser útil para el tratamiento de los síntomas depresivos en pacientes con pronóstico vital de semanas. Incluso los pacientes muy debilitados y fatigados pueden experimentar mejoría en el ánimo y en la energía a las 24 o 48 horas de iniciar el tratamiento. Los psicoestimulantes también pueden ser útiles en pacientes con pronóstico de vida más largo, pero con depresión grave que requiere una respuesta rápida. En estos casos se puede combinar con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI), de manera que se irá aumentando la dosis del antidepresivo al mismo tiempo que se va disminuyendo la del psicoestimulante.²¹

Otras opciones terapéuticas que han surgido son la ketamina y la psilocibina, cuya trascendencia en el tratamiento de las alteraciones depresivas, de confirmarse los datos positivos disponibles, derivan de la rapidez con la que aparece el efecto. En la población general, los metaanálisis de estudios aleatorizados que compararon el uso de ketamina intravenosa con el de placebo encontraron un beneficio rápido de grande a moderado a favor de la ketamina, aunque se desconocen los beneficios o los riesgos a largo plazo de su uso^{22, 23} La ketamina también ha mostrado resultados beneficiosos en diferentes series de casos de pacientes de cuidados paliativos deprimidos resistentes al tratamiento antidepresivo.

La psilocibina es una sustancia psicodélica que actúa a través del receptor de la serotonina 5-OH triptamina tipo 2A, que es parte de la vía implicada en la depresión. El tratamiento con psilocibina conjuntamente con apoyo psicológico reduce la ansiedad existencial y la depresión en las personas con un diagnóstico de cáncer potencialmente mortal. Esta sustancia podría ser útil en un futuro cercano para nuestros pacientes a juzgar por los resultados obtenidos y publicados en revistas de prestigio.²⁴

El tiempo de supervivencia, la fragilidad del paciente y el riesgo de deteriorar la calidad de vida por los efectos secundarios son los criterios a utilizar para la selección de una opción terapéutica determinada. La asociación de fármacos con el fin de potenciar el efecto y su aparición en un tiempo menor^{25,26} puede ser una alternativa válida en pacientes con depresiones graves. Si se decide asociar fármacos, ha de recordarse el riesgo de que se produzca un síndrome serotoninérgico o la posibilidad de prolongar el segmento QTc como consecuencia de las interacciones farmacológicas²⁷.

El protocolo propone el uso de los fármacos según su perfil (actividad ansiolítica, interacciones, otras eficacias, efectos adversos y coste), que pueden ser sustituidos por otros pertenecientes a un grupo terapéutico similar según la experiencia del profesional. Aunque no hay evidencia de que un antidepresivo o familia de antidepresivos sea preferible para el paciente de cuidados paliativos, la guía de práctica clínica de 2008 del American College of Physicians (ACP) recomienda iniciar SSRI, SNRI o un antidepresivo atípico por su perfil más favorable de tolerancia y menor peligro de sobredosificación.²⁸ Es difícil aconsejar fármacos de primera y segunda línea, dada la controversia existente en la literatura al respecto.^{29,30} En relación con los datos disponibles se propone el uso de la mirtazapina como antidepresivo de primera línea cuando concurren factores que pueden ser mejorados por el fármaco, como la anorexia o las náuseas, y el escitalopram/citalopram en otros casos. Si bien algunos datos disponibles ponen de relieve que la sertralina es tan eficaz como el citalopram o el escitalopram, el protocolo considera mejor opción terapéutica la combinación de escitalopram/citalopram por su riesgo bajo de interacciones farmacológicas (es un inhibidor muy débil del P-450).

Para los pacientes en los que los síntomas psiquiátricos complican el tratamiento de la enfermedad primaria, son una fuente importante de sufrimiento o no remiten, se debe realizar una derivación rápida a un especialista en salud mental.³¹

Referencias bibliográficas

1. Wilson KG, Chochinov HM, Faye BJ, Breitbart W. Diagnosis and management of depression in palliative care. En: Chochinov HM, Breitbart W (ed). *Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2000; pp 25-49.
2. Payne DK, Massie MJ. Anxiety in palliative care. En: Chochinov HM, Breitbart W (ed). *Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2000; pp 63-74.
3. Kissane DW, Clarke DM, Street AF. «Demoralization syndrome: a relevant psychiatric diagnosis for palliative care». *J Palliat Care*. 2001;17(1):12-21).
4. Balaguer A, Monforte-Royo C, Porta-Sales J, Alonso-Babarro A, Altisent R, Aradilla-Herrero A, et al. An international consensus definition of the wish to hasten death and its related factors. *PLoS One*. 2016;11:e0146184.
5. Tiernan E, Casey P, O'Boyle C, et al. Relations between desire for early death, depressive symptoms and antidepressant prescribing in terminally ill patients with cancer. *J R Soc Med*. 2002;95:386.
6. van der Lee ML, van der Bom JG, Nikkie B. Swarte A, Peter M. Heintz PM, de Graeff A, van den Bout J. Euthanasia and Depression: A Prospective Cohort Study Among Terminally Ill Cancer Patients *J Clin Oncol*. 2005;23-27;6607-6612.
7. Maté Méndez J, Ochoa Arnedo C, Carreras Marcos B, Hernández Ribas R, Segalàs Cosí C, Gil Moncayo FL. «Síntomas psicológicos y psiquiátricos. Depresión». En: Porta J, Gómez-Batiste X, Tuca A (ed). *Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*, 3.^a ed. Pozuelo de Alarcón, Madrid: Enfoque Editorial, 2013; pp 232-243.
8. Barbero J, et al. (coord) *Manual para la atención psicosocial y espiritual a personas con enfermedades avanzadas. Intervención psicológica y espiritual*. Barcelona: Obra Social "La Caixa", 2016.
9. Andersen BL, DeRubeis RJ, Berman BS, et al. Screening, assessment, and care of anxiety and depressive symptoms in adults with cancer: an American Society of Clinical Oncology guideline adaptation. *J Clin Oncol*. 2014;32:1605.
10. Chochinov HM, Wilson KG, Enns M, Lander S. "Are you depressed?" Screening for depression in the terminally ill. *Am J Psychiatry*. 1997;154:674.
11. Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:837.
12. Stockler MR, et al.: Effects on Symptoms and survival Time Trial Group. Effect of sertraline on symptoms and survival in patients with advanced cancer, but without major depression: a placebo-controlled double-blind randomised trial. *Lancet Oncol*. 2007 Jul;8(7):603-12.
13. Chochinov HM, Hack T, Hassard T, et al. Dignity therapy: a novel psychotherapeutic intervention for patients near the end of life. *J Clin Oncol*. 2005;23:5520.
14. Martínez M, Arantzamendi M, Belar A, et al. 'Dignity therapy', a promising intervention in palliative care: A comprehensive systematic literature review. *Palliat Med* 2017;31:492.
15. Breitbart W, Pessin H, Rosenfeld B, et al. Individual meaning-centered psychotherapy for the treatment of psychological and existential distress: A randomized controlled trial in patients with advanced cancer. *Cancer*. 2018;124:3231.

16. Keall RM, Clayton JM, Butow PN. Therapeutic life review in palliative care: a systematic review of quantitative evaluations. *J Pain Symptom Manage.* 2015;49:747.
17. Papakostas GI, Perlis RH, Scalia MJ, Petersen TJ, Fava M. A meta-analysis of early sustained response rates between antidepressants and placebo for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26:56-60.
18. Souery D, Papakostas GI, Trivedi MH. Treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 6:16-22.
19. Breitbart W, Dickerman A. Assessment and management of depression in palliative care. Up to Date 2021.
20. Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry.* 2010;71 Suppl E1:e04.
21. Ng CG, Boks MP, Roes KC, Zainal NZ, Sulaiman AH, Tan SB, et al. Rapid response to methylphenidate as an add-on therapy to mirtazapine in the treatment of major depressive disorder in terminally ill cancer patients: a four-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(4):491-498.
22. Thangathurai D, Roby I, Roffey P. Treatment of resistant depression in patients with cancer with low doses of ketamine and desipramine. *J Palliat Med.* 2010;13:235.
23. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients with Treatment-Resistant Depression. *Am J Psychiatry.* 2016;173:816.
24. Carhart-Harris R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1402-1411.
25. Nakajima S, Suzuki T, Watanabe K, Kashima H, Uchida H. Accelerating response to antidepressant treatment in depression: a review and clinical suggestions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34:259-64.
26. Davidson JR. Major depressive disorder treatment guidelines in America and Europe. *J Clin Psychiatry.* 2010;71 Suppl E1:e04.
27. Wicok A, Howard P, Charlesworth S. *Palliative Care Formulary*, 7 ed. London: Pharmaceutical Press, 2020.
28. Qaseem A, Snow V, Denberg TD, et al. Using second generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008;149:725.
29. Montgomery SA, Baldwin DS, Blier P, Fineberg NA, Kasper S, Lader M, et al. Which antidepressants have demonstrated superior efficacy? A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol.* 2007;22:323-9.
30. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA; Multiple Meta-Analyses of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1404-15.
31. Carroll BT, Kathol RG, Noyes R, et al. Screening for depression and anxiety in cancer patients using the Hospital and Depression Scale. *Gen Hosp Psychiatry.* 1993;15:69.

SITUACIONES CLÍNICAS

12.1.1 Paciente con trastorno de ansiedad y/o angustia, cuyo pronóstico vital estimado es igual o superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI ≤ 4 pts)

- Mantener u optimizar el tratamiento psicofarmacológico previo si es eficaz, o sustituir por otro según se describe en las situaciones clínicas 12.1.2-5.
- Optimizar el control de otras complicaciones/síntomas. Descartar trastornos metabólicos, endocrinos o farmacológicos que justifiquen la situación.
- Utilización de loracepam (1 mg sublingual) o alprazolam (0,5-1 mg sublingual) en crisis de angustia y/o pánico.

12.1.2 Paciente con trastorno de ansiedad y/o angustia cuyo pronóstico vital estimado es igual o superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI ≤ 4 pts), no complicado con dolor neuropático

- Iniciar tratamiento antidepresivo con mirtazapina o escitalopram/citalopram (dado que presentan un riesgo bajo de interacciones farmacológicas). Seleccionar la mirtazapina si hay anorexia, náuseas o vómitos.
- Asociar al tratamiento antidepresivo 0,5–1 mg de loracepam cada 8-12 h (u otra benzodiacepina), según intensidad del cuadro, durante los primeros 3-7 días.
- Si no hay respuesta evidente en 10-15 días tras dosis altas del antidepresivo seleccionado (mirtazapina 30 mg/24 h, escitalopram 20 mg/24 h) considerar:
 - La necesidad de volver a asociar una benzodiacepina.
 - Sustituir el antidepresivo seleccionado por alguno de los otros descritos como opciones de primera línea.
- Pacientes con escasa respuesta, considerar la posibilidad de un delirium.

12.1.3 **Paciente con trastorno de ansiedad y/o angustia, cuyo pronóstico vital estimado es igual o superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI \leq 4 pts), complicado con dolor neuropático**

- Optimizar el tratamiento del dolor con opioides (véase capítulo 4).
- Sustituir tratamiento psicofarmacológico previo, o iniciar tratamiento con venlafaxina o duloxetina. con dosis de venlafaxina de 375 mg/24 h o de de duloxetina de 60 mg/24 h.
- En pacientes con escasa respuesta, descartar otras complicaciones como delirium, y sustituir el antidepresivo tricíclico por pregabalina o gabapentina.
- Asociar al tratamiento antidepresivo instaurado 0,5–1 mg de lorazepam cada 8-12 horas (u otra benzodiazepina) según gravedad durante los primeros 3-7 días e ir retirando posteriormente para evitar sedación.

12.1.4 **Paciente con trastorno de ansiedad y/o angustia, cuyo pronóstico vital estimado es igual o superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI \leq 4 pts), con antecedentes de consumo de tóxicos (alcohol, drogas)**

- Comenzar a administrar un neuroléptico atípico como olanzapina o quetiapina, risperidona, levomepromacina u otro con el que se tenga experiencia.

12.1.5 **Paciente con trastorno de ansiedad y/o angustia, cuyo pronóstico vital estimado es igual o inferior a 3–4 semanas (PaP Score C/B y/o PPI $>$ 6 pts)**

- Mantener u optimizar el tratamiento psicofarmacológico previo en pacientes que ya estaban en tratamiento y en los que está siendo eficaz.
- Iniciar en pacientes que no reciben tratamiento psicofarmacológico, o sustituir el previo si no es eficaz, por una de las siguientes opciones:
 - Un neuroléptico atípico si existe riesgo de caídas o de problemas cardiovasculares (incluida afectación del QTc; capítulo 14.4.4).
 - Clorpromacina o levomepromacina (25-50 mg/día de inicio) si no hay contraindicación para su uso.

12.1.6 Pacientes con psicopatología depresiva, cuyo pronóstico vital estimado es igual o superior a 6 semanas (PaP Score A y/o PPI ≤ 4 pts), no complicado con dolor neuropático

- Optimizar el tratamiento antidepresivo previo o iniciar tratamiento antidepresivo según:
 - Presencia de anorexia, náuseas o vómitos: mirtazapina.
 - Presencia de insomnio persistente: trazodona.
 - Otros casos: escitalopram, mirtazapina.
- En pacientes con sintomatología depresiva intensa puede ensayarse una de las siguientes asociaciones: metilfenidato (iniciar con 10 mg/día y aumentar cada 48-72 horas según la respuesta hasta 30 mg/día) y un antidepresivo, durante 7-15 días, hasta que el antidepresivo inicie su efecto (tener en cuenta que la ficha técnica del fármaco no incluye esta indicación). Después suspender el metilfenidato.
- Si hay sintomatología depresiva intensa o no hay una respuesta satisfactoria a tratamientos previos, instaurar una de las siguientes asociaciones:
 - Mirtazapina o escitalopram con el tratamiento antidepresivo previo si tiene alguna eficacia (asociaciones no recomendadas: dos ISRS, dos IRNS, tricíclicos + IRNS; asociación dudosa: ISRS + IRNS).
 - Antidepresivo y metilfenidato (tener en cuenta que la ficha técnica del fármaco no incluye esta indicación). Si no se ha obtenido ninguna respuesta con 30 mg/día, suspender el metilfenidato y considerar el uso de los neurolépticos atípicos según se describe a continuación.
 - Un neuroléptico atípico (en pacientes con dolor no controlado utilizar la levomepromacina) asociado al antidepresivo previo si este muestra alguna eficacia.

12.1.7 Pacientes con psicopatología depresiva, cuyo pronóstico vital estimado es igual o superior a 4 semanas (PaP Score A y/o PPI < 5 pts), complicada con dolor neuropático

- Optimizar el tratamiento del dolor con opioides.
- Iniciar tratamiento, o sustituir tratamiento previo si es ineficaz: venlafaxina o duloxetina (véase la situación clínica 12.1.3). En los pacientes en los que el tratamiento antidepresivo es eficaz considerar la sustitución solo si existe dolor de difícil control con opioides (véase el capítulo 4.3 sobre dolor neuropático).

- En ausencia de respuesta satisfactoria del trastorno anímico en 10-15 días, con venlafaxina 375 mg/24 h o duloxetina 60 mg/24 h, sustituir el antidepresivo por nortriptilina o amitriptilina.
- En pacientes con escasa respuesta, descartar otras complicaciones como delirium, y sustituir el antidepresivo tricíclico por levomepromacina.

12.1.8 **Pacientes con psicopatología depresiva, cuyo pronóstico vital estimado es inferior a 4 semanas (PaP Score C/B y/o PPI 5-6 pts)**

- Mantener u optimizar el tratamiento psicofarmacológico previo si es preciso en pacientes que ya estaban en tratamiento y este era eficaz.
- Optimizar el tratamiento de otras complicaciones.
- Optimizar el tratamiento antidepresivo previo si está siendo eficaz, o sustituirlo si no lo es, por metilfenidato (indicación no aprobada).
- Iniciar la administración de metilfenidato (según la situación clínica 12.1.6) en pacientes sin tratamiento antidepresivo previo. Suspenderlo si no se ha obtenido ninguna respuesta con 30 mg/día.
- En pacientes con dolor neuropático, optimizar su control con opioides e iniciar la administración de metilfenidato. Si el paciente estaba en tratamiento con un antidepresivo con efecto analgésico, optimizar sus dosis antidepresivas y asociar metilfenidato.
- En pacientes que no responden al metilfenidato, considerar una de las siguientes opciones: risperidona, olanzapina, quetiapina (u otro neuroleptico atípico). En pacientes con dolor no controlado, considerar la levomepromacina como primera alternativa.

ANEXO. PROPUESTA DE DOSIFICACIÓN DE LOS ANSIOLÍTCOS, ANTIDEPRESIVOS Y NEUROLÉPTICOS EN LAS ALTERACIONES EMOCIONALES

La supresión de los antidepresivos y del metilfenidato debería realizarse de forma gradual para evitar los síntomas producto del síndrome de retirada. La supresión brusca de los neurolépticos puede exacerbar los síntomas que estaban controlando.

Antidepresivos tricíclicos

Amitriptilina

Dosis inicial: 25 mg/día en jóvenes; 10 m /día en personas mayores de 75 años o debilitadas (aumentar a 25 mg/día en 48 horas). Incrementar 12,5-25 mg/día cada 48-72 horas en personas mayores o debilitadas y en jóvenes, respectivamente, hasta 75 mg/día. Si no hay respuesta en 7 días, incrementar en 25 mg/día cada 7 días hasta obtener un control óptimo. Si no se obtiene respuesta a los 7-10 días de iniciada la dosis de 150 mg/día, considerar otra alternativa terapéutica.

Nortriptilina

Dosis inicial: 25 mg/día en jóvenes; 10 mg/día en personas mayores de 75 años o debilitadas (aumentar a 25 mg/día en 48 horas). Incrementar 12,5-25 mg/día cada 48-72 horas personas mayores o debilitadas y en jóvenes, respectivamente, hasta 75 mg/día. Si no hay respuesta en 7 días, incrementar 25 mg/día cada 7 días hasta obtener un control óptimo. Considerar otra alternativa si no se ha obtenido ninguna respuesta en 7 días de tratamiento con 150 mg/día.

Inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRI)

Citalopram

Dosis inicial: 20 mg/día. Si no hay repuesta en 7 días, incrementar a 40 mg/día. Si la repuesta no es evidente en 7-10 días con 40 mg/día, considerar cambiar de antidepresivo.

Escitalopram

Dosis inicial: 10 mg/día. Si no hay repuesta en 7 días, incrementar a 20 mg/día. Si no se obtiene respuesta a los 7 días de iniciada esa dosis, considerar otra opción terapéutica.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI)

Duloxetina

Dosis inicial: 60 mg/día en pacientes jóvenes y 30 mg/día en pacientes de edad igual o superior a 80 años o muy debilitados. Incrementar hasta 60 mg/día a las 48-72 horas según tolerancia, y si no hay repuesta en 7-15 días, seleccionar otro fármaco. No existen datos que demuestren que dosis superiores sean más eficaces.

Venlafaxina

Dosis inicial 75 mg/día. Incrementar 75 mg/día cada 7 días si no hay una respuesta evidente. Si no hay respuesta en 7-15 días tras una dosis de 375 mg/día, sustituir el fármaco.

Antidepresivos atípicos

Mirtazapina

Dosis inicial 15 mg/día. Incrementar 15 mg/día cada 7 días (en pacientes jóvenes no muy debilitados y con sintomatología intensa puede aumentarse la dosis a 30 mg/día a los 3-5 días de iniciado el tratamiento). Si no hay respuesta en 7 días con 45 mg/día, considerar otra opción terapéutica.

Trazodona

Dosis inicial 50 mg/día. Incrementar 50 mg cada 2 o 3 días hasta conseguir un efecto hipnótico.

Psicoestimulantes

Metilfenidato

Dosis inicial 10 mg/día (administrado en dos tomas, desayuno y almuerzo). Incrementar 5-10 mg/día cada 48-72 horas hasta obtener una respuesta satisfactoria. Considerar que es ineficaz si no se ha obtenido ninguna respuesta a las 48 horas de establecido el tratamiento con 30 mg/día.

Neurolépticos

Levomepromacina

Iniciar el tratamiento en pacientes sin respuesta al tratamiento previo propuesto en el protocolo con 75 mg/día en jóvenes y 50 mg/día en pacientes de edad igual o superior a 80 años o muy debilitados. Incrementar 12,5-25 mg/día, según respuesta, cada 24 horas. Considerar otras opciones terapéuticas si no se ha obtenido respuesta a las 48 horas de iniciarse la dosis de 200 mg/día.

Olanzapina

Iniciar el tratamiento en pacientes sin respuesta al tratamiento previo propuesto en el protocolo con 7,5 mg /día en jóvenes y 5 mg/día en pacientes de edad igual o superior a 80 años o muy debilitados. Incrementar/disminuir la dosis 2,5 mg/día cada 24-48 horas. Si no hay respuesta en 48 horas tras la administración de 20 mg/día, suspender el fármaco.

Risperidona

Iniciar el tratamiento en pacientes sin respuesta al tratamiento previo propuesto en el protocolo con 6 mg/día en jóvenes y 3 mg/día en pacientes de edad igual o superior a 80 años o muy debilitados. Incrementar/disminuir la dosis 1-2 mg/día cada 24-48 horas según respuesta. Si no hay respuesta en 48 horas tras administrar 9 mg/día, suspender el fármaco.

Sulpirida

Dosis de inicio: 600 mg/día. Incrementar 200-400 mg/día cada 24-48 horas hasta obtener un control óptimo. Si no hay respuesta en 48 horas tras administrar 1.200 mg/día, suspender el fármaco.

Anticonvulsivos

Pregabalina

Dosis inicial 75 mg/día. Incrementar cada 7 días hasta obtener respuesta a 300-600 mg/día. Considerar que no hay respuesta si ésta no se produce después de 7 días con 600 mg/día.

Capítulo 12.2

INSOMNIO

Javier Rocafort Gil, Alberto Alonso Babarro

INTRODUCCIÓN	545
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	550
SITUACIONES CLÍNICAS	551
12.2.1 Actuaciones generales ante un paciente con insomnio	551
12.2.2 Paciente con insomnio y alteración emocional (depresión, ansiedad, trastorno de adaptación a la enfermedad), sin deterioro cognitivo (MEC >24 pts)	551
12.2.3 Paciente con insomnio y demencia asociada (MEC <24 pts), sin semiología de delirium	552
12.2.4 Paciente con insomnio sin trastorno del estado del ánimo, sin psicopatología, sin deterioro cognitivo y sin semiología de delirium	553
12.2.5 Paciente grave o muy frágil con insomnio y sin vía oral, con expectativa de vida muy corta	553
ANEXOS	554

INTRODUCCIÓN

Conceptos

El insomnio es la percepción subjetiva de dificultad en el inicio, duración, consolidación o calidad del sueño, que ocurre a pesar de una oportunidad adecuada para dormir, y que provoca alguna forma de alteración diurna.¹ La dificultad ocurre al menos tres veces por semana durante al menos tres meses en ausencia de otras causas que afecten a la cantidad o calidad del sueño. La consecuencia diurna es la angustia o el deterioro en el funcionamiento físico-mental en forma de cansancio, somnolencia, déficit de atención, alteración del estado de ánimo, cambios del comportamiento, deterioro intelectual, dificultad para la relación social o problemas en el rol familiar.²

Es una complicación muy frecuente, incluso en personas sin otros problemas de salud, y se estima que hasta 7 de cada 10 adultos de la población general van a experimentar problemas que afectan a la calidad del sueño a lo largo de la vida.³ En el contexto de pacientes con cáncer, las cifras publicadas de prevalencia son variables, pero se estima que está cercana al 50%.^{4,5} La incidencia a lo largo de un período de tiempo puede ser todavía mayor.⁶

El insomnio afecta también a los cuidadores principales de los pacientes con cáncer avanzado.^{7,8} El insomnio en pacientes con enfermedades avanzadas está asociado con frecuencia a otros síntomas como la tristeza o la astenia que deberían ser explorados para asegurar un buen diagnóstico diferencial.^{9,10}

Diagnóstico

Una correcta evaluación debe incluir la anamnesis, la observación directa y el uso de escalas validadas.¹¹ El ESAS en su ítem de insomnio con un valor igual o superior a 4 es un indicador sencillo de recoger y que tiene una adecuada sensibilidad y especificidad.⁶ El uso de registros automatizados de sueño puede ser también de utilidad en la población general, aunque su uso es cuestionable en pacientes de cuidados paliativos.

Existen diferentes clasificaciones de los trastornos del sueño. Una de las más conocidas es la que distingue entre:¹²

- Disomnias (y dentro de ellas los trastornos de inicio o mantenimiento del sueño).
- Parasomnias (episodio/crisis de diferentes tipos dentro del sueño, como son los sueños vívidos, las pesadillas o el sonambulismo).¹³
- Trastornos del ciclo vigilia-sueño. Se conocen como alteraciones del ritmo circadiano y se definen como desajustes entre el horario sueño-vigilia

(marcado por el reloj interno) y el ciclo terrestre oscuridad-luz. Se asocian a enfermedades del sistema nervioso central, como el accidente cerebrovascular o la demencia tipo Alzheimer, pero también a los síndromes confusionales o a rutinas horarias inadecuadas.

Tratamiento

El primer aspecto reseñable es la necesidad de establecer un tratamiento de la causa que provoca el síntoma. Así, deben descartarse, o tratarse, situaciones de dolor, disnea, alteraciones digestivas o alteraciones emocionales. Cuando no se descubren causas específicas corregibles, o cuando estas se corresponden con alteraciones emocionales, el tratamiento del insomnio contempla las medidas no farmacológicas y las farmacológicas según la intensidad de la complicación.¹⁴

Entre las medidas no farmacológicas se encuentra la promoción de una higiene adecuada del sueño, entre las que destacan:¹⁵ no tomar estimulantes y evitar estímulos sensoriales intensos antes de iniciar el sueño, realizar actividad física moderada durante el día o practicar técnicas de relajación son de las más útiles. La terapia cognitiva conductual destaca por su utilidad entre los tratamientos del insomnio^{1,16} y, aunque no ha sido evaluada en cuidados paliativos, su uso no debería descartarse si se dispone de ella. La terapia comprende desde conductas que favorecen la higiene del sueño hasta la modificación de los pensamientos negativos y conductas relacionados con el no dormir, sustituyéndolos por otros pensamientos y conductas más positivos.

El tratamiento farmacológico debe considerarse como una alternativa de segunda línea cuando han fallado las medidas no farmacológicas. Varios grupos de fármacos han mostrado eficacia en el tratamiento del insomnio:¹⁷⁻²² hipnóticos benzodiacepínicos o no benzodiacepínicos (clometiazol, fármacos-Z como el zolpidem, zopiclona, eszopiclona y zaleplon), antidepresivos tricíclicos (especialmente la doxepina por su efecto sedante antihistamínico, en dosis bajas de 5-10 mg/día no disponibles en nuestro entorno; puede usarse dosis de 25 mg/día que puede ser mal tolerada), u otros antidepresivos como la mirtazapina y la trazodona. En estos momentos se están introduciendo los antagonistas de los péptidos “orexinas” que están implicados en el estar despierto (suvorexant, daridorexant, lemborexant). La melatonina, los antihistamínicos, los antipsicóticos y otros agentes fitoterápicos (valeriana, cannabis) no están recomendados en las diferentes guías para el tratamiento del insomnio por falta de eficacia y/o efectos secundarios. El uso de la terapia multimodal podría tener un papel en cuidados paliativos, aunque se necesitan más estudios para valorar las asociaciones.²³

La mayoría de los fármacos descritos se han evaluado en el tratamiento del insomnio agudo, de menos de cuatro semanas de duración, y no se dispone de datos acerca del uso prolongado.²⁴ Aunque las conclusiones sobre la eficacia de fármacos específicos puede variar según la revisión sistemática consultada, los datos disponibles muestran:¹⁷⁻²⁴ a) fármacos útiles para el tratamiento del insomnio agudo, como benzodiacepinas hipnóticas, fármacos-Z (de ellos espe-

cialmente la eszopiclona y el zaleplón), antidepresivos (doxepina y trazodona) y antagonistas de la orexina, pendientes de comercialización en nuestro entorno (suvorexant, lemborexant, seltorexant); b) fármacos para los que los datos disponibles no son concluyentes o solo son eficaces en situaciones especiales: mirtazapina,²⁵⁻²⁸ olanzapina,^{21,22} quetiapina;^{21,22,25} c) fármacos que no han acreditado su eficacia en el tratamiento del insomnio:^{17,21,24} otros antidepresivos, gabapentinoides y melatonina (aunque podría ser eficaz en niños y adolescentes, pero no en adultos). La eficacia de los agonistas de la melatonina como el ramelteón es controvertida; ha mostrado efectos beneficiosos en cuanto a acortar el inicio del sueño.^{17,21,24,29} Ha de considerarse que las conclusiones proceden de datos de estudios realizados no sobre el insomnio asociado a otras morbilidades, como las psiquiátricas, en las que algunos fármacos como los neurolépticos o los antidepresivos podrían ser eficaces al mejorar la condición psiquiátrica.

Se recomienda que todos los fármacos se utilicen por períodos cortos de tratamiento, mientras que los antidepresivos pueden precisar semanas antes de alcanzar su efecto completo. En la evaluación de los resultados de las intervenciones que se realicen, interesa conocer no solo la cantidad y calidad del sueño observado o medido por los profesionales, sino también la autopercepción y satisfacción del paciente o la repercusión en las actividades diurnas.³⁰

Referencias bibliográficas

1. Winkelman JW. Insomnia Disorder. *N Eng J Med*. 2015;373:1437-44.
2. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). Arlington: Asociación Americana de Psiquiatría, 2014.
3. Organización Médica Colegial. Insomnio. Pautas de actuación y seguimiento. Madrid: FFOMC, 2016.
4. Mercadante S, Valle A, Cartoni C, Pizzuto M. Insomnia in patients with advanced lung cancer admitted to palliative care services. *Int J Clin Pract*. 2021 Oct;75(10):e14521. doi: 10.1111/ijcp.14521.
5. Nzwalo I, Aboim MA, Natércia J, Marreiros A, Nzwalo H. Systematic review of the prevalence, predictors and treatment of insomnia in palliative care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2020;37:957-69.
6. Yennurajalingam S, Balachandran D, Pedraza Cardozo SL, et al. Patient-reported sleep disturbance in advanced cancer: frequency, predictors and screening performance of the Edmonton Symptom Assessment System sleep item. *BMJ Support Palliat Care*. 2017;3:274-280.
7. Carney S, Koettters T, Cho M, West C, Paul SM, Dunn L, et al. Differences in sleep disturbance parameters between oncology outpatients and their family caregivers. *J Clin Oncol*. 2011;29:1001-1006.
8. Maltby KF, Sanderson CR, Lobb EA, Phillips JL. Sleep disturbances in caregivers of patients with advanced cancer: A systematic review. *Palliat Support Care*. 2017;15:125-140.

9. Delgado-Guay M, Yennurajalingam S, Parsons H, Palmer JL, Bruera E. Association between self-reported sleep disturbance and other symptoms in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41:819-27.
10. Palesh OG, Roscoe JA, Mustian KM, Roth T, Savard J, Ancoli-Israel S, et al. Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol.* 2010;28:292-298.
11. Balachandran DD, Miller MA, Faiz SA, Yennurajalingam S, Innominato PF. Evaluation and Management of Sleep and Circadian Rhythm Disturbance in Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2021 Jul 2;22(9):81. doi: 10.1007/s11864-021-00872-x.
12. Ferre F, Vilches Y. Complicaciones psiquiátricas (II): insomnio y trastornos cognitivos. En: Gonzalez-Barón M, Ordoñez A, Feliú J, Zamora P (ed.) *Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte del paciente con cáncer.* Madrid: Ed Panamericana, 2006; pp 689-701.
13. Davies A. Sleep problems in advanced disease. *Clin Med (Lond).* 2019;19:302-305.
14. Buysse DJ. Insomnia. *JAMA.* 2013;309:706-16.
15. Polat F, Karasu F. Effect of sleep hygiene training given to elderly individuals on daytime sleepiness and fatigue: A randomized controlled trial. *Perspect Psychiatr Care.* 2022;58:2161-2169.
16. Bernatchez MS, Savard J, Savard MH, Aubin M. Feasibility of a Cognitive-Behavioral and Environmental Intervention for Sleep-Wake Difficulties in Community-Dwelling Cancer Patients Receiving Palliative Care. *Cancer Nurs.* 2019;42:396-409.
17. Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management. *Drugs Aging.* 2018;35:791-817.
18. Chiu HY, Lee HC, Liu JW, Hua SJ, Chen PY, Tsai PS, et al. Comparative efficacy and safety of hypnotics for insomnia in older adults: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep.* 2021 May 14;44(5):zsaa260. doi: 10.1093/sleep/zsaa260.
19. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD010753.
20. Krystal AD, Prather AA, Ashbrook LH. The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry.* 2019;18:337-352.
21. Morin CM, Inoue Y, Kushida C, Poyares D, Winkelmann J; Guidelines Committee Members; Governing Council of the World Sleep Society. Endorsement of European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia by the World Sleep Society. *Sleep Med.* 2021;81:124-126.
22. Samara MT. What is the right drug for insomnia disorder? *Lancet.* 2022;400:139-141.
23. Yennurajalingam S, Carmack C, Balachandran D, Eng C, et al. Sleep disturbance in patients with cancer: a feasibility study of multimodal therapy. *BMJ Support Palliat Care.* 2021;11:170-179.
24. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2022;400:170-184.
25. Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, Lancel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2017;31:327-337.

- 26.** Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev.* 2018;70:197-245.
- 27.** Ivy-May N, Roth T, Ruwe F, Walsh J. Esmirtazapine in non-elderly adult patients with primary insomnia: efficacy and safety from a 2-week randomized outpatient trial. *Sleep Med.* 2015;16:831-7
- 28.** Bakker MH, Hugtenburg JG, van Straten A, van der Horst HE, Slottje P. Effectiveness of low-dose amitriptyline and mirtazapine for insomnia disorder: study protocol of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in general practice (the DREAMING study). *BMJ Open.* 2021 Sep 2;11(9):e047142. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047142.
- 29.** Waldman G, Pruskowski J, Arnold R. The Role of Melatonin in Palliative Care. *J Palliat Med.* 2016;19:568-569.
- 30.** Mercadante S, Adile C, Aielli F, Gaetano L, Mistakidou K, Maltoni M, et al. Personalized goal for insomnia and clinical response in advanced cancer patients. *Support Care Cancer.* 2020;28:1089-1096.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

<p>¿Tiene insomnio de larga duración?</p>	<p>SÍ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Explore afecciones concomitantes y tenga en cuenta tratamientos que han funcionado en el pasado
<p>¿Hay una buena higiene del sueño?</p>	<p>NO</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Realice educación para la salud al paciente y a sus convivientes
<p>¿Hay ansiedad, depresión, tristeza o trastorno de adaptación?</p>	<p>SÍ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Inicie intervención psicológica especializada y, si procede, tratamiento específico asociado
<p>¿Existe algún otro síntoma que pueda estar influyendo en el insomnio: dolor, disnea, y otros?</p>	<p>SÍ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Tratar el síntoma base
<p>¿Existe demencia asociada?</p>	<p>SÍ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Valore la estimulación neuropsicológica y la terapia ocupacional. Intente evitar las benzodiacepinas
<p>¿Toma el paciente fármacos como alfa y betabloqueantes, esteroides, antidepresivos ISRS, metilfenidato, antihipertensivos, teofilina u otros productos estimulantes como la cafeína?</p>	<p>SÍ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Evítelos en la medida de lo posible
<p>¿El insomnio persiste después de tener en cuenta todo lo anterior?</p>	<p>SÍ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Utilice benzodiacepinas o fármacos Z o doxepina a dosis bajas. Si no son eficaces considerar tratamiento con trazodona o antagonistas de la orexina si están disponibles ● Siempre que sea posible, tratar de evitar tratamientos prolongados

SITUACIONES CLÍNICAS

12.2.1 Actuaciones generales ante un paciente con insomnio

Aspectos diagnósticos:

- Identificar y clasificar el insomnio.
- Explorar la existencia de patología neurológica o psiquiátrica, especialmente el síndrome ansioso depresivo o la demencia.
- Revisar el tratamiento en busca de fármacos potencialmente estimulantes.
- Descartar la existencia de síndrome confusional.
- Asegurar un adecuado control de otros síntomas que puedan alterar el descanso.
- Aspectos terapéuticos:
- Administrar el tratamiento específico de la enfermedad concomitante o del síntoma que impida el sueño (dolor, disnea, náuseas, prurito).
- Asegurar una buena higiene del sueño:
 - No prolongar la siesta.
 - No tomar estimulantes antes de iniciar el sueño.
 - Mantener cierta actividad física.
 - Evitar estímulos como la televisión o el tabaco antes de iniciar el sueño.
- Realizar técnicas de relajación. Suspender o cambiar los fármacos estimulantes (agonistas beta-2, esteroides, metilfenidato, antihipertensivos, teofilina), especialmente los pautados en horario vespertino.
- Utilizar tratamiento hipnótico si no funcionan o no pueden instaurarse las medidas previas.

12.2.2 Paciente con insomnio y alteración emocional (depresión, ansiedad, trastorno de adaptación a la enfermedad), sin deterioro cognitivo (MEC >24 pts)

- Valorar intervención psicoterapéutica en primer lugar.
- Evitar sustancias y fármacos estimulantes.
- Considerar las siguientes situaciones:
 - Sin tratamiento antidepresivo previo:
 - Considerar: a) iniciar administración de un antidepresivo con actividad sedante; b) si el pronóstico vital es de pocas semanas, que cuestiona la eficacia del antidepresivo, considerar el uso de un

neuroléptico como tratamiento farmacológico de las alteraciones emocionales (véase el capítulo específico).

- Con tratamiento antidepresivo previo, pero en presencia de una reagudización de la sintomatología emocional:
 - Considerar: a) sustitución del antidepresivo, b) si el pronóstico vital es de pocas semanas, considerar la asociación de un segundo antidepresivo o de un neuroléptico como terapia de potenciación del tratamiento farmacológico de las alteraciones emocionales (véase el capítulo específico).
- Tratamiento antidepresivo previo que ha sido eficaz, pero hay una reagudización solo del insomnio:
 - Optimizar la dosis del antidepresivo y del cumplimiento terapéutico.
 - Considerar asociar al tratamiento uno de los siguientes, y sustituir uno por otro si no hay una respuesta satisfactoria: a) trazodona 50 mg/día, b) un fármaco-Z, zopiclona, eszopiclona, zaleplón, zolpidem, c) una benzodiazepina hipnótica, d) antagonistas de la orexina, cuando se disponga de ellos. Reevaluar en 1-2 semanas la necesidad de mantener el tratamiento seleccionado.

12.2.3 Paciente con insomnio y demencia asociada (MEC <24 pts), sin semiología de delirium

- Promover, dentro de lo posible, la estimulación cognitiva, la fisioterapia y la terapia ocupacional (pueden ser actividades grupales).
- Iniciar, si se requiere, tratamiento farmacológico: seleccionar entre trazodona 50-100 mg/día, clometiazol 192-384 mg/día, doxepina 25 mg/día.
- Si al insomnio se asocian trastornos conductuales, considerar:
 - Optimizar el tratamiento específico del deterioro cognitivo si procede.
 - Establecer el esquema del tratamiento farmacológico de los trastornos conductuales contemplados en las guías clínicas específicas: iniciar la administración de neurolépticos tipo risperidona o quetiapina, con asociaciones posteriores, según la respuesta, de trazodona, citalopram, carbamacepina y gabapentinoides. Si el trastorno conductual es intenso, que requiere la asociación de un neuroléptico más otro de los fármacos descritos, tomar en consideración consultar a neurólogos o geriatras.
- Evitar en la medida de lo posible el uso de benzodiazepinas, ya que pueden incrementar la confusión del paciente y favorecer las caídas. Si ya las tomaban previamente, tratar de disminuir la dosis muy lentamente, sustituyéndolas por otro fármaco útil para el insomnio.

12.2.4 Paciente con insomnio sin trastorno del estado de ánimo, sin psicopatología, sin deterioro cognitivo y sin semiología de delirium

- Promover la higiene del sueño y fomentar el ejercicio físico diurno.
- Considerar el tratamiento farmacológico:
 - En pacientes de edad igual o menor de 80 años ensayar uno de los siguientes: benzodiazepinas de acción corta (loracepam, lormetacepam, fármacos-Z (zolpidem, zopiclona, eszopiclona, zaleplón), doxepina 25 mg/día (si se dispusiera, utilizar dosis de 3-6-10 mg/d, son eficaces y con pocos efectos secundarios), clometiazol, antagonistas de la orexina, cuando se disponga de ellos.
 - En pacientes con edad igual o mayor de 80 años, ensayar uno de los siguientes: trazodona, fármacos-Z, clometiazol.

12.2.5 Paciente grave o muy frágil con insomnio y sin vía oral, con expectativa de vida muy corta

- Descartar un cuadro de delirium.
- Iniciar el tratamiento con benzodiazepinas de uso parenteral (midazolam, diacepam), o con neurolépticos parenterales de perfil sedante (levomepromazina, clorpromazina).

ANEXO. FICHAS FARMACOLÓGICAS

Lormetacepam

Hipnótico y ansiolítico, activador de los receptores GABA. En menor medida miorrelajante y anticonvulso. De absorción rápida, tiene una T_{máx} de 1,5 horas en su presentación en comprimidos. Se metaboliza por glucuronización y se excreta principalmente por orina.

En personas frágiles se recomienda una dosis de 0,5 mg administrada 30 minutos antes de la hora de acostarse, durante un período máximo de 4 semanas. No se precisa corregir la dosis en insuficiencia hepática moderada o insuficiencia renal. No se aconseja en insuficiencia hepática grave.

Efectos secundarios: somnolencia, confusión, mareo, astenia.

Loracepam

Ansiolítico gabaérgico de acción corta. Además es hipnótico, anticonvulsivo, sedante y amnésico. Tiene un T_{máx} de 2 horas por vía oral. Su efecto dura entre 6 y 8 horas. Se glucuroniza en el hígado y se elimina por la orina. No requiere ajustes de dosis por insuficiencia hepática o renal. En personas frágiles se administran 0,5 mg en una o varias dosis diarias, incrementando la dosis lentamente hasta alcanzar el efecto deseado, por un máximo de 4 semanas (por insomnio) o 12 semanas por ansiedad).

Efectos secundarios: somnolencia, confusión, mareo, astenia.

Trazodona

Antidepresivo de acción poco conocida. Tiene un T_{máx} de 1,5 horas. Su metabolismo es hepático a través del CYP3A4 entre otros. Se elimina de forma mixta principalmente por la orina. Se administran inicialmente 50 mg que pueden aumentarse a 100 mg en una sola toma con la cena. Los incrementos pueden hacerse cada 3 o 4 días hasta llegar a una dosis máxima de 300 mg, pero con la precaución de no administrar más de 100 mg por toma. El tiempo de tratamiento recomendado es de 3 a 6 meses y la retirada debe ser gradual. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática moderada. Está contraindicado tras un infarto de miocardio por la posibilidad de que produzca bloqueo cardíaco. Se ha de administrar con precaución en epilépticos por riesgo de disminución del umbral convulsivo. Puede interactuar con carbamacepina, digoxina, clorpromazina, fluoxetina, haloperidol, levodopa y con inductores e inhibidores del CYP3A4.

Efectos secundarios: somnolencia, vértigo, hipotensión, náuseas, sequedad de boca o mialgia.

Zolpidem

Hipnótico de acción muy corta. Agonista de los receptores benzodiazepínicos y GABA. Su $T_{m\acute{a}x}$ es de 1,5 horas. La absorción puede enlentecerse con los alimentos. Se metaboliza en el hígado por oxidación e hidroxilación a través del CYP3A4. Excreción mixta por orina y heces. Posología: se inicia con 1 comprimido de 5 mg una vez al día, y puede incrementarse hasta 10 mg una vez al día durante un máximo de 4 semanas. No precisa corrección por insuficiencia renal. Está contraindicado en insuficiencia hepática grave.

Interacciona con antifúngicos azólicos, con macrólidos y con paroxetina. En todos los casos puede aumentarse la toxicidad por zolpidem.

Reacciones adversas: náuseas, vómitos, alteración del ritmo deposicional, dolor abdominal, palpitaciones, somnolencia, cefalea, mareo, sinusitis, astenia, dolor muscular.

Zopiclona

Hipnótico de acción muy corta. Agonista de los receptores benzodiazepínicos y GABA. Su $T_{m\acute{a}x}$ es de 1,5 a 2 horas. La absorción puede enlentecerse con los alimentos. Se metaboliza en el hígado principalmente a través del CYP3A4. La biodisponibilidad oral es del 80%. Se excreta principalmente por la orina (80%). Posología: se inicia con 1 comprimido de 7,5 mg justo antes de acostarse. En pacientes ancianos con insuficiencia respiratoria o renal se recomienda comenzar con una dosis de medio comprimido (3,75 mg) y puede incrementarse posteriormente a 1 comprimido con precaución si la dosis no es eficaz. En pacientes con insuficiencia hepática hay que evitar su uso o comenzar con dosis bajas. No se recomienda la administración de más de un comprimido diario.

La asociación con otros depresores del sistema nervioso central puede aumentar el riesgo de complicaciones. La asociación con clozapina incrementa el riesgo de shock.

En relación con su metabolización, los inhibidores del CYP3A4 (eritromicina, claritromicina, ketoconazol, itraconazol, y ritonavir) pueden aumentar los efectos de la zopiclona. En sentido contrario, los inductores del CYP3A4 (rifampicina, carbamacepina, fenobarbital, fenitoína y la hierba de San Juan) pueden disminuir los efectos de la zopiclona.

Las reacciones adversas más frecuentes son disgeusia, somnolencia diurna y sequedad de boca.

13

**CUIDADOS
DEL PROCESO
DE MORIR**

Capítulo 13.1

CUIDADOS GENERALES DEL PACIENTE DURANTE EL PROCESO DE MORIR

Miguel Angel Benítez-Rosario, Raquel Miranda Cáceres

INTRODUCCIÓN	561
SITUACIONES CLÍNICAS	565
13.1.1 Cuidados generales del paciente y familia durante el proceso de morir	565
13.1.2 Cuidados durante el proceso de morir del paciente con dificultad respiratoria	567
13.1.3 Cuidados durante el proceso de morir del paciente con ruidos respiratorios (estertores)	568
13.1.4 Cuidados durante el proceso de morir del paciente con inquietud	568
13.1.5 Cuidados durante el proceso de morir en sedación paliativa	569

INTRODUCCIÓN

Concepto

La fase agónica o situación de últimos días es considerada como el tiempo cercano que precede a la muerte, generalmente la última semana de vida. Está caracterizada por la presencia de los signos del proceso de morir, que expresan el deterioro progresivo del estado general del paciente y de sus funciones vitales. Así, pueden objetivarse trastornos respiratorios (taquipnea, trabajo respiratorio, disminución de la saturación de oxígeno en sangre, aparición o aumento de las secreciones pulmonares), descenso del estado de vigilia o alteración de las funciones mentales, astenia intensa, dificultades para la deglución, estreñimiento y retención urinaria, entre otros. El perfil del paciente es de elevada dependencia para las actividades básicas de la vida diaria, con complicaciones que pueden generar situaciones de sufrimiento. Existe, además, un mayor grado de emotividad del paciente y de su familia.¹⁻⁸ Todo ello se corresponde con los diagnósticos de enfermería de: a) deterioro de la deglución, b) alteración y deterioro de la eliminación urinaria, c) patrón respiratorio ineficaz, d) deterioro de la movilidad física, e) riesgo de deterioro de la integridad cutánea, f) deterioro de la comunicación verbal, g) riesgo de sufrimiento espiritual del paciente y familiares, h) déficit de autocuidado: baño/cuidado.

Diagnóstico

La importancia del diagnóstico adecuado de la fase agónica radica en que requiere un cambio de los objetivos del cuidado del paciente y, en relación con ello, de las intervenciones terapéuticas. Se persigue obtener el mayor bienestar en el menor tiempo posible. La caída funcional hasta un *palliative performance score* igual o inferior al 20% y el descenso del estado de vigilia son signos que marcan con mucha frecuencia la última semana de la vida. Los síntomas/signos que son altamente prevalentes en los tres últimos días de la vida son la dificultad para cerrar los ojos, la pérdida de la profundidad del surco nasolabial, los estertores, el menor grado de respuesta a los estímulos verbales y táctiles, el trabajo respiratorio con movilización de la mandíbula, el descenso de la producción de orina, la cianosis periférica, la respiración de Cheyne-Stokes, la hemorragia digestiva, la hiperextensión cervical. Otros signos vitales como la presión arterial, la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno pueden mantenerse en los tres últimos días de la vida y mostrar una disminución en las últimas horas.¹⁻⁸ Desde el punto de vista de las determinaciones hematológicas, se ha observado que una PCR

superior a 10 mg/L, con una albúmina menor de 3,5 g/dL y un recuento plaquetario inferior a 13×10^9 , es un marcador, con alta probabilidad, de que se está en los últimos tres días de vida.⁹

Tratamiento

Durante el proceso de morir no procede llevar a cabo intervenciones terapéuticas y del cuidado que no persigan obtener de forma rápida el máximo bienestar sin afectar a la calidad de vida.¹⁰⁻¹³ No procede, por tanto, realizar transfusiones sanguíneas, hidratación o alimentación parenteral, controles exhaustivos de las constantes vitales e intervenciones sobre la glucemia o la presión arterial alterada, entre otros. Sí procede la administración de analgésicos, la resolución del estreñimiento o de la retención urinaria si están provocando malestar, el cambio postural para conseguir la posición más cómoda, o la sedación paliativa si no se consigue un alivio óptimo del sufrimiento con otras intervenciones. Se pretende con todo ello obtener un proceso de morir de calidad. Los aspectos que lo caracterizan son la ausencia de sufrimiento físico y psicológico, la percepción del paciente de autonomía con la capacidad para el control de su futuro, la oportunidad para resolver aspectos espirituales como la búsqueda del significado a la vida, la compañía de los seres queridos, el bajo grado de distrés existencial en el paciente y los familiares. Ha de considerarse, no obstante, que la percepción que se ha conseguido un proceso de morir con calidad de vida y dignidad personal depende de la visión individualizada del paciente y sus familiares.¹²⁻¹⁴

Una situación especial dentro de la fase agónica acontece cuando se precisa la sedación paliativa del paciente. En estos casos se debe mantener los cuidados necesarios para que el paciente esté confortable, reciba la medicación que haga efectiva la sedación, y la adecuada explicación a la familia sobre su significado e implicaciones. No es inusual que surjan malentendidos, o la necesidad de dar explicaciones reiteradas a los diferentes miembros de la familia respecto a lo que significa la sedación paliativa y sus diferencias respecto a la eutanasia. Estas cuestiones deberían ser abordadas abiertamente para evitar confusiones o sentimientos de culpa en los familiares que reaparezcan durante el duelo.

La hidratación y alimentación enteral mediante sondas o parenteral durante esta fase puede ser un tema de debate. Aunque se acepta que aquella, o su ausencia, no influye en el tiempo de supervivencia del paciente ni en el alivio o empeoramiento de las complicaciones físicas de esta etapa,¹⁵⁻¹⁸ puede ser reclamada por el paciente y por la familia. Nuestra posición al respecto es evitar conflictos con la familia. En estos casos, se propone realizar la administración de pequeños volúmenes, 400-500 mL, de suero fisiológico subcutáneo en 24 horas. Esta práctica ha puesto de manifiesto en Japón, Corea y Taiwán, que se asocia a una mejor percepción de la calidad del cuidado del proceso de morir.^{16,17}

La presencia de la fase agónica requiere un contacto continuo con el paciente y sus familiares para poder proporcionar el adecuado apoyo emocional durante el proceso. Cuando el proceso de morir tiene lugar en el domicilio, es preci-

so educar a la familia para que pueda aportar soluciones a las complicaciones que aparezcan. Debe aportarse, además, el reconocimiento de sus actividades para disminuir su sobrecarga y evitar complicaciones futuras durante el duelo por cuestiones no resueltas.

Referencias bibliográficas

1. Bruera S, Chisholm G, Dos Santos R, Crovador C, Bruera E, Hui D. Variations in vital signs in the last days of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48:510-7.
2. Hui D, dos Santos R, Chisholm G, Bansal S, Silva TB, Kilgore K, et al. Clinical signs of impending death in cancer patients. *Oncologist*. 2014;19:681-687.
3. Hui D, dos Santos R, Chisholm G, Bruera E. Symptom Expression in the Last Seven Days of Life Among Cancer Patients Admitted to Acute Palliative Care Units. *J Pain Symptom Manage*. 2015;50:488-494.
4. Hui D, Dos Santos R, Chisholm G, Bansal S, Souza Crovador C, Bruera E. Bedside clinical signs associated with impending death in patients with advanced cancer: preliminary findings of a prospective, longitudinal cohort study. *Cancer*. 2015;121:960-7.
5. White N, Harries P, Harris AJ, Vickerstaff V, Lodge P, McGowan C, et al. How do palliative care doctors recognise imminently dying patients? A judgement analysis. *BMJ Open*. 2018 Nov 25;8(11):e024996. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024996.
6. Shin J, Kim SH, Suh SY, Cheng SY, Chen PJ, Yamaguchi T, Morita T, Tsuneto S, Mori M; EASED investigators. Physical and psychological symptoms and signs in dying digestive tract cancer patients: the East Asian collaborative cross-cultural Study to Elucidate the Dying process (EASED). *Support Care Cancer*. 2021;29:3603-3612.
7. Hiratsuka Y, Suh SY, Won SH, Kim SH, Yoon SJ, Koh SJ, Kwon JH, Park J, Ahn HY, Cheng SY, Chen PJ, Yamaguchi T, Morita T, Tsuneto S, Mori M, Inoue A. Prevalence and severity of symptoms and signs in patients with advanced cancer in the last days of life: the East Asian collaborative cross-cultural study to elucidate the dying process (EASED). *Support Care Cancer*. 2022;30:5499-5508.
8. Ann-Yi S, Bruera E. Psychological Aspects of Care in Cancer Patients in the Last Weeks/Days of Life. *Cancer Res Treat*. 2022;54:651-660.
9. Mori M, Morita T, Bruera E, Hui D. Prognostication of the Last Days of Life. *Cancer Res Treat*. 2022 Jul;54(3):631-643.
10. Nagasako Y, Suzuki M, Iriyama T, et al. Acute palliative care unit-initiated interventions for advanced cancer patients at the end of life: prediction of impending death based on Glasgow Prognostic Score. *Support Care Cancer*. 2021; 29:1557-1564.
11. Slawnych M. Management of the Dying Cardiac Patient in the Last Days and Hours of Life. *Can J Cardiol*. 2020;36:1061-1067.
12. Kastbom L, Millberg A, Karlsson M. A good death from the perspective of palliative cancer patients. *Support Care Cancer*. 2017 Mar;25(3):933-939.
13. Krikorian A, Maldonado C, Pastrana T. Patient's Perspectives on the Notion of a Good Death: A Systematic Review of the Literature. *J Pain Symptom Manage*. 2020 Jan;59(1):152-164.

14. Hiratsuka Y, Suh SY, Kim SH, Cheng SY, Yoon SJ, Koh SJ, et al; the EASED Investigators. Factors related to spiritual well-being in the last days of life in three East Asian countries: An international multicenter prospective cohort study. *Palliat Med.* 2021;35:1564-1577.
15. Hui D, Dev R, Bruera E. The last days of life: symptom burden and impact on nutrition and hydration in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2015;9:346-54.
16. Wu CY, Chen PJ, Ho TL, Lin WY, Cheng SY. To hydrate or not to hydrate? The effect of hydration on survival, symptoms and quality of dying among terminally ill cancer patients. *BMC Palliat Care.* 2021 Jan 12;20(1):13. doi: 10.1186/s12904-021-00710-9.
17. Wu CY, Chen PJ, Cheng SY, Suh SY, Huang HL, Lin WY, Hiratsuka Y, Kim SH, Yamaguchi T, Morita T, Tsuneto S, Mori M; EASED Investigators. Association between the amount of artificial hydration and quality of dying among terminally ill patients with cancer: The East Asian Collaborative Cross-Cultural Study to Elucidate the Dying Process. *Cancer.* 2022;128:1699-1708.
18. Kingdon A, Spathis A, Brodrick R, Clarke G, Kuhn I, Barclay S. What is the impact of clinically assisted hydration in the last days of life? A systematic literature review and narrative synthesis. *BMJ Support Palliat Care.* 2021;11:68-74.

SITUACIONES CLÍNICAS

13.1.1 Cuidados generales del paciente y familia durante el proceso de morir

Aspectos de apoyo emocional

- Debería facilitarse que el paciente estuviese ubicado en el nivel asistencial en el que desea fallecer: unidades de cuidados paliativos o domicilio.
- El paciente, según su situación clínica, y la familia deberían conocer y entender los tratamientos establecidos para el alivio del sufrimiento. La información debería proporcionarse con mucho respeto, de forma progresiva y adaptada a las expectativas del paciente.
- En pacientes que están atendidos en el domicilio, la familia debería ser adiestrada para tratar las complicaciones que pudieran surgir y disponer de la medicación necesaria para ello.
- El enfermo moribundo, y su familia, necesitan no sentirse abandonados, lo que exige una presencia física frecuente y accesibilidad fácil a los profesionales.
 - En pacientes ingresados en unidades de cuidados paliativos eso se puede llevar a cabo entrando en la habitación cada 1-1,30 horas, aunque no haya habido una demanda.
 - Para los pacientes atendidos en el domicilio, podría establecerse una visita diaria realizada por el enfermero o por el médico. Los sistemas de apoyo telefónico también son de ayuda.
- Considerar las necesidades espirituales y religiosas del paciente y su familia, facilitándoles el acceso a su líder o asesor espiritual. Apertura por parte del profesional del diálogo sobre la vivencia dolorosa del paciente y la vivencia dolorosa de la familia.
- Estar disponibles para la resolución de dudas del paciente y la familia. Consensuar la toma de decisiones con la familia cuando el paciente no pueda decidir. La necesidad de hidratación, alimentación, o sedación paliativa deberían ser abordados específicamente.
- Proporcionar consejos prácticos para el momento en que llegue la muerte. Quién firma el certificado de defunción, a quién llamar de la familia, tiempos de espera para la despedida, cómo tratar el cadáver.

Aspectos del cuidado físico

- Monitorizar la situación clínica del paciente para detectar el inadecuado alivio del sufrimiento (o educar a la familia para que las reconozca y aplique el tratamiento adecuado si el paciente está atendido en el domicilio):
 - Angustia.
 - Inquietud/agitación.
 - Dificultad para respirar, detectado por la verbalización del paciente o por los signos de insuficiencia respiratoria (trabajo respiratorio, frecuencia respiratoria >24 rpm, desaturaciones sanguíneas de oxígeno, secreciones pulmonares).
 - Dolor.
 - Retención urinaria.
 - Hemorragias.
 - Inadecuado grado de sedación paliativa.
- Identificar las situaciones y/o actividades que desencadenan episodios de sufrimiento como el aseo, las movilizaciones, la tos. Valorar mediante movimientos ligeros la ausencia total de signos que evidencien dolor o sufrimiento. Establecer un esquema terapéutico que conlleve la administración de dosis extras de analgésicos o tranquilizantes antes de que se produzcan dichas situaciones.
- Realizar/mantener los cuidados de la boca (capítulo 6.1). Aumentar el número de veces/día en que se realizan dichos cuidados dada la ausencia del autocuidado y el inadecuado impacto de la halitosis en los pacientes y cuidadores.
- Intensificar los cuidados de integridad de la piel (capítulo 11.1): hidratación, limpieza extrema, evitar maceraciones, favorecer los cambios posturales según el estado del paciente y la situación final.
- Favorecer el confort del paciente en la cama. Usar medidas de apoyo como almohadones debajo de los brazos o como apoyo para la espalda cuando están en decúbito lateral, colchones anti-escaras, y superficies específicas que proporcionen la máxima comodidad posible.
- Mantener el máximo tiempo posible la autonomía para la micción o defecación promoviendo el uso del baño o los dispositivos para utilizarlos en la cama.
- Reducir el número de cambios posturales al mínimo imprescindible para no alterar el confort del paciente.
- No se precisa alimentación ni hidratación oral, enteral o parenteral. Informar a la familia al respecto. Si se da una situación altamente conflictiva, considerar la administración de 500 mL de suero fisiológico o glucosado al 5% por vía iv/sc para evitar discusiones continuas o la percepción de la familia de abandono del paciente o de mala praxis.

Aspectos ambientales

- Mantener un clima íntimo y relajado en la habitación que permita transmitir la tranquilidad que necesitan el paciente y la familia. aconsejar que se realicen pocas visitas, y que éstas tengan lugar de forma escalonada. Adecuar la recomendación, no obstante, a los deseos del paciente y la familia. En las unidades de hospitalización ubicar a los pacientes, en lo posible, en habitaciones individuales.
- Combatir los olores desagradables con el uso de ambientadores, vaporización de esencias, quema de barras de incienso, dispositivos de carbón activado.
- Utilizar luces indirectas evitando penumbras para no favorecer una percepción dramática de la situación. Estimular el uso de música ambiental según los gustos del paciente y la familia.

13.1.2 Cuidados durante el proceso de morir del paciente con dificultad respiratoria

- Realizar todos los cuidados generales. Considerar especialmente:
 - Evaluar el confort en posición de semisentado en la cama.
 - Durante el aseo evitar la presencia de agua abundante en la cara para no aumentar la sensación de ahogo. Realizar el aseo lentamente, concediendo al paciente tiempo para el descanso.
 - Uso de dosis extras de opioides previo al aseo u otra actividad básica de la vida diaria que provoque o aumente la disnea.
 - Presencia de ansiedad asociada a las crisis de disnea.
 - Uso de ventiladores que favorezcan la aireación de la cama.
 - Utilidad de la música ambiental, utilidad de la imaginación guiada.
- Considerar la necesidad de disponer de una vía de acceso venoso para la administración de medicación en caso de crisis de disnea intensa y/o disnea con agitación. En su defecto, y en el caso de que el paciente esté en el domicilio, posibilitar una vía subcutánea. Revisar la viabilidad de la vía con frecuencia.
- Establecer el protocolo terapéutico que contemple la administración de dosis extras de opioides en caso de dolor y/o disnea, y de opioides más midazolam en caso de disnea intensa.
- Monitorizar la respuesta a la medicación. Considerar la necesidad de establecer una sedación paliativa si no se consigue el alivio de la disnea de reposo o del delirium agitado.
- La oxigenoterapia no es imprescindible. En cualquier caso, solo se utilizará en los pacientes con hipoxemia, siempre y cuando el paciente perciba una clara mejoría y de una intensidad superior a la que obtiene con un ventilador dirigido a la cara. En pacientes con delirium el uso de los sistemas de administración de oxígeno puede incrementar la agitación. Se ha de prescindir de ellos, salvo que ello conduzca a un conflicto con la familia.

13.1.3 Cuidados durante el proceso de morir del paciente con ruidos respiratorios (estertores)

- Realizar todos los cuidados generales.
- Instaurar tratamiento con medicación anticolinérgica para reducir la secreción pulmonar (capítulo 13.3).
- Colocar al paciente en sedestación, 45-60°, para favorecer el descenso en el árbol respiratorio de las secreciones y disminuir el ruido.
- La aspiración es de escasa rentabilidad y entraña el riesgo de incrementar el malestar del paciente. Los criterios para la aspiración de los estertores son:
 - Cuando el paciente presenta abundantes secreciones en la boca fácilmente extraíbles.
 - En pacientes con traqueostomía cuando las secreciones aparecen en el área del traqueostoma.
- Informar a la familia del significado de los estertores, de la dificultad que entraña conseguir que desaparezcan, y de que no significa que el paciente se esté “ahogando”.
- Considerar la sedación paliativa si los estertores son profusos, que provocan sufrimiento al paciente, o aparece inquietud o dificultad respiratoria.

13.1.4 Cuidados durante el proceso de morir del paciente con inquietud

- Realizar todos los cuidados generales y los específicos de los pacientes con delirium (capítulo 7.1.).
- Instaurar tratamiento con neurolépticos o midazolam para controlar la inquietud. Evitar la contención física con abrazaderas o ataduras.
- Monitorizar la micción y la defecación. Resolución mediante sondaje de la retención urinaria y mediante enema del estreñimiento. Considerar la necesidad de administrar medicación tranquilizante (haloperidol 2,5 mg iv/sc, clorpromacina 12,5 mg iv, levomepromacina 12,5 mg sc, o midazolam 5 mg iv/sc) antes del sondaje en pacientes inquietos.
- Considerar la necesidad de disponer de una vía de acceso venoso para la administración de medicación en caso de agitación intensa. En su defecto, y en el caso de que el paciente esté en el domicilio, posibilitar una vía subcutánea. Revisar la viabilidad de la vía con frecuencia.
- Informar a la familia, y prestar apoyo emocional, para que entiendan la situación y puedan sobrellevarla.
- No discutir con el paciente. Realizar el aseo a su ritmo, o administrar medicación tranquilizante antes del aseo para evitar las crisis de inquietud.

- Limitar las visitas para favorecer un ambiente de tranquilidad que no acreciente la inquietud del paciente.
- Considerar la sedación paliativa si la inquietud es difícil de controlar o aparecen otros signos del proceso de morir, como estertores o dificultad respiratoria.

13.1.5 Cuidados durante el proceso de morir en sedación paliativa

- Realizar todos los cuidados generales. Estos no deben reducirse porque se esté aplicando sedación paliativa.
- La sedación paliativa debe instaurarse tras acordarlo con el paciente o, en su defecto, con la familia.
- Monitorizar el efecto de la medicación valorando los grados de sedación deseados. Monitorizar estos según la respuesta del paciente a estímulos táctiles o de movimiento (puede utilizarse la escala de Ramsay o la escala de agitación-sedación de Richmond (capítulo 13.2).
- Facilitar la accesibilidad a la familia para responder a sus inquietudes sobre el significado de la sedación paliativa o la existencia de sufrimiento.

Capítulo 13.2

SEDACIÓN PALIATIVA

Miguel Angel Benítez-Rosario

INTRODUCCIÓN	573
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	577
SITUACIONES CLÍNICAS	578
13.2.1 Indicaciones de la sedación paliativa	578
13.2.2 Aspectos terapéuticos. Consideraciones generales: perfil clínico de respuesta al midazolam	578
13.2.3 Aspectos terapéuticos: objetivos	579
13.2.4 Procedimiento terapéutico (I): uso del midazolam	579
13.2.5. Sedación paliativa no óptima con las dosis habituales de midazolam	580
ANEXOS	582

INTRODUCCIÓN

Conceptos

La sedación paliativa es el procedimiento farmacológico por el que se evita la percepción del sufrimiento causado por complicaciones refractarias a los tratamientos habituales, mediante la reducción del grado de consciencia.¹⁻¹⁰ Su descripción concreta es: administración deliberada de fármacos, en las dosis y combinaciones requeridas, para reducir la consciencia de un paciente con enfermedad avanzada o terminal tanto como sea preciso para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios y con su consentimiento explícito, implícito o delegado. El término sedación paliativa se utiliza en sustitución de otros términos que podrían suscitar malentendidos, como la sedación terminal o final. También se la define como sedación continua o mantenida hasta la muerte. La frecuencia con la que se realiza la sedación paliativa es variable, aproximadamente entre un 15% y un 80%. Ello depende del tipo de estudio, del país en el que se realice y del criterio utilizado para considerar que se ha llevado a cabo una sedación paliativa.

Las sedaciones transitorias inducen una reducción pasajera, del grado de consciencia con el fin de aliviar una situación temporal, y presumiblemente pasajera, de sufrimiento intenso. Se realizan para el control de crisis intensas de agitación o disnea, hemorragias, crisis de pánico respiratorio, colocación de sondas nasogástricas por vómitos incoercibles,¹⁰ dolor incidental grave (aseo en caso de fracturas óseas, curas de úlceras malignas),¹¹ o determinados procedimientos terapéuticos.¹²

La sedación paliativa se instaura ante la presencia de síntomas refractarios durante el proceso de morir, como son la agitación intensa mantenida o recurrente, la disnea de reposo por insuficiencia respiratoria grave, estatus convulsivo refractario, hemorragia intensa, o la presencia de varios de ellos.¹⁻⁹ El sufrimiento existencial también puede ser motivo para instaurar una sedación paliativa, pero en este caso se propone que la toma de decisiones sea consensuada por varios profesionales ante la dificultad para diagnosticar esta situación clínica. No existen criterios específicos que permitan considerar como refractario a cada uno de los síntomas. Se considera que la refractariedad queda establecida por la percepción de un sufrimiento intenso por parte del paciente o, en su defecto, su familia, y plausible para los profesionales por la ausencia de respuesta de las complicaciones a los tratamientos habituales. Ello está vinculado al pronóstico del paciente, considerando que en la cercanía de la muerte el sufrimiento que provocan las complicaciones y la menor respuesta a los tratamientos es mayor.

La instauración de la sedación paliativa está sujeta a la disponibilidad del consentimiento informado del paciente o, en su defecto, del familiar responsable. Dado el impacto emocional del proceso de información, no es imprescindible solicitar el consentimiento informado por escrito al paciente y/o a los familiares.⁵ Es recomendable que, para evitar el potencial estrés que puede generar tratar esta cuestión durante el proceso de morir, se consensúe antes con el paciente como planificación anticipada de decisiones. La solicitud del consentimiento verbal, y la aceptación por parte del paciente o de su familiar, debería quedar reflejada en la historia clínica. En el Anexo se detallan, a título de ejemplo, dos modelos de documentos específicos cuya cumplimentación favorece la observancia de los criterios técnicos y de la calidad de la sedación paliativa. Estos documentos contemplan, entre otros, los motivos de la sedación, las condiciones de solicitud al paciente y/o familia del consentimiento y el cómo se realiza la sedación.

Consideraciones terapéuticas

Se han descrito dos modalidades de sedación paliativa: a) la sedación proporcional, que es aquella en la que se disminuye el grado de consciencia lo mínimo necesario para que el paciente se sienta confortable, y b) la sedación profunda, en la que los sedantes se administran de forma intensa para conseguir un estado de inconsciencia en minutos u horas. Este tipo de sedación se considera en situaciones en las que los síntomas son muy intensos en la cercanía de la muerte.^{1,6-9} La controversia respecto a la profundidad de la sedación paliativa está presente especialmente cuando se instaura en pacientes con una supervivencia estimada superior a 6-7 días. Cuando el pronóstico es inferior, de escasos días, la controversia no es tan intensa. No obstante, no existe unanimidad internacional acerca del grado de sedación necesario para aliviar el sufrimiento en la situación de últimos días.¹⁰ En nuestro entorno geográfico, un elevado porcentaje de médicos de cuidados paliativos está a favor de la sedación profunda y de la sedación completa para aliviar el sufrimiento en los últimos días de la vida.¹¹

El grado de sedación depende del motivo por el que se realiza. En situaciones de disnea de reposo y de hemorragias graves irreversibles es adecuado conseguir una situación en la que el paciente no responde a ningún estímulo pero mantiene la respiración espontánea (nivel -5 en la escala de agitación y sedación de Richmond, o nivel 6 en la escala de Ramsay, anexo 13.2.5).^{11,14} En situaciones de delirium, un nivel de menos cuatro (en la escala de agitación-sedación de Richmond) o de cuatro (en la escala de Ramsay) puede ser adecuado.^{11,14} Esta propuesta cumple con el criterio de proporcionalidad inherente al respaldo ético de la sedación paliativa.

Por lo general los fármacos utilizados son las benzodiazepinas (y dentro de éstas el midazolam), los neurolepticos, el fenobarbital o el propofol, bien sea como monoterapia o asociados entre sí.^{3,6-8,12,13} No hay datos que

indiquen cuál es el mejor esquema terapéutico para la sedación paliativa, aunque la mayoría de las guías recomiendan el uso del midazolam como fármaco sedante de primera elección. El protocolo que se propone considera el uso del midazolam en monoterapia, con la asociación de varios fármacos cuando no se obtiene el grado de sedación deseado.

La sedación paliativa se instaure durante el proceso de morir, y debe ir acompañada de los cuidados oportunos de la persona moribunda. Está asociada así a una adecuada analgesia y profilaxis/tratamiento de los estertores *pre mortem*. Ello contempla el mantenimiento del tratamiento opioide previo. Es admisible suspender la hidratación y nutrición del paciente, dado que no aportan beneficio alguno en el proceso de morir de la persona.

Referencias bibliográficas

1. Quill TE, Coombs Lee B, Nunn S. Palliative treatments of last resort: choosing the last harmful alternative. *Ann Intern Med.* 2000;132:488-493.
2. Lo B, Rubenfeld G. Palliative sedation in dying patients: "We turn to it when everything else hasn't worked" (perspectives on care at the close of life). *JAMA.* 2005;294:1810-1816.
3. Cherny NI, ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3(suppl 3):iii143-52.
4. Kirk TW, Mahon MM; Palliative Sedation Task for the National Hospice and Palliative Care Organization Ethics Committee. National Hospice and Palliative Care Organization (NHPCO) position statement and commentary on the use of palliative sedation in imminently dying terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(5):914-23.
5. Organización Médica Colegial-SECPAL. Guía de sedación paliativa. Madrid: Idea Gráfica Profesional, SL; 2012.
6. Miccinesi G, Caraceni A, Maltoni M. Palliative sedation: ethical aspects. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(12):1317-23.
7. Twycross R. Reflections on palliative sedation. *Palliat Care.* 2019;12:1178224218823511.
8. Imai K, Morita T, Akechi T, Baba M, Yamaguchi T, Sumi H, et al. The Principles of Revised Clinical Guidelines about Palliative Sedation Therapy of the Japanese Society for Palliative Medicine. *J Palliat Med.* 2020;23(9):1184-1190
9. Imai K, Morita T, Yokomichi N, Mori M, Naito AS, Tsukuura H, et al. Efficacy of two types of palliative sedation therapy defined using intervention protocols: proportional vs. deep sedation. *Support Care Cancer.* 2018;26(6):1763-71.
10. Benítez-Rosario MA, Morita T. Palliative sedation in clinical scenarios: results of a modified Delphi study. *Support Care Cancer.* 2019;27(5):1647-54.
11. Benítez-Rosario MA, Ascanio-León B. Palliative sedation: beliefs and decision-making among Spanish palliative care physicians. *Support Care Cancer.* 2020;28(6):2651-8.
12. Bodnar J. A Review of Agents for Palliative Sedation/Continuous Deep Sedation: Pharmacology and Practical Applications. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2017;31(1):16-37.

13. Arantzamendi M, Belar A, Payne S, Rijpstra M, Preston N, Menten J, Van der Elst M, Radbruch L, Hasselaar J, Centeno C. Clinical Aspects of Palliative Sedation in Prospective Studies. A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2021;61(4):831-844.
14. Benítez-Rosario MA, Castillo-Padrós M, Garrido-Bernet B, Ascanio-León B. Quality of care in palliative sedation: audit and compliance monitoring of a clinical protocol. *J Pain Symptom Manage*. 2012;44(4):532–41.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
<ul style="list-style-type: none"> Situación de últimos días Consentimiento verbal del paciente y/o familia favorable a la sedación 	<ul style="list-style-type: none"> Delirium hiperactivo no controlado con dosis altas de neurolépticos Insuficiencia respiratoria irreversible con disnea de reposo Hemorragia masiva Estatus convulsivo resistente a anticomiciales Crisis de agitación intensa resistentes a varias dosis de midazolam y levomepromacina 	<ul style="list-style-type: none"> Sedación paliativa, nivel -4 en la escala de agitación/sedación de Richmond Sedación paliativa, obtener un nivel -5 en la escala de agitación/sedación de Richmond Sedación paliativa, obtener un nivel -4 en la escala de agitación/sedación de Richmond
<ul style="list-style-type: none"> Situación de elevada debilidad/ fragilidad Consentimiento verbal del paciente y/o familia favorable a la sedación 	<ul style="list-style-type: none"> Crisis de agitación intensas resistentes a varias dosis de midazolam y levomepromacina 	<ul style="list-style-type: none"> Sedación paliativa, nivel -4 en la escala de agitación/sedación de Richmond
<ul style="list-style-type: none"> Situación de últimos días Consentimiento verbal del paciente y/o familia favorable a la sedación 	<ul style="list-style-type: none"> Sufrimiento existencial Deseos de adelantar la muerte Deseos de estar dormido 	<ul style="list-style-type: none"> Sedaciones transitorias de horas en momentos de mayor sufrimiento Sedación paliativa, nivel -4 en la escala de agitación/sedación de Richmond, si asocia otro motivo para la sedación
<ul style="list-style-type: none"> Pronóstico vital estimado superior a 7 días 	<ul style="list-style-type: none"> Delirium hiperactivo Disnea de reposo Dolor 	<ul style="list-style-type: none"> Optimización del tratamiento neuroléptico Optimización del tratamiento opioide +/- midazolam como ansiólisis Optimización del tratamiento opioide +/- coanalgésicos En todas las situaciones: sedaciones transitorias de horas en momentos de mayor sufrimiento

SITUACIONES CLÍNICAS

13.2.1 Indicaciones de la sedación paliativa

Signos evidentes del proceso de morir, o supervivencia de días, más una o varias de las siguientes complicaciones refractarias al tratamiento habitual:

- Delirium agitado.
- Insuficiencia respiratoria irreversible con disnea de reposo.
- Estatus convulsivo.
- Estertores.
- Hemorragia intensa.
- Sufrimiento existencial.

13.2.2 Aspectos terapéuticos. Consideraciones generales: perfil clínico de respuesta al midazolam

Susceptible de resistencia a dosis habituales de midazolam.

Si presenta una o más de las siguientes características:

- Afectados por cáncer de cabeza y cuello.
- Cuando coexista con el motivo que determina la sedación una situación de dolor intenso.
- Consumo previo prolongado de benzodiazepinas.
- Consumo previo prolongado de alcohol u otros tóxicos recreativos.
- Delirium hiperactivo de difícil control con neurolépticos.
- Consumo reciente de dosis reiteradas de midazolam que hayan provocado taquifilaxia o tolerancia.
- Escasa o baja respuesta a dosis de midazolam administradas previamente.

Susceptible de adecuada respuesta a dosis habituales de midazolam.

Cuando no presenta ninguna de las características anteriores.

13.2.3 Aspectos terapéuticos: objetivos

Asegurar la ausencia de percepción de sufrimiento por parte del paciente, para lo cual, y según las condiciones clínicas de aquel, deberían alcanzarse los siguientes grados de sedación mantenida:

- Disnea de reposo o disnea asociada a cualquier otra complicación: nivel de sedación en la escala de agitación/sedación de Richmond de -5 (Anexo 13.2.5).
- En el resto de las situaciones: nivel de sedación en la escala de agitación/sedación de Richmond de -4 (Anexo 13.2.5).
- En los pacientes con demencia intensa, un grado de sedación de -2/-3 en la escala de agitación/sedación de Richmond es adecuado.

13.2.4 Procedimiento terapéutico (I): uso del midazolam

El midazolam es el fármaco de elección por su gran efecto hipnótico, rapidez del inicio de su acción, y su fácil utilización por vía subcutánea e intravenosa. La sedación farmacológica se instaurará con o sin el uso de dosis de inducción (con esta la sedación se consigue de forma rápida), según la situación de sufrimiento del paciente:

Dosis de inducción

Utilizar si se precisa conseguir una reducción del grado de consciencia en un tiempo corto (5-10 min).

- Midazolam 5-10 mg iv / 7,5-10 mg sc cada 10-20 min. Esta dosis también se utilizará como dosis extra si se precisa para mantener el grado de sedación deseado.

Dosis de inicio/mantenimiento

- Pacientes sin sospecha de resistencia al midazolam:
 - Sin reducción previa del grado de consciencia: midazolam 1,75 mg/h (aproximadamente equivalente a 45 mg/24 h).
 - Con algún grado de reducción previa del grado de consciencia, o de edad igual o mayor de 80 años: midazolam 1,25 mg/h (equivalente aproximadamente a 30 mg/24 h).
- Pacientes con sospecha de resistencia al midazolam: midazolam 2,5-3,25-3,75 mg/h (equivalente aproximadamente a 60-75-90 mg/24 h). En estos pacientes se recomienda establecer una perfusión de midazolam cuya dosificación pueda modificarse fácilmente hasta conseguir el grado de sedación deseado (Anexo 13.2.3).

Fijación de la dosis

- Incrementar la dosis de midazolam entre 0,75-1-1,25 mg/h (18-24-30 mg/24 h), cada hora o dos horas, según sea iv o sc respectivamente (véase el anexo para el cálculo de la perfusión).
- Se mantendrá el opioide previo que se prescribió para el control del dolor o la disnea, y se iniciará o mantendrá la administración de butil-bromuro de hioscina (u otro anticolinérgico) para la prevención y tratamiento de los estertores *pre mortem*.

13.2.5. Sedación paliativa no óptima con las dosis habituales de midazolam

- Antes de considerar que la sedación de un paciente es difícil con las dosis habituales con midazolam, han de descartarse problemas de absorción del fármaco (secundarias al uso de dosis altas en diluciones con otros fármacos, o a la administración sc de dosis altas).
- Considerar asociar fenotiacinas (véase más adelante), manteniendo o aumentando la dosis de midazolam si no se consigue una respuesta terapéutica óptima. Pueden utilizarse, entre otros, los siguientes criterios:
 - Con dosis de midazolam de ≤ 7 mg/h (equivalente a 170 mg/24 h) y presencia de episodios de grado ≤ -4 de la escala de Richmond (Anexo 13.2.6).
 - Con dosis de midazolam de ≤ 5 mg/h (equivalente a 120 mg /24 h) y presencia de episodios de grado ≤ -2 de la escala de Richmond (Anexo 13.2.6).
 - Con dosis de midazolam de $\leq 3,7$ mg/h equivalente a 90 mg /24 h) y presencia de episodios de grado ≤ -4 de la escala de Richmond + factores de riesgo para tolerancia al midazolam (Anexo 13.2.6).
- Si no se obtiene una respuesta óptima a los tratamientos previos, se ensayará asociar fenobarbital o sustituir el tratamiento por propofol.

Procedimiento terapéutico (II): alternativas al midazolam

Levomepromazina/clorpromazina

- Dosis de inducción: 75-100 mg.
- Dosis de mantenimiento: 75-300 mg /24 h.
- Pueden ser utilizadas en monoterapia o asociadas a midazolam para mejorar la eficacia terapéutica en las sedaciones no óptimas.

La *levomepromazina* se administra por vía subcutánea (hay que rotar la zona de punción tras cada administración, o cada 24 horas si se utiliza en perfusión sc continua) o intramuscular; la *clorpromazina* por vía intramuscular o intravenosa.

Fenobarbital

Se utiliza como 3ª línea asociado a midazolam y a neurolépticos, o como monoterapia en situaciones de falta de repuesta farmacológica satisfactoria a dichos fármacos. Su facilidad de uso hace de él una buena alternativa en el domicilio.

Dosis:

- Asociado a midazolam y/o neurolépticos: 100-200 mg/8 h iv/sc (debe utilizarse diluido por vía iv; véase descripción de su uso al final del protocolo).
- Como monoterapia a dosis de 600-2.500 mg/24 h, administrado en dosis reiteradas (bolos) o en perfusión iv o sc continua.

Propofol

Administrar por vía iv a una dosis inicial de 1 mg/kg/h, incrementando a 0,5 mg/kg/h cada 10 minutos según necesidad.

Se suele utilizar en monoterapia, aunque no existe contraindicación para asociarlo al midazolam.

ANEXO. 13.2.1. USO DE LOS FÁRMACOS EN LA SEDACIÓN PALIATIVA

Clorpromacina

Es un neuroléptico con gran efecto sedante. Las dosis inicial y de mantenimiento son similares a las de levomepromacina. No debe administrarse por vía subcutánea. Usar por vía im/iv.

Fenobarbital

Es un barbitúrico con gran efecto sedante y antiepiléptico. Es una alternativa al midazolam como fármaco de primera línea, o cuando no se consigue un efecto óptimo con aquel. La dosis de inducción de la sedación es de 200 mg y la de mantenimiento de 600-2.500 mg/24 h. Las dosis se incrementan en 300-600 mg/24 h según las condiciones clínicas. Puede administrarse en bolos iv/im/sc, o en perfusión iv/sc continua. Es irritante por vías iv y sc, por lo que se recomienda para su administración diluir 10 veces su propio volumen (p. ej., diluir la ampolla de 200 mg/mL en 10 mL).

Levomepromazina

Es un neuroléptico con gran efecto sedante. La dosis inicial para inducir una sedación es de 75–100 mg/24 h. La dosis máxima recomendada es la de 300 mg/24 h. Puede administrarse im o sc, y no se recomienda administrarla por vía iv (salvo que se disponga de una preparación farmacéutica específica para ello). Por vía sc puede administrarse en dosis reiteradas (cada 8-12 h), o en perfusión sc continua. Dado su efecto irritante, se recomienda rotar las zonas de punción, o cambiar la zona de administración de la perfusión continua cada 24 horas. La irritación sc secundaria puede atenuarse administrando 1 mg sc de dexametasona antes de la levomepromacina o asociándola a ésta en el infusor.

Midazolam

Es una benzodiacepina de acción rápida con gran actividad hipnótica-sedante. Se le considera fármaco de primera línea para realizar la sedación paliativa. La dosis inicial es de 30-45 mg/24 h (1,25–1,87 mg/h, respectivamente, según las características clínicas y la edad del paciente). La dosis máxima documentada en sedaciones paliativas de 1.200 mg/24 h, aunque las guías recomiendan una dosis máxima de 300 mg/día. Puede ser necesario disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal. Su principal efecto adverso es la depresión cardiorrespiratoria.

Propofol

Anestésico ultrarrápido, con un inicio de efecto a los 0,5 min y una duración de 3-10 min. En caso de efectos adversos, con la suspensión de la perfusión durante 3-5 min el paciente puede recuperarse rápidamente. La dosis inicial es de 1 mg/kg/h. Se ha de incrementar esta, según necesidad, 0,5 mg/kg/h cada 10 min hasta un máximo de 4 mg/kg/h. Debe administrarse por vía iv. Dadas las características del producto, el sistema de infusión, incluida la línea iv, debería cambiarse con frecuencia para evitar sobreinfecciones. Su principal efecto adverso es la parada cardiorrespiratoria. Está contraindicado en pacientes alérgicos al huevo y/o la soja. Las ampollas al 1% pueden usarse diluidas en suero glucosado al 5%; las ampollas al 2% deben utilizarse sin diluir.

ANEXO 13.2.2a. PROTOCOLO DE TOMA DECISIONES PARA LA SEDACIÓN PALIATIVA DE LA UNIDAD DE CUIDADOS PALIATIVOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE LA CANDELARIA, TENERIFE

FECHA:/...../20....

DATOS SOBRE CONSENSO ANTERIOR, CON PACIENTE/FAMILIA

Existencia de documento de voluntades anticipadas: () autorizando la sedación () rechazándola

Según informa la familia, expresión verbal de voluntades anticipadas:

() autorizando la sedación

() rechazándola

En entrevista previa con el profesional el paciente () acepta () rechaza la sedación paliativa

(Ver registro en historia clínica) fecha:/...../20....

La familia () acepta () rechaza la sedación paliativa, si procede, en entrevista previa con el profesional. No se ha consensado aún con el paciente

(Ver registro en historia clínica) fecha:/...../20....

ACTIVIDAD DE CONSENSO CON EL PACIENTE/FAMILIA PARA INSTAURAR LA SEDACIÓN PALIATIVA

La sedación paliativa se ha consensado con paciente y familia

El paciente no desea la sedación en el momento que se le propone, pero acepta ser sedado posteriormente si persiste el empeoramiento clínico y el no tiene capacidad, por delirium, para tomar nuevamente la decisión

El paciente no desea nunca la sedación paliativa, pero acepta sedaciones transitorias

El paciente no puede tomar la decisión por coma o delirium, pero la familia acepta la sedación paliativa

El paciente no puede tomar la decisión por coma o delirium, y la familia no desea /acepta la sedación paliativa, aunque sí sedaciones transitorias

El paciente acepta la sedación transitoria por situación urgente (disnea grave, agitación, hemorragia intensa), y no se ha podido consensuar la sedación paliativa con él, pero la familia la acepta

El paciente acepta la sedación transitoria por situación urgente, no se ha podido consensuar la sedación paliativa con él ni con la familia, y el paciente fallece durante la sedación transitoria

JUSTIFICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE SEDACIÓN

Insuficiencia respiratoria

Delirium

Hemorragia

Estertores

Sufrimiento espiritual

Disnea en reposo

Tiempo estimado de vida al decidir la sedación

Horas

Días

Fármaco/s seleccionado/s para realizar la sedación

() Midazolam () Levomepromacina () Clorpromacina () Fenobarbital () Propofol

Justificación de las dosis seleccionadas inicialmente

() Protocolo () Sospecha de resistencia: () Por uso previo de midazolam

..... () Antecedente de consumo de benzodicepinas y/o neurolépticos y/o ETOH

Firmas

ANEXO 13.2.2b. PROTOCOLO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ, MADRID

Evaluación clínica del paciente y toma de decisiones para la sedación paliativa

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Enfermedad avanzada irreversible.
- Muerte esperada en horas / días / pocas semanas.
- Confirmación de refractariedad de los síntomas:
 - No hay más intervenciones que puedan proporcionar alivio
 - La morbilidad prevista de la intervención no es tolerable para el paciente
 - Las intervenciones propuestas no proporcionarán alivio dentro de un marco de tiempo razonable
 - Se han descartado otros procedimientos que podrían ser sugeridos por otros especialistas para ayudar en el control del síntoma
- Señalar síntoma refractario principal:
 - Disnea de reposo
 - Delirium hiperactivo
 - Dolor
 - Ansiedad
 - Hemorragia
 - Otros
- Señalar síntoma refractario secundario, si lo hay:
 - Disnea de reposo
 - Delirium hiperactivo
 - Dolor
 - Ansiedad
 - Hemorragia
 - Otros

Toma de decisiones

- Decisión consensuada en el equipo terapéutico (debe ser aceptada, como mínimo, por dos miembros del equipo):
 - Médico
 - Enfermera
 - Psicólogo

- Paciente informado e implicado en la toma de decisiones:
 - Consentimiento anticipado explícito y apuntado en informe clínico, en planificación anticipada de cuidados (PAC) o en documento de instrucciones previas (IP)
 - Consentimiento actual en el proceso de evaluación del paciente

- Paciente no informado, que no puede o no quiere participar en la toma de decisiones, o situación de urgencia extrema:
 - Si el paciente es incapaz (deterioro cognitivo delirium y no hay documento de instrucciones previas o de planificación anticipada de decisiones que especifique la actitud respecto a la sedación paliativa en la historia clínica, el consentimiento se obtendrá de su representante o de las personas vinculadas a él por razones familiares, que decidirán en función de los valores o deseos del paciente **“juicio sustitutivo” si los dijo de manera explícita o implícita** y si éstos no se conocen, en lo que sería beneficioso para él, **“mejor interés”**.
 - Si hay delegación de decisiones o el paciente no desea ser informado, actuar como en el punto anterior
 - En caso de urgencia extrema (hemorragia masiva o crisis de pánico respiratorio), actuar como en el punto anterior
 - En el caso de que la familia no se vea con ánimos para otorgar el consentimiento, la responsabilidad sobre el bienestar del paciente es del equipo terapéutico y es necesario tomar decisiones

- Información a la familia:
 - Familia informada e implicada en la toma de decisiones (es aconsejable tener una reunión con todos los miembros de la familia implicados en el cuidado del paciente, si es posible)
 - En el momento de obtener el consentimiento con el paciente y familia sería ideal que estuvieran presentes dos miembros del equipo

Medidas que se debe considerar limitar / reducir / desprescribir

- Antibioterapia
- Medicación oral
- Corticoides
- Transfusiones
- Heparina de bajo peso molecular o anticoagulación oral
- Nutrición enteral/parenteral
- Control de glucemia/insulina
- Hidratación
- Aerosolterapia/oxígeno (gafas nasales / mascarilla / reservorio / alto flujo)
- VMNI y VMI
- Toma de constantes, excepto temperatura

Medidas que se debe considerar iniciar

- Anticolinérgicos: buscapina
- Valorar el sondaje vesical si hay agitación refractaria y sospecha de RAO
- Antitérmicos
- Cuidados de agonía

Medidas que se deben mantener

- Analgésicos opioides si ya los tenía (rotar de vía oral a iv/sc)
- Apoyo a la familia

Registro

Es un requisito dejar constancia del cumplimiento de los criterios anteriores en la historia clínica médica, de forma que sea posible reconstruir el proceso de toma de decisiones y el tratamiento utilizado.

El personal de enfermería dejará también constancia en sus comentarios del inicio de la sedación paliativa.

- Registrar el procedimiento en la historia clínica electrónica
- Informar a todos los turnos de enfermería
- Informar al oncólogo de guardia del inicio de la sedación paliativa
- No es necesario el consentimiento informado por escrito del paciente o familia

Selección de fármacos

Considerar cuál es el fármaco más indicado dados los antecedentes y la situación actual del paciente.

Los siguientes factores pueden indicar refractariedad de la sedación y hacer necesario el uso precoz de otros fármacos:

- Exposición a drogas, consumo de alcohol, tabaco
- Enfermedad o disfunción orgánica
- Trastorno por ansiedad previo / importante componente emocional / sedación por sufrimiento psicológico
- Dolor intenso coexistente, rotación previa de opioides, uso de ketamina y de otras técnicas intervencionistas
- Delirium hiperactivo con escasa respuesta al haloperidol
- Polifarmacia
- Consumo previo prolongado de benzodiacepinas, uso reciente de dosis reiteradas de midazolam o escasa respuesta a dosis de midazolam administradas previamente
- Edad (paciente joven)
- Necesidad de sedación rápida y/o profunda

ANEXO 13.2.3. DETERMINACIÓN DE LAS DOSIS DE MIDAZOLAM (EQUIVALENCIAS)

Realizar una dilución de 100 mg de midazolam en suero fisiológico hasta un volumen total de 50 mL. Ello da lugar a una dilución de 2 mg/mL de midazolam

Equivalencias relacionadas con una dilución de 2 mg/mL de midazolam

Incrementos de la dosis de midazolam (mg/h), según lo recomendado en el protocolo	Incrementos de la velocidad de perfusión (mL/h)	Dosis total diaria aumentada (mg/24 h)
0,75	0,4	18
1	0,5	24
1,25	0,6	30

Midazolam (mg/h)	Velocidad de perfusión (mL/h aproximados)	Dosis total de midazolam (mg/24 h aproximados)
0,75	0,4	18
1	0,5	24
1,25	0,6	30
1,75	0,9	42
2	1	48
2,5	1,25	60
2,75	1,3	66
3	1,5	72
3,25	1,6	78
3,50	1,75	84
3,75	1,8	90
4,25	2,1	102
4,50	2,2	108
4,75	2,3	114
5	2,5	120
5,25	2,6	126
5,5	2,75	132
5,75	2,8	138
6	3	144
6,25	3,1	150
6,50	3,2	156
6,75	3,3	162
7	3,5	168
7,25	3,6	173
7,5	3,7	178

ANEXO 13.2.4. TRATAMIENTO CON PROPOFOL (dosificación aproximada)

Preparar una jeringa de 50 mL con 1.000 mg de propofol (50 mL de propofol al 2%)

Dosificación según peso usando la dilución 20 mg/mL

Peso (kg)	mL/h	Incrementos cada 10-15 min si desciende el grado de sedación
50-60	3	1 mL/h
70-85	4	2 mL/h
>85	5	3 mL/h

ANEXO 13.2.5. DESCRIPCIÓN DEL GRADO DE SEDACIÓN SEGÚN DIFERENTES ESCALAS

Escala de Ramsay	Características clínicas	Escala de sedación de Richmond*
Nivel II	Despierto Tranquilo, orientado y colaborador	0
Nivel III	Somnoliento Despierta con estímulos verbales, con conexión con el profesional >10 segundos	-1
	Sedación ligera Despierta con estímulos verbales, pero no mantiene la respuesta, con conexión con el profesional <10 seg	-2
	Sedación moderada Abre los ojos, o movimientos corporales, con estímulos verbales, sin establecer contacto ocular	-3
Nivel IV	Respuesta rápida a la presión glabellar o estímulos dolorosos	
Nivel V	Sedación profunda Sin respuesta a estímulos verbales, responde con movimientos corporales y apertura momentánea de los ojos con la estimulación física Respuesta perezosa a la presión glabellar o a estímulos dolorosos	-4
Nivel VI	Sedación completa Sin respuesta a estímulos físicos y signos de relajación muscular Ausencia de respuesta	-5

*De la Escala de Agitación Sedación de Richmond.

Capítulo 13.3

TRATAMIENTO DE LOS ESTERTORES

Manuel Ramón Castillo Padrós

INTRODUCCIÓN	593
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	597
SITUACIONES CLÍNICAS	598
13.3.1 Conducta general	598
13.3.2 Paciente en fase agónica, situación de últimos días, sin estertores audibles	598
13.3.3 Paciente en fase agónica, situación de últimos días, con estertores audibles	598
ANEXOS	599

INTRODUCCIÓN

Concepto

Los estertores son ruidos respiratorios relacionados con la movilización de secreciones acumuladas en las vías aéreas.^{1,2} Su existencia es variable en las últimas horas o días de vida de los pacientes moribundos, con una frecuencia de entre el 23 y el 92% (media del 35% en pacientes oncológicos según la revisión sistemática de Lokker y colaboradores).³

Es un problema que es presenciado habitualmente por los familiares, quienes lo relatan según las series en más del 40% de los casos, y que lo perciben como motivo de ahogo o asfixia. Es una causa muy importante de preocupación para ellos, sobre todo si no han sido informados por parte de los profesionales sobre su trascendencia en el sufrimiento del paciente. Es frecuente que les haga recordar procesos previos similares vividos con anterioridad que generan angustia por pérdidas anteriores con un posible peor control de los síntomas.⁴

Pueden diferenciarse: a) estertores tipo I, que son las secreciones originadas en las vías aéreas superiores y en las glándulas salivales, acumuladas por la disminución del reflejo o capacidad de deglución y b) estertores tipo II o “pseudostertores”, que son secreciones de origen bronquial o secreciones patológicas pulmonares, como el edema por un fallo cardíaco o un derrame pleural.²

Factores de riesgo relacionados

Aun con la controversia que parte de la dificultad para establecer unos criterios de diagnóstico adecuados y cuantificados de su intensidad, los estertores podrían aparecer con especial intensidad en pacientes con hidratación parenteral superior a 1 litro diario, patología pulmonar, existencia de una traqueostomía, tumores del sistema nervioso central y enfermedades neurodegenerativas. No se puede establecer una relación clara con la existencia de ascitis, edemas periféricos o disfagia. Aun cuando hay estudios que indican un mayor riesgo de aparición de estertores en las mujeres, la evidencia de la relación de estos con el género o la edad es equívoca.^{5,6} En un estudio retrospectivo centrado en la identificación de factores de riesgo que predicen el desarrollo de estertores se describe su relación con la necesidad de dosis mayores de midazolam y opioides, la duración prolongada de la fase de agonía y el empleo o no de fármacos anticolinérgicos de forma temprana.⁷

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es evitar la aparición de los estertores, y si estos ya están presentes, disminuir su intensidad. Se dirigirá además a reducir el impacto negativo que puedan generar en los familiares que los perciben. Es esencial informar a éstos de las causas de los estertores, de la capacidad de generar sufrimiento en el paciente y de las diferentes medidas iniciadas para intentar aminorar su intensidad y mejorar en lo posible el confort de su ser querido.^{1,2,4,6}

Las medidas no farmacológicas habituales se dirigen a la limpieza y cuidado de la cavidad oral y a posicionar al paciente de forma que se perciba una menor intensidad de los estertores (habitualmente en decúbito lateral y/o con la cabecera de la cama incorporada). Es controvertida la práctica de aspirar la cavidad oral y nasofaríngea dada la percepción de su escasa efectividad, por cuanto habitualmente las secreciones vuelven a aparecer en un corto lapso de tiempo, o porque no se puede alcanzar con la sonda su ubicación. Existe además el riesgo de que se produzcan eventos adversos con la aspiración, y en un estudio en pacientes al final de la vida se describe que hasta en un 31% de los casos se habían producido tales eventos, con deterioro de la función respiratoria, sangrado, vómitos y signos de dolor durante el procedimiento.⁸

El empleo de fármacos anticolinérgicos para el tratamiento de los estertores se describe como ejemplo de la evidencia limitada que sustenta diferentes tratamientos en cuidados paliativos.^{9,10}

Así, frente a diversas revisiones sistemáticas que concluyen que no hay evidencia del beneficio de ninguna intervención farmacológica, Visser y colaboradores describen cómo estos tratamientos se emplean de forma habitual en cuidados paliativos de forma global.¹⁰ En estudios de investigación cualitativa el personal de cuidados paliativos describe el impacto negativo del sonido de las excesivas secreciones respiratorias, y se sienten presionados a administrar o prescribir medicamentos anticolinérgicos debido a un sentimiento general de que es necesario "hacer algo", aunque existan dudas sobre su eficacia.¹⁰

La revisión sistemática publicada en 2018 por Kolb y colaboradores, dirigida a obtener una descripción general sobre el tratamiento de los estertores y los posibles factores de riesgo asociados a su desarrollo, concluyó que había muy pocos estudios de calidad, y que además eran muy heterogéneos, por lo que existían grandes limitaciones a la hora de extraer conclusiones para la práctica.⁶ Los diversos estudios publicados describen un beneficio a corto plazo de los tratamientos farmacológicos de entre el 27 y el 86,4%, un beneficio a largo plazo de entre el 33 y el 76% y ningún efecto entre el 22 y el 58%.⁶ En los ensayos en los que se compararon fármacos con placebo o diferentes fármacos entre sí, o bien no muestran diferencias significativas en cuanto a eficacia o los resultados son contradictorios. Los autores defienden que esto podría justificarse por la carencia de un sistema establecido para medir los resultados de manera objetiva. Así pues, no se constató que ningún régimen farmacológico fuera consistentemente

superior a otro ni mejor que placebo una vez los estertores se han establecido, y proponían explorar el posible beneficio con su empleo profiláctico.^{6,10-12} Siguiendo esta recomendación, Mercadante y colaboradores publicaron en 2018 un estudio con pacientes en sedación paliativa y describieron que el butilbromuro de hioscina, administrado de forma profiláctica, fue útil en más de un 60% de los pacientes frente a menos de un 10% en aquellos en los que este tratamiento se iniciaba una vez que se objetivaba el inicio de los estertores.¹³ Apoyando estos hallazgos, en un reciente ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en 6 centros de los Países Bajos con 162 pacientes en fase agónica, la administración subcutánea de butilbromuro de hioscina, 20 mg cuatro veces al día, redujo significativamente la intensidad de los estertores.¹⁴

A partir de lo recogido en la literatura parece indicado recomendar el inicio del tratamiento en fases iniciales de la agonía, aun cuando los estertores no sean detectables; en cambio es más dudoso su efecto una vez estos ya se han establecido.^{6,10-14} Su uso podría pautarse en dosis repetidas o en forma de perfusión continua. Los fármacos empleados en nuestro país son el butilbromuro de hioscina o bromhidrato de escopolamina.^{15,16} Esta última, al atravesar la barrera hematoencefálica, puede producir confusión y alteración del estado de vigilia, por lo que habitualmente se reserva para pacientes en sedación paliativa. Como efectos secundarios periféricos compartidos, el empleo de estos fármacos puede producir alteraciones del ritmo cardíaco y retención urinaria.^{15,16} Las dosis propuestas en este protocolo son superiores a las reflejadas en la literatura, de manera que esta recomendación se realiza a partir de los datos disponibles sobre eficacia y duración del efecto de las dosis únicas.

Referencias bibliográficas

1. Twycross R, Wilcock A. Palliative Care Formulary, 3ª ed. Nottingham LTD 2007.
2. Bruera E, Higginson IJ, Von Gunten CF, Morita T. Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care. 3ª ed. CRC Press, 2021; 433-440.
3. Lokker M, et al. Hydration and symptoms in the last days of life. *BMJ Support Palliat Care*. 2021;11:335-343.
4. Shimizu Y, et al. Care Strategy for Death Rattle in Terminally Ill Cancer Patients and Their Family Members: Recommendations from a Cross-Sectional Nationwide Survey of Bereaved Family Members. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48:2-12.
5. Likar R, Michenthaler MC, Traar R, Molnar M, Neuwersch S. Clinical factors influencing death rattle breathing in palliative care cancer patients: Non-interventional study. *Z Gerontol Geriatr*. 2017;50:332-338.
6. Kolb H, Snowden A, Stevens E. Systematic review and narrative summary: Treatments for and risk factors associated with respiratory tract secretions (death rattle) in the dying adult. *J Adv Nurs*. 2018;74:1446-1462.
7. Kolb H, Snowden A, Stevens E, Atherton I. A retrospective medical records review of risk factors for the development of respiratory tract secretions (death rattle) in the dying patient. *J Adv Nurs*. 2018;74:1639-1648.

8. Watanabe H, Taniguchi A, Yamamoto C, Odagiri T, Asai Y. Adverse Events Caused by Aspiration Implemented for Death Rattle in Patients in the Terminal Stage of Cancer: A Retrospective Observational Study. *J Pain Symptom Manage.* 2018; 56:e6-e8.
9. Matsunuma R, et al. Palliative care physicians' perspectives of management for terminally ill cancer patients with death rattle: a nationwide survey. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50:830-833.
10. Watts T, Willis D, Noble S, Johnston B. Death rattle: reassuring harbinger of imminent death or a perfect example of inadequacies in evidence-based practice. *Curr Opin Support Palliat Care* 2019;13:380-383.
11. Visser C, Hadley G, Wee B. Reality of evidence-based practice in palliative care. *Cancer Biol Med.* 2015;12:193-200.
12. Jansen K, Haugen DF, Pont L, Ruths S. Safety and Effectiveness of Palliative Drug Treatment in the Last Days of Life-A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55:508-521.
13. Mercadante S, et al. Hyoscine Butylbromide for the Management of Death Rattle: Sooner Rather Than Later. *J Pain Symptom Manage.* 2018;56:902-907.
14. Van Esch HJ, et al. Effect of Prophylactic Subcutaneous Scopolamine Butylbromide on Death Rattle in Patients at the End of Life: The SILENCE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 5;326:1268-1276.
15. Butilbromuro de hioscina -Escopolamina. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/18220/FichaTecnica_18220.html
16. Hidrobromuro de Escopolamina. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64566/FT_64566.pdf

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Paciente en fase agónica

En todos los casos

- Informar adecuadamente a la familia
- Incorporar la cabecera de la cama
- Cuidados de la cavidad oral
- Valorar aspiración en caso de secreciones muy abundantes en vía aérea superior y con paciente bajo sedación

Sin estertores

- Con indicación de sedación mantenida:
 - Perfusión continua de hidrobromuro de escopolamina 1,5 mg/24 h iv/sc
 - Valorar incremento de dosis (2,5 mg/24 h) si hay factores de riesgo.
- Sin indicación de sedación mantenida:
 - Perfusión continua de butilbromuro de hioscina 120 mg/24 h iv/sc
 - Valorar incremento de dosis (240 mg/24 h) si hay factores riesgo.

Con estertores

- Con indicación de sedación mantenida:
 - Perfusión continua de hidromuro de escopolamina 2,5 mg/24 h iv/sc
- Sin indicación de sedación mantenida:
 - Perfusión continua de butilbromuro de hioscina 240 mg/24 h iv/sc

El uso de la escopolamina o hioscina en los pacientes sedados es indistinto, dependerá de su disponibilidad

SITUACIONES CLÍNICAS

13.3.1 Conducta general

- En todos los casos se recomienda informar a los acompañantes del paciente de forma específica para intentar resolver las dudas y el impacto negativo que pueda generar.
- Se recomienda implementar las medidas no farmacológicas como la limpieza y cuidado de la boca, así como los cambios de posición del paciente, buscando aquella en la que los estertores sean menos audibles o se favorezca su drenaje.
- No se recomienda la aspiración de secreciones de forma general, salvo que estas se encuentren en la vía aérea superior y el paciente esté bajo sedación paliativa.

13.3.2 Paciente en fase agónica, situación de últimos días, sin estertores audibles

- Con criterios para iniciar una sedación paliativa mantenida:
 - Iniciar perfusión sc/iv de hidrobromuro de escopolamina 1,5 mg/24 h como profilaxis de los estertores. Si aparecieran estos, incrementar la dosis a 2,5 mg/24 h. El butilbromuro de hioscina es una alternativa, en la dosis descritas más abajo.
 - En el caso de tratarse de pacientes con riesgo de presentar mayor volumen de secreciones iniciar directamente el tratamiento con 2,5 mg/24 h.
- Sin criterios para iniciar una sedación paliativa mantenida:
 - Iniciar perfusión sc/iv de butilbromuro de hioscina, 120 mg/24 h. Incrementar a 240 mg/24 h) según necesidades.
 - En caso de que se trate de pacientes en el grupo que presenta mayor volumen de secreciones, iniciar directamente el tratamiento con 240 mg/24 h.

13.3.3 Paciente en fase agónica, situación de últimos días, con estertores audibles

- Con criterios para iniciar una sedación paliativa mantenida: Administrar un bolo de 0,5 mg de hidrobromuro de escopolamina sc/iv e iniciar perfusión sc/iv de hidrobromuro de hioscina, 2,5 mg/24 h. El butilbromuro de hioscina, en la dosis descritas en el siguiente párrafo, es una alternativa.
- Sin criterios para iniciar una sedación paliativa mantenida: administrar un bolo de 20 mg de butilbromuro de hioscina iv/sc, e iniciar perfusión sc/iv de butilbromuro de hioscina, 240 mg/día.

ANEXO. FÁRMACOS ANTISECRETORES

Butilbromuro de hioscina

Es un alcaloide semisintético de la belladona, compuestos de amonio cuaternario. Debido a su estructura no pasa al sistema nervioso central y en consecuencia no se presentan efectos secundarios anticolinérgicos a este nivel. Ejerce una acción espasmolítica sobre el músculo liso de los tractos gastrointestinal, biliar y genitourinario. Puede aparecer después de administrar 20 mg sc/iv en dosis única. La principal vía metabólica es la rotura hidrolítica de las uniones tipo éster. La vida media es de aproximadamente 5 horas. Su eliminación es renal (40-60%) y fecal (28-37%). Dosis altas, de 300 mg/d, se han empleado en la literatura únicamente en el tratamiento de la obstrucción intestinal maligna irreversible. En nuestra práctica habitual hemos alcanzado con frecuencia los 240 mg/24 h sin observar efectos secundarios intensos y trascendentes y sí mejoría en el control de los estertores con respecto a dosis inferiores.

Hidrobromuro de escopolamina

Es un alcaloide derivado de la belladona formado por la unión del ácido trópico y una amina terciaria, la escopina. Está indicado como premedicación en la anestesia para reducir la salivación excesiva y las secreciones del tracto respiratorio. Atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que puede causar alteraciones de la visión, confusión, sedación y de forma paradójica en algunos pacientes alucinaciones y agitación psicomotriz. A nivel periférico puede provocar también retención aguda de orina y taquicardia. Se metaboliza casi por completo en el hígado, principalmente por conjugación. La escopolamina y sus metabolitos se eliminan por vía renal. La semivida de eliminación es de alrededor de 8 horas. La duración de su efecto en dosis única es de 2 horas, aunque esta se prolonga después de inyecciones repetidas (hasta 9 horas). Las dosis máximas recomendadas oscilan entre 2 y 2,5 mg/24 h.

14

**ASPECTOS
FARMACOLÓGICOS/
TERAPÉUTICOS
GENERALES**

Capítulo 14.1

USO DE OPIOIDES EN INSUFICIENCIA RENAL

Aurora Asensio Fraile, Miguel Ángel Benítez-Rosario

INTRODUCCIÓN	605
SITUACIONES CLÍNICAS	607
14.1.1 Insuficiencia renal aguda (IRA) reversible con tratamiento corrector	607
14.1.2 Insuficiencia renal irreversible, filtrado glomerular ≤ 30 mL/min	607
14.1.3 Insuficiencia renal crónica	608

INTRODUCCIÓN

Introducción

Los pacientes que están en tratamiento con opioides que se eliminan por vía renal, o sus metabolitos, presentan un elevado riesgo de desarrollar efectos secundarios si están afectados por una insuficiencia renal. La toxicidad puede expresarse como distintos grados de sobredosificación o intoxicación, como náuseas o vómitos, o como neurotoxicidad con somnolencia, mioclonías y/o delirium.

En relación a su seguridad en situaciones de insuficiencia renal (determinada por el riesgo de aparición de efectos secundarios y la necesidad de evitar su uso o reducir la dosis), los opiáceos pueden clasificarse en:¹⁻⁸

- Muy seguros. No precisan reducción de dosis: alfentanilo.
- Seguros. No precisan reducción de dosis excepto en situación de fallo renal (filtrado glomerular inferior a 15 mL/min): fentanilo, metadona, buprenorfina.
- Intermedios. Precisan reducción de dosis en insuficiencia renal moderada-grave (datos controvertidos sobre su seguridad): hidromorfona, oxycodona, tapentadol (no existen datos de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda no usarlo).
- Potencialmente tóxicos. Deberían ser evitados por el riesgo de que provoquen toxicidad opioide: tramadol, morfina, codeína.

La disponibilidad de un arsenal opioide amplio facilita su uso sencillo, utilizando los categorizados como “seguros” en situaciones de sospecha de riesgo de toxicidad por la existencia de insuficiencia renal de diferente intensidad.

Referencias bibliográficas

1. Owsiany MT, Hawley CE, Triantafylidis LK, Paik JM. Opioid Management in Older Adults with Chronic Kidney Disease: A Review. *Am J Med.* 2019;132(12):1386-1393.
2. Ruchi R, Bozorgmehri S, Ozrazgat-Baslanti T, Segal MS, Shukla AM, Mohandas R, Kumar S. Opioid Safety and Concomitant Benzodiazepine Use in End-Stage Renal Disease Patients. *Pain Res Manag.* 2019;2019:3865924. doi: 10.1155/2019/3865924.
3. Dolati S, Tarighat F, Pashazadeh F, Shahsavarinia K, Gholipouri S, Soleimanpour H. The Role of Opioids in Pain Management in Elderly Patients with Chronic Kidney Disease: A Review Article. *Anesth Pain Med.* 2020;10(5):e105754.
4. Davison SN. Clinical Pharmacology Considerations in Pain Management in Patients with Advanced Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(6):917-931.

5. Roy PJ, Weltman M, Dember LM, Liebschutz J, Jhamb M; HOPE Consortium. Pain management in patients with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2020;29(6):671-680.
6. Coluzzi F, Caputi FF, Billeci D, Pastore AL, Candeletti S, Rocco M, Romualdi P. Safe Use of Opioids in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis Patients: Tips and Tricks for Non-Pain Specialists. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:821-837.
7. Metzger M, Abdel-Rahman EM, Boykin H, Song MK. A Narrative Review of Management Strategies for Common Symptoms in Advanced CKD. *Kidney Int Rep.* 2021;6(4):894-904.
8. Lu E, Schell JO, Koncicki HM. Opioid Management in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(5):786-795.

SITUACIONES CLÍNICAS

14.1.1 Insuficiencia renal aguda (IRA) reversible con tratamiento corrector

14.1.1a. IRA con filtrado glomerular ≥ 15 mL/min

- Reducir en un 30-50% la dosis de los opiáceos potencialmente tóxicos hasta 24 horas después de la corrección de la insuficiencia renal. Ajustar la dosis según la situación clínica. Utilizar dosis de rescate equivalentes a 1/10 de la dosis total diaria.
- Mantener la misma dosis de hidromorfona, metadona, fentanilo y buprenorfina.
- Si existen síntomas no controlados (dolor y disnea) o signos de toxicidad opiácea, sustituir el opiáceo previo por fentanilo parenteral. Una vez corregida la IRA considerar reutilizar los opiáceos previos o el fentanilo transdérmico. En los pacientes que presentaron toxicidad opiácea mantener el fentanilo o considerar la sustitución por metadona.

14.1.1b. IRA con filtrado glomerular ≤ 15 mL/min

- Sustituir los opiáceos potencialmente tóxicos por fentanilo o buprenorfina. Reducir un 50% la dosis resultante tras aplicar la relación de conversión de dosis entre opioides.
- Mantener el tratamiento previo si era con fentanilo, buprenorfina o metadona, realizando una reducción del 30% (persistencia del dolor) al 50% (ausencia de dolor) de la dosis.

14.1.2 Insuficiencia renal irreversible, filtrado glomerular ≤ 30 mL/min

14.1.2a. Paciente con supervivencia estimada ≥ 3 días

- Sustituir todo el tratamiento opiáceo por fentanilo. Realizar el cambio de opioide reduciendo un 30% la dosis de fentanilo resultante de la aplicación de las dosis de conversión entre opioides.
- Mantener el tratamiento previo si era con fentanilo, buprenorfina, o metadona. Si aparecen signos de toxicidad, reducir la dosis en un 30-50%.

14.1.2b. *Paciente con supervivencia estimada ≤ 3 días*

- No precisa cambio de opioides, especialmente en ausencia de mio-clonías o si el paciente es candidato a sedación paliativa.

14.1.3 Insuficiencia renal grave crónica

14.1.3a. *En tratamiento con diálisis*

- Sustituir tramadol, oxicodona, morfina, buprenorfina e hidromorfona por fentanilo o metadona.
 - Ajuste de la dosis según el control del dolor tras las sesiones de diálisis

14.1.3b. *Sin tratamiento sustitutivo (en fase terminal)*

- Sustituir morfina, oxicodona, hidromorfona, tramadol por fentanilo, buprenorfina o metadona.
- Mantener el tratamiento previo si era con fentanilo, buprenorfina, o metadona. Ajustar la dosis según la eficacia y los efectos secundarios.

SOBREDOSIFICACIÓN / INTOXICACIÓN POR OPIÁCEOS

Aurora Asensio Fraile, Miguel Ángel Benítez-Rosario

INTRODUCCIÓN	611
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	612
SITUACIONES CLÍNICAS	613
14.2.1 Paciente en el que se ha producido una sobredosificación de opioides sin descenso del estado de vigilia o con somnolencia leve (equivalentes a niveles 0/-1 de la escala de agitación y sedación de Richmond), sin disminución de la frecuencia respiratoria	613
14.2.2 Paciente con intoxicación por opioides que presenta disminución del estado de vigilia equivalente a -2/-3 en la escala de Richmond (somnoliento que responde de forma transitoria e inespecífica a estímulos verbales), y frecuencia respiratoria superior a 10 respiraciones por minuto	614
14.2.3 Paciente con intoxicación por opioides que presenta disminución del estado de vigilia equivalente a -4/-5 de la escala de Richmond y con una frecuencia respiratoria inferior a 10 respiraciones por minuto	618
14.2.4. Reversión con naloxona de la depresión respiratoria aguda (descenso del estado de vigilia y frecuencia respiratoria inferior a 10 respiraciones por minuto) provocada por intoxicación opioide	615
14.2.5 Tratamiento de mantenimiento con naloxona para evitar recurrencias de la depresión respiratoria (descenso del estado de vigilia y frecuencia respiratoria inferior a 10 respiraciones por minuto) provocada por intoxicación opioide	616
ANEXOS	617

Capítulo 14.2

INTRODUCCIÓN

Concepto

La intoxicación o sobredosificación opiode viene definida por la tríada depresión del sistema nervioso central, miosis y depresión respiratoria. En cuidados paliativos esta complicación es poco frecuente y suele deberse a errores en la prescripción o administración de la medicación, a un incremento rápido de las dosis para el control del dolor, al desarrollo de insuficiencia renal en pacientes tratados con opioides de eliminación renal, a las interacciones farmacológicas que potencien el efecto del opiáceo y a la rotación de opiáceos, especialmente a metadona.

Diagnóstico

Su repercusión clínica varía desde una ligera somnolencia a intensa, llegando a un estado de coma, con descenso progresivo de la frecuencia respiratoria hasta la apnea y parada cardiorrespiratoria.^{1,2} En cuidados paliativos lo más frecuente es la intoxicación leve, caracterizada por diferentes grados de somnolencia. Con fines prácticos, diferenciaremos intoxicaciones con alteración de la frecuencia respiratoria o sin ella, pues es ésta la que determina la necesidad de usar naloxona.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de la intoxicación opiácea es restablecer la función respiratoria sin provocar una exacerbación del dolor o un síndrome de abstinencia. Por tanto, la naloxona solo se utilizará en pacientes con frecuencia respiratoria inferior a 10 respiraciones por minuto y a dosis bajas.¹⁻³ Posteriormente, se ajustará su dosis hasta el restablecimiento de la función respiratoria. El estado de vigilia no es un dato útil para evaluar la intensidad de la intoxicación opiode ni de la necesidad de tratamiento con naloxona.

El tratamiento con naloxona debe realizarse bajo una estrecha supervisión clínica. Sus riesgos son el edema de pulmón no cardiogénico, la exacerbación del dolor y el síndrome de abstinencia (náuseas, vómitos, dolor abdominal, trastornos del comportamiento o agitación acusada).^{2,3}

Referencias bibliográficas

1. Schiller EY, Goyal A, Mechanic OJ. Opioid Overdose. 2021 Sep 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29262202
2. Stolbach A, Hoffman RS. Acute opioid intoxication in adults. UptoDate, 2021
3. Benítez-Rosario MA, González-Guillermo T. Tratamientos protocolizados en Cuidados Paliativos. Madrid, YOU & US, S.A., 2010, pp 417-423.

GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES

Situación clínica	Aspectos diagnósticos	Aspectos terapéuticos
Sospecha de sobredosificación opioide	<ul style="list-style-type: none"> ● Evaluar: estado de vigilia, frecuencia respiratoria (FR) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Selección del uso de naloxona según la repercusión del cuadro en la frecuencia respiratoria
Sobredosificación de opioides sin descenso o descenso leve del estado de vigilia sin alteración de la frecuencia respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> ● Toma de opioides ● RASS 0/-1 ● FR > 10 rpm 	<ul style="list-style-type: none"> ● No usar naloxona ● Monitorizar ● Ajustar dosis de opioide según presentación
Sobredosificación de opioides con descenso leve-moderado del estado de vigilia sin alteración de la frecuencia respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> ● Toma de opioide ● RASS -2/-3 ● FR > 10 rpm 	<ul style="list-style-type: none"> ● No usar naloxona ● Monitorizar ● Ajustar dosis de opioide según presentación
Sobredosificación de opioides con descenso intenso del estado de vigilia y alteración de la frecuencia respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> ● Toma de opioide ● RASS -4 /-5 ● FR < 10 rpm 	<ul style="list-style-type: none"> ● Suspensión del opioide ● Oxígeno a 5 L en gafas ● Uso de naloxona, seleccionar dosis según FR ● Restablecer opioide

FR: frecuencia respiratoria, **RASS:** escala de agitación/sedación de Richmond (*Richmond Agitation Sedation Scale*).

SITUACIONES CLÍNICAS

14.2.1 Paciente en el que se ha producido una sobredosificación de opioides sin descenso del estado de vigilia o con somnolencia leve (equivalentes a niveles 0/-1 de la escala de agitación y sedación de Richmond), sin disminución de la frecuencia respiratoria

No es necesario el uso inicial de naloxona. Monitorizar para detectar alteraciones de la frecuencia respiratoria.

El tratamiento opioide de base se restablecerá según sus características:

- Opiode de liberación sostenida (acción prolongada). Reducir la nueva dosis en un 25-50% según la situación clínica del paciente, administrada en el horario que le corresponda. Continuar posteriormente con el tratamiento previo, o reajustar las dosis según la causa de la sobredosificación.
- Tratamiento previo con metadona. Reducir la nueva dosis en un 25-50-75% según la situación clínica, y retrasar su administración 12 horas. Usar dosis de rescate de opioides de acción corta para controlar el dolor si fuera necesario (elegir entre: morfina a 1/10 de la dosis diaria equivalente de morfina; o fentanilo de liberación rápida a la dosis previa o ajustando la dosis). Continuar a las 24 horas con el tratamiento opioide previo, o reajustar las dosis, según la causa de la sobredosificación.
- Opiode con presentación transdérmica. Retirar el parche y colocar uno nuevo a las 4-6 horas de retirado el previo, con una dosis equivalente al 50-75% de la dosis previa. Reajustar las dosis posteriormente según la situación clínica y la causa de la sobredosificación.
- Opiode de acción corta. Pautar una dosis de entre el 75-100% de la dosis inicial 4-6 horas después de la última dosis. Continuar a las 24 horas con el tratamiento previo, o reajustar las dosis según la causa de la sobredosificación.
- Opioides por vía parenteral. Seleccionar según la situación clínica y la causa de la sobredosificación entre:
 - Descender la perfusión en un 30-50%.
 - Interrumpir la perfusión durante 2-4 horas e iniciar una nueva dosis equivalente al 50-75% de la inicial. Continuar a las 24 horas con el tratamiento previo, o reajustar las dosis según la causa de la sobredosificación.

14.2.2 Paciente con intoxicación por opioides que presenta disminución del estado de vigilia equivalente a -2/-3 en la escala de Richmond (somnoliento que responde de forma transitoria e inespecifica a estímulos verbales), y frecuencia respiratoria superior a 10 respiraciones por minuto

No se considera el uso de naloxona. Es necesaria una monitorización horaria de la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno y el estado de vigilia para detectar progresión de la afectación respiratoria.

El tratamiento opioide de base se restablecerá según sus características:

- Opiode oral de liberación sostenida (acción prolongada). Reducir la nueva dosis un 50% y administrarla en el horario que le corresponda. Continuar a las 24 horas con el tratamiento previo, o reajustar las dosis según la causa de la sobredosificación. Si se da una situación de dolor no controlado, plantearse reiniciar el tratamiento por vía parenteral a dosis equivalentes al 50% de la dosis previa y ajustar según el dolor.
- Tratamiento previo con metadona. Considerar:
 - Pacientes sin insuficiencia renal. Elegir entre:
 - Rotar a morfina por vía sc y/o iv (utilizar el 50% de la dosis equivalente de morfina, según una relación metadona : morfina de 1:5), y comenzar entre 8 y 12 horas después de la supresión de la metadona. ajustar la nueva dosis disminuyendo o aumentando el 30% según el grado de intoxicación y de control del dolor a partir de los 60 minutos de haberse restablecido el tratamiento opioide. Usar dosis de rescate de opioide por vía parenteral para controlar el dolor si se precisa (1/10 de la dosis inicial).
 - Suspender la metadona y reiniciarla 12 horas después a una dosis del 50-75% de la inicial. Usar dosis de rescate de opioide de acción corta para controlar el dolor si se precisa (seleccionar entre 1/10 de la dosis diaria equivalente de morfina; fentanilo de liberación rápida según dosis previa o ajustando la dosis; fentanilo por vía parenteral en dosis equivalentes a las establecidas para la morfina).
 - Pacientes con insuficiencia renal.
 - Suspender la metadona y reiniciarla 12 horas después a una dosis de un 50-75% de la inicial. Usar dosis de rescate de opioide de acción corta para controlar el dolor si se precisa (seleccionar entre fentanilo de liberación rápida según dosis previa o 1/10 de la dosis diaria equivalente de fentanilo parenteral). Reajustar las dosis a las 24 horas según la causa de la sobredosificación/intoxicación.
- Opiode transdérmico. Se retirará el parche y se rotará a fentanilo o a morfina por vía subcutánea, a unas dosis equivalentes al 50% de las dosis previas, comenzando a las 6-8 horas tras la retirada del parche.

Ajustar la nueva dosis disminuyendo o aumentando un 30% según el grado de intoxicación y de control del dolor a partir de los 60 minutos de haberse restablecido el tratamiento opioide. Usar dosis de rescate de opioide por vía parenteral para controlar el dolor si se precisa (1/10 de la dosis inicial). Considerar la reintroducción de la formulación transdérmica cuando la situación clínica sea estable.

- Opiode de acción corta. Se pautará un 50-75% de la dosis inicial entre 6 y 8 horas después de la suspensión. Reajustar las dosis a las 24 horas según la causa de la sobredosificación/intoxicación.
- Perfusión parenteral de opioide. Se suspenderá y se restablecerá 4-6 horas después un 50-75% de la dosis inicial. Ajustar la nueva dosis disminuyendo o aumentando un 30% según el grado de intoxicación y de control del dolor a partir de los 60 minutos de haberse restablecido el tratamiento opioide. Usar dosis de rescate de opioide por vía parenteral para controlar el dolor si se precisa (1/10 de la dosis inicial).

14.2.3 Paciente con intoxicación por opioides que presenta disminución del estado de vigilia equivalente a -4/-5 de la escala de Richmond y con una frecuencia respiratoria inferior a 10 respiraciones por minuto

Administrar O₂ a través de gafas nasales a razón de 5 L/min, suspender la administración del opioide e iniciar tratamiento con naloxona (véase 14.2.4).

Una vez que la situación clínica esté resuelta (frecuencia respiratoria igual o superior a 10 de forma mantenida durante al menos 2 horas), restablecer el tratamiento opioide según lo descrito en la situación clínica anterior. En los pacientes sometidos a tratamiento continuado con naloxona, ajustar nuevamente las dosis del analgésico a partir de su suspensión. Usar opioides de acción corta (morfina o fentanilo por vía parenteral) como analgésico de rescate.

14.2.4. Reversión con naloxona de la depresión respiratoria aguda (descenso del estado de vigilia y frecuencia respiratoria inferior a 10 respiraciones por minuto) provocada por intoxicación opioide

Selección de la dosis según la situación clínica:

- Frecuencia respiratoria inferior a 4 respiraciones por minuto o apnea.

- Naloxona 0,1 mg sc/iv cada 3-5 minutos hasta que la frecuencia respiratoria sea superior a 10 rpm.
- Para ello, considerar que 3 mL de la dilución de un vial de naloxona (0,4 mg/mL) con 9 mL de suero salino equivale a 0,12 mg de naloxona (prácticamente la dosis que se ha de utilizar).

- Frecuencia respiratoria de 4-6 respiraciones por minuto.
 - Naloxona 40 µg sc/iv cada 5-10 minutos hasta que la frecuencia respiratoria sea superior a 10 respiraciones por minuto.
 - Para ello, considerar que 1 mL de la dilución de un vial de naloxona (0,4 mg/mL) con 9 mL de suero salino equivale a 40 µg de naloxona.

- Frecuencia respiratoria de 7-10 respiraciones por minuto.
 - Naloxona 20 µg por minuto sc/iv cada 5-10 minutos hasta que la frecuencia respiratoria sea superior a 10.
 - Para ello, considerar que 0,5 mL de la dilución de un vial de naloxona (0,4 mg/mL) con 9 mL de suero salino equivale a 20 µg de naloxona.

14.2.5 Tratamiento de mantenimiento con naloxona para evitar recurrencias de la depresión respiratoria (descenso del estado de vigilia y frecuencia respiratoria inferior a 10 respiraciones por minuto) provocada por intoxicación opioide

Iniciar tras la resolución de la situación aguda, o si reaparecen signos de intoxicación:

- Si tratamiento con opioides por vía transdérmica:
 - Naloxona sc/iv: 200-400 µg/h, durante 3-6 horas, según la respuesta clínica y el control del dolor.
- Si tratamiento previo con metadona:
 - Naloxona sc/iv: 200-400 µg/h, durante 8-24 horas, según la respuesta clínica y el control del dolor.

ANEXO. NOTAS FARMACOLÓGICAS

Naloxona

Antagonista opiáceo puro. Puede administrarse en bolo intravenoso, en perfusión continua intravenosa, por vía im o por vía sc.

- Efectos secundarios:
 - Frecuentes: desvanecimiento, dolor de cabeza, taquicardia, hipotensión, hipertensión. Síndrome de abstinencia cuando se administra a pacientes en tratamiento con opioides
 - Poco frecuentes: temblores, sudoración, arritmias, bradicardia.
 - Raros: convulsiones, fibrilación, edema pulmonar, parada cardiorrespiratoria.

Una ampolla de 1 mL contiene 0,4 mg de naloxona.

Capítulo 14.3

FÁRMACOS DE USO COMÚN EN CUIDADOS PALIATIVOS EN INSUFICIENCIA RENAL E INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Belén Ascanio León

INTRODUCCIÓN	621
GUÍA PARA LA TOMA DE DECISIONES	624
SITUACIONES CLÍNICAS	627
14.3.1 Paciente que presenta fallo renal (FG <15 mL/min)	627
14.3.2 Paciente con insuficiencia renal grave (FG entre 15 y 29 mL/min)	630
14.3.3 Pacientes con insuficiencia renal moderada (FG 30-59 mL/min)	633
14.3.4 Pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl 60-89 mL/min)	634
ANEXOS	635

INTRODUCCIÓN

Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica se define como la disminución de la función renal (FG <60 mL/min/1,73 m²), o como la presencia de daño renal de forma persistente (proteinuria, alteraciones en el sedimento de orina o en las pruebas de imagen renal) durante al menos tres meses.¹ Es importante su diagnóstico, pues no solo puede repercutir en el pronóstico vital del paciente, sino que además debe tenerse en cuenta en el momento de instaurar un tratamiento farmacológico. La insuficiencia renal puede dar lugar a acumulación del fármaco o de sus metabolitos, lo que favorece su toxicidad y un aumento de las interacciones farmacológicas.²

Diagnóstico

La creatinina sérica considerada de forma aislada no es un buen indicador de la función renal, dada su gran variabilidad dependiendo del sexo, la edad, la masa muscular y la dieta. Tiene una baja sensibilidad para el diagnóstico de la insuficiencia renal leve. Se precisa un descenso del 50% del filtrado glomerular para que la creatinina se eleve por encima de sus valores de referencia. El aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas también presenta limitaciones: dificultades y posibles errores en la recogida, y sobreestimación del filtrado glomerular debido a la secreción de creatinina en el túbulo.

La estimación del filtrado glomerular (FG) es el mejor indicador del grado de función renal y existen diferentes fórmulas para su cálculo. Las más clásicas son la fórmula de Cockcroft-Gault, y la Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-4 o MDRD-IDMS). La última guía KDIGO del año 2012 recomienda para el cálculo del filtrado glomerular la fórmula propuesta por el Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Esta ecuación proporciona ventajas adicionales respecto al MDRD-IDMS, dado que tiene una mayor exactitud y mejora la capacidad predictiva del FG, lo mismo que la predicción de mortalidad global o del riesgo de presentar una ERC terminal.¹

En general, el uso de las ecuaciones para la estimación del FG (MDRD y CKD-EPI) es inadecuado en personas con peso corporal extremo (IMC <19 kg/m² o >35 kg/m²), malnutrición, alteraciones de la masa muscular, edemas, amputaciones, edad inferior a 18 años, hepatopatías o en el fracaso renal agudo. Por tanto, en los pacientes con cáncer avanzado, que con relativa frecuencia presentan caquexia y edemas, o en personas de edad avanzada puede existir una insuficiencia renal aun teniendo valores normales de creatinina o de filtrado glomerular.³

La mayor parte de las guías para el ajuste de dosis de fármacos en insuficiencia renal se basan en la ecuación de Cockcroft-Gault y clasifican la insuficiencia renal crónica en: a) moderada, cuando el FG es de 30-59 mL/min; b) grave, cuando el FG es de 15-29 mL/min y c) fallo renal, cuando el FG es <15 mL/min. Por lo general, no es necesario modificar las dosis de los fármacos en aquellas situaciones en las que el FG >60 mL/min.³

Para la prescripción farmacológica en pacientes que precisan diálisis se recomienda consultar con especialistas en nefrología, pues la farmacocinética puede variar en función de la terapia renal sustitutiva empleada.

En la actualidad, la mayor parte de los dispositivos electrónicos cuentan con calculadoras que permiten obtener de una manera rápida la estimación del FG por cualquiera de las fórmulas citadas.

En la insuficiencia renal moderada, como norma general se evitarán fármacos con formulaciones de acción prolongada, se reducirán las dosis o se aumentará el intervalo entre las tomas, especialmente con los fármacos de vida media más larga. Además, habrá que evitar los fármacos nefrotóxicos y tener especial precaución con los que tengan un rango terapéutico estrecho.⁴

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática en las enfermedades en fase terminal es también una complicación frecuente. Deriva de la afectación hepática directa por la enfermedad o los tratamientos. Su intensidad es variable, y los cuadros de encefalopatía hepática son muy frecuentes, excepto en pacientes con afectación hepática neoplásica primaria, o secundaria muy extensa.

La trascendencia clínica de la insuficiencia hepática en el ejercicio de los cuidados paliativos deriva de cómo afecta: a) al pronóstico vital del paciente (aunque no está contemplada en los indicadores pronósticos de uso frecuente en cuidados paliativos), b) a la prescripción farmacológica, que deberá evitar los fármacos que potencien el daño hepático y modificar la posología para evitar una toxicidad sistémica por alteraciones farmacocinéticas.²

La insuficiencia hepática puede modificar la respuesta a los fármacos por alteraciones en la farmacocinética y la farmacodinámica. Así, en los pacientes con colestasis, ascitis o hipoalbuminemia puede haber alteraciones en la absorción o distribución del fármaco. En el fallo hepático se afecta de forma variable la actividad enzimática del CYP450. La actividad de la isoenzima CYP 2C19 es la primera en afectarse, incluso con cuadros de intensidades bajas de insuficiencia hepática. Son más resistentes las isoenzimas 2D6 y 2E1, cuya actividad se altera con afectaciones moderadas/graves de insuficiencia hepática. También pueden darse, no obstante, aumentos de los efectos farmacológicos por modificaciones farmacodinámicas (como ejemplo puede citarse la sensibilidad a los efectos sedantes de los ansiolíticos, analgésicos opioides o neurolépticos), y alteraciones

14.3. FÁRMACOS DE USO COMÚN EN CUIDADOS PALIATIVOS EN INSUFICIENCIA RENAL E INSUFICIENCIA HEPÁTICA

de la eliminación renal. Las reacciones de conjugación se ven afectadas en los casos de insuficiencia hepática grave. Ello traduce una respuesta farmacológica variable en relación con la presencia de interacciones farmacológicas con efectos impredecibles.^{2, 5}

A diferencia de lo que acontece con la insuficiencia renal, no se dispone de marcadores útiles de la función hepática para guiar la utilización de medicamentos en caso de insuficiencia hepática. La clasificación de Child-Pugh diseñada para establecer el pronóstico en la cirrosis hepática puede orientar sobre el grado de insuficiencia hepática. A efectos prácticos, la insuficiencia hepática queda clasificada, según esta escala, en leve, moderada y grave. En base a ello, se considera que en una insuficiencia hepática de nivel C de Child-Pugh, la administración de cualquier fármaco tiene que ser muy cauta, con reducciones de hasta el 50% de la dosis habitual.²

Referencias bibliográficas

1. Martínez-Castelaob A, Górriz-Teruelb JL, Bover-Sanjuánb J, Segura de la Morena J, Cebolladad J, Escaladae J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(2):243-62.
2. Benítez-Rosario MA, González Guillermo. *Tratamientos protocolizados en Cuidados Paliativos*, Madrid; YOU & US, 2010 .
3. Wicok A. Howard P. *Palliative Care Formulary*, 7 ed. Pharmaceutical Press, London, 2020.
4. Clinical Guidelines for the use of palliative Care Drugs in Renal Failure. 2006. Yorkshire Palliative Medicine. Guidelines Group. palliativedrugs.com.
5. Verbeeck RG. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1147-1161.

GUÍA PARA EL USO DE FÁRMACOS EN INSUFICIENCIA RENAL
USO DE FÁRMACOS EN FALLO RENAL (FG <15 mL/min)

Fármacos	No usar	Usar con precaución	Alternativa
AINE	Ninguno		Opioides, esteroides, paracetamol
Opioide	Morfina, tramadol, oxicodona, hidromorfona	Buprenorfina, fentanilo, alfentanilo, metadona	
Antibióticos	Consultar ficha técnica		
Antiepilépticos		Bevetiracetam, diacepam, fenobarbital, gabapentina, pregabalina	Valproato, carbamacepina, clonacepam, fenitoína
Antidepresivos/estimulantes	Duloxetina, venlafaxina	Citalopram, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina, amitriptilina	Sertralina, metilfenidato
Antisecretores	No precisan ajuste de dosis		
Antiemético		Metoclopramida, haloperidol, domperidona	Granisetrón, dexametasona, ondansetrón
Neurolépticos		Haloperidol, levomepromazina, olanzapina, risperidona, clorpromazina, sulpirida	Quetiapina, aripiprazol, clozapina
Ansiolíticos, hipnóticos		Zopiclona, clonacepam, diacepam, midazolam, clometiazol, baclofeno	Loracepam
Anticoagulantes	Warfarina, HBPM a dosis anticoagulantes	HBPM a dosis profilácticas	Heparinas no fraccionadas, acenocumarol
Loperamida	No precisa ajuste de dosis		
Laxantes y estimulantes del tránsito intestinal	Colchicina, senósidos	Piridostigmina, neostigmina	Lactulosa, bisacodilo, parafina, macrogol
PAMORA	Naloxegol	Naldemedina	
Bifosfonatos	Ácido zolendrónico	Pamidronato, ibandrónico	Denosumab
Inhibidores de la bomba de protones		Esomeprazol, pantoprazol	Omeprazol, lansoprazol, rabeprazol

GUÍA PARA EL USO DE FÁRMACOS EN INSUFICIENCIA RENAL

USO DE FÁRMACOS EN INSUFICIENCIA RENAL GRAVE (FG: 15-29 mL/min)

Fármacos	No usar	Usar con precaución	Alternativa
AINE	Ninguno		Opioides, esteroides, paracetamol
Opioide	Morfina, tramadol, oxicodona, hidromorfona		Buprenorfina, fentanilo, alfentanilo, metadona
Antibióticos	Consultar ficha técnica		
Antiepilépticos		Levetiracetam, diacepam, fenobarbital, gabapentina, pregabalina	Valproato, carbamacepina, clonacepam, fenitoína,
Antidepresivos/estimulantes	Duloxetina	Amitriptilina, fluoxetina, venlafaxina	Sertralina, metilfenidato, citalopram, mirtazapina, paroxetina
Antisecretores	No precisan ajuste de dosis		
Antiemético	-	Metoclopramida	Granisentrón, haloperidol, domperidona, dexametasona, ondansetrón
Neurolépticos	-	Levomepromazina, olanzapina, risperidona, clorpromazina, sulpirida	Haloperidol, quetiapina, aripiprazol, clozapina
Ansiolíticos, hipnóticos		Clonacepam, diacepam, clometiazol, baclofeno	Zopiclona, midazolam, loracepam
Anticoagulantes	Warfarina, HBPM a dosis anticoagulantes	HBPM a dosis profilácticas	Heparinas no fraccionadas, acenocumarol
Loperamida	No precisa ajuste de dosis		
Laxantes y estimulantes del tránsito intestinal		Piridostigmina, neostigmina, colchicina, senósidos	Lactulosa, bisacodilo, parafina, macrogol
PAMORA		Naloxegol, naldemedina	
Bifosfonatos	Ácido zolendrónico	Pamidronato, ibandrónico	Denosumab
Inhibidores de la bomba de protones		Esomeprazol	Omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol

GUÍA PARA EL USO DE FÁRMACOS EN INSUFICIENCIA RENAL

USO DE FÁRMACOS EN INSUFICIENCIA RENAL MODERADA (FG: 30-59 mL/min)

Fármacos	No usar	Usar con precaución	Alternativa
AINE	Ninguno		Opioides, esteroides, paracetamol
Opioide	Morfina, oxycodona, hidromorfona		Buprenorfina, fentanilo, alfentanilo, metadona, tramadol
Antibióticos	Consultar ficha técnica		
Antiepilépticos		Gabapentina, pregabalina, levetiracetam	Valproato, carbamacepina, clonacepam, fenobarbital, diacepam, fenitoína
Antidepresivos/estimulantes		Mirtazapina	Sertralina, metilfenidato, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, citalopram, fluoxetina, paroxetina
Antisecretores	No precisan ajuste de dosis		
Antiemético		Metoclopramida	Domperidona, granisentrón, dexametasona, ondansetrón, haloperidol
Neurolépticos			Haloperidol, levomepromazina, olanzapina, risperidona, clorpromazina, sulpirida
Ansiolíticos, hipnóticos			Loracepam, zopiclona, clonacepam, diacepam, midazolam, clometiazol, baclofeno
Anticoagulantes			Heparinas no fraccionadas, acenocumarol, warfarina, HBPM
Loperamida	No precisa ajuste de dosis		
Laxantes y estimulantes del tránsito intestinal		Piridostigmina, neostigmina, colchicina	Lactulosa, senósidos, bisacodilo, parafina, macrogol
PAMORA			Naloxegol, naldemedina
Bifosfonatos		Ácido zolendróico	Pamidronato, ibandróico, denosumab
Inhibidores de la bomba de protones			Omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol, pantoprazol

SITUACIONES CLÍNICAS

USO DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS UTILIZADOS EN CUIDADOS PALIATIVOS SEGÚN EL GRADO DE AFECTACIÓN RENAL

14.3.1 Paciente que presenta fallo renal (FG <15 mL/min)

Analgésicos

- AINE
 - No usar: ninguno en presencia de cualquier grado de insuficiencia renal por el riesgo de provocar nefrotoxicidad.
 - Alternativas: paracetamol (500 mg/8 h), opioides, esteroides como antiinflamatorio.
- Opioides
 - No usar: morfina, oxicodona, hidromorfona, tramadol, tapentadol
 - Usar con precaución: buprenorfina (reducir la dosis un 25-50%), fentanilo (comenzar con las dosis más bajas en las formulaciones transdérmicas y con 100-150 µg/24 h cuando se usa por vía parenteral), alfentanilo (utilizar dosis bajas) y metadona (comenzar con el 50% de la dosis correspondiente y ajustar de forma muy lenta).

Antibióticos

Consultar la ficha técnica de cada producto.

Antiepilépticos

- No usar: Ninguno de los habitualmente utilizados en cuidados paliativos está totalmente contraindicado.
- Usar con precaución:
 - Diacepam. Utilizar dosis pequeñas y titular la respuesta. Tiene incrementado el riesgo de sedación en fallo renal.
 - Fenobarbital. Reducir un 25-50% y evitar grandes dosis; aumenta el riesgo de sedación.
 - Gabapentina. Por debajo de un FG de 15 mL/min, reducir las dosis hasta 300 mg a días alternos como máximo.
 - Levetiracetam. Como máximo 1 g/día si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min.
 - Pregabalina. Con FG <15 mL/min, comenzar con dosis de 25 mg/día, llegando a un máximo de 75 mg/día. Los efectos secundarios incluyen incontinencia urinaria, disuria, oliguria y fallo renal.

- Alternativas:
 - Valproato. Es el antiepiléptico más seguro en los pacientes con insuficiencia renal avanzada (comenzar con dosis normales y ajustar según efecto por el riesgo de sedación).
 - Carbamacepina. Utilizar a dosis habituales, aunque tiene incrementado el riesgo de sedación en situación de fallo renal y presenta muchas interacciones.
 - Clonacepam. No requiere ajuste de dosis, aunque tiene incrementado el riesgo de sedación en situación de fallo renal.
 - Fenitoína. Utilizar las dosis habituales, pero presenta riesgo de sedación.

Antidepresivos/estimulantes

- No usar:
 - Duloxetina. Evitar en todas las situaciones en las que el FG esté por debajo de 30 mL/min.
 - Venlafaxina.
- Usar con precaución:
 - Amitriptilina. Aunque no precisa ajuste de dosis, presenta riesgo de sedación en situaciones de fallo renal. Se recomienda iniciar y suspender el tratamiento gradualmente en situaciones de insuficiencia renal independientemente de su gravedad.
 - Citalopram. No se dispone de información; utilizar dosis normales con precaución.
 - Fluoxetina. Dosis normal a días alternos.
 - Mirtazapina. Utilizar dosis bajas y monitorizar clínicamente.
 - Paroxetina. Reducir cuando el FG descienda por debajo de 30 mL/min, aunque no existe unanimidad al respecto.
- Alternativas:
 - Desde el punto de vista de seguridad farmacológica la sertralina es el antidepresivo de primera línea en los pacientes con insuficiencia renal avanzada.
 - Metilfenidato. Como antidepresivo-estimulante.

Antisecretorios

No precisan ajuste de dosis el butilbromuro de hioscina, el hidrobromuro de hioscina y la octreotida.

Antieméticos

Ninguno está completamente contraindicado.

- Usar con precaución:
 - Metoclopramida. Comenzar con dosis bajas.
 - Haloperidol. Utilizar a dosis más bajas si se administran dosis repetidas por el riesgo de acumulación; para dosis aisladas utilizar dosis normales.
 - Domperidona. Reducir dosis.

14.3. FÁRMACOS DE USO COMÚN EN CUIDADOS PALIATIVOS EN INSUFICIENCIA RENAL E INSUFICIENCIA HEPÁTICA

- Alternativas:
 - Granisetrón, dexametasona, ondansetrón.

Antipsicóticos (neurolepticos)

Ninguno de ellos está completamente contraindicado.

- Usar con precaución:
 - Haloperidol. Utilizar dosis más bajas si se administran dosis reiteradas por el riesgo de acumulación y sedación. Para dosis aisladas, utilizar dosis normales.
 - Levomepromacina. Comenzar con dosis bajas por estar aumentado el riesgo de sedación.
 - Olanzapina. Dosis inicial de 5 mg/día y ajustar según efecto.
 - Risperidona. Modificar de la siguiente manera: 0,5 mg dos veces al día, incrementando 0,5 mg dos veces al día hasta 1-2 mg dos veces al día.
 - Clorpromacina. Riesgo aumentado de sedación.
 - Sulpirida. Reducir la dosis por riesgo aumentado de sedación.
- Alternativas:
 - Quetiapina, aripiprazol, clozapina.

Ansioalíticos/hipnóticos

Ninguno de ellos está completamente contraindicado.

- Usar con precaución:

Todos los que se citan a continuación tienen el riesgo de incrementar la sedación y, por tanto, deben ajustarse las dosis:

 - Zopiclona. Utilizar dosis de 3,75-7,5 mg al acostarse.
 - Clonacepam, diacepam, midazolam, clometiazol, baclofeno. Mio-relajantes; administrar como máximo 5 mg/día).
- Alternativa:
 - Loracepam. Está considerada como la benzodiacepina de elección en pacientes con insuficiencia renal avanzada.

Anticoagulantes

- No usar: warfarina y HBPM (dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina) a dosis terapéuticas.
- Usar con precaución: HBPM (a dosis profilácticas inferiores a las indicadas).
- Alternativas: heparinas no fraccionadas (sódica o cálcica, para tratamiento de TVP Y TEP), acenocumarol.

Antidiarreicos

Loperamida: utilizar en dosis bajas.

Bifosfonatos

- No usar:
 - Ácido zoledrónico (con FG <30 mL/min no se recomienda su uso).
- Usar con precaución:
 - Pamidronato. No existe unanimidad de criterio en cuanto a la necesidad de modificar la dosis en la insuficiencia renal.
 - Ácido ibandronico. No existe unanimidad de criterio en cuanto a la necesidad de modificar la dosis en la insuficiencia renal.
- Alternativa: denosumab.

Laxantes y estimulantes del tránsito intestinal

- No usar: colchicina, senósidos.
- Usar con precaución: piridostigmina y neostigmina (reducir dosis un 25-50%).
- Alternativa: No precisan ajuste de dosis los laxantes habitualmente utilizados en cuidados paliativos en presencia de insuficiencia renal.

PAMORA (antagonistas selectivos de los receptores opiáceos μ periféricos)

No usar: metilnaltrexona, naloxegol. Usar con precaución naldemedina

Inhibidores de la bomba de protones

- Usar con precaución: esomeprazol, pantoprazol (usar dosis bajas).
- Alternativas: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol.

14.3.2 Paciente con insuficiencia renal grave (FG entre 15 y 29 mL/min)

Analgésicos

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
 - No usar: ninguno si existe cualquier grado de insuficiencia renal por el riesgo de provocar nefrotoxicidad.
 - Alternativas: paracetamol, opioides, esteroides como antiinflamatorios.
- Opioides.
 - No usar: morfina, oxicodona, tramadol o hidromorfona, tapentadol.
 - Alternativas: buprenorfina, fentanilo, alfentanilo y metadona (ajuste lento).

Antibióticos

Acudir a la ficha técnica de cada producto.

Antiepilépticos

Ninguno de los habitualmente utilizados en cuidados paliativos está totalmente contraindicado.

14.3. FÁRMACOS DE USO COMÚN EN CUIDADOS PALIATIVOS EN INSUFICIENCIA RENAL E INSUFICIENCIA HEPÁTICA

- Usar con precaución:
 - Diacepam. Utilizar dosis bajas y ajustar la respuesta.
 - Fenobarbital. Evitar dosis muy altas por el mayor riesgo de sedación.
 - Gabapentina. Con aclaramiento de creatinina de 15-30 mL/min, la dosis máxima es de 300 mg/día.
 - Levetiracetam. Como máximo 1 g/día si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 mL/min.
 - Pregabalina. Con aclaramiento de creatinina de 15-30 mL/min comenzar con 25-50 mg/día, hasta un máximo de 150 mg/día, dividido en una o dos dosis).
- Alternativas: las mismas que en el caso del fallo renal.

Antidepresivos/estimulantes

- No usar: duloxetina (evitar en todas las situaciones en las que el filtrado glomerular esté por debajo de 30 mL/min).
- Usar con precaución:
 - Venlafaxina. Con aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 mL/min, administrar la mitad de la dosis y solo una vez al día.
 - Amitriptilina. No precisa ajuste de dosis pero tiene incrementado el riesgo de sedación. Se recomienda iniciar y suspender el tratamiento gradualmente en situaciones de insuficiencia renal, independientemente de su gravedad.
 - Fluoxetina. Utilizar dosis normales o a días alternos.
- Alternativas: sertralina, citalopram, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, metilfenidato.

Antisecretores

No precisan ajuste de dosis en situaciones de insuficiencia renal, independientemente de su grado, el butilbromuro de hioscina, el hidrobromuro de hioscina y la octreotida.

Antieméticos

Ninguno de ellos está completamente contraindicado.

- Usar con precaución: metoclopramida (utilizar el 75-100% de la dosis habitual, comenzando con dosis bajas).
- Alternativas: domperidona, dexametasona, haloperidol, ondansetrón, granisetron.

Antipsicóticos (neurolépticos)

Ninguno de ellos está completamente contraindicado.

- Usar con precaución:
 - Levomepromazina. Comenzar con dosis bajas por tener aumentado el riesgo de sedación.
 - Olanzapina. Dosis inicial de 5 mg/día y ajustar según efectos.
 - Risperidona. Dosificar 0,5 mg dos veces al día, incrementando 0,5 mg dos veces al día, hasta 1-2 mg dos veces al día.

- Clorpromazina. (Reducir la dosis por riesgo aumentado de sedación).
- Sulpirida. Reducir la dosis por riesgo aumentado de sedación).
- Alternativas: haloperidol, quetiapina, aripiprazol, clozapina.

Ansiolíticos/hipnóticos

Ninguno de ellos está completamente contraindicado.

- Usar con precaución. Todos los que se citan a continuación entrañan un riesgo incrementado de sedación y, por tanto, deben ajustarse las dosis según el efecto, comenzando por la dosis mínima recomendada: clonacepam, diacepam, clometiazol, baclofeno (mirorrelajante, utilizar dosis de 5 mg dos veces al día).
- Alternativas: zopiclona, midazolam, loracepam.

Anticoagulantes

- No usar: warfarina, HBPM (dalteparina, enoxaparina, nadroparina y a dosis terapéuticas).
- Usar con precaución: HBPM a dosis profilácticas (usar dosis más bajas).
- Alternativas: heparinas no fraccionadas (sódica o cálcica, para tratamiento de TVP y TEP), acenocumarol.

Antidiarreicos

La loperamida no precisa ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal.

PAMORA (antagonistas selectivos de los receptores opiáceos μ periféricos)

Usar con precaución el naloxegol (dosis bajas : 12,5 mg/24 h), usar en las menores dosis la metilnaltrexona. La naldemedina no precisa ajuste de dosis.

Bifosfonatos

- No usar: ácido zoledrónico (con filtrado glomerular <30 mL/min no se recomienda su uso).
- Usar con precaución:
 - Pamidronato. No existe unanimidad de criterio en cuanto a la necesidad de modificar la dosis en la insuficiencia renal.
 - Ácido ibandrónico. No existe unanimidad de criterio en cuanto a la necesidad de modificar la dosis en la insuficiencia renal.
- Alternativa: denosumab.

Laxantes y otros estimulantes del tránsito intestinal

- Usar con precaución: colchicina, piridostigmina y neostigmina, senósidos (utilizar dosis bajas).
- Alternativa. En presencia de insuficiencia renal los laxantes habitualmente utilizados en cuidados paliativos no precisan ajuste de dosis.

Inhibidores de la bomba de protones

- Usar con precaución: esomeprazol (dosis bajas).
- Alternativas: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol.

14.3.3 Pacientes con insuficiencia renal moderada (FG 30-59 mL/min)

Analgésicos

- AINE
 - No usar: ninguno en presencia de cualquier grado de insuficiencia renal por el riesgo de provocar nefrotoxicidad.
 - Alternativas: paracetamol (500 mg/6 h), opioides, esteroides como antiinflamatorio.
- Opioides
 - No usar: morfina, oxicodona. Es controvertido el uso de hidromorfona en la insuficiencia renal moderada.
 - Alternativas: buprenorfina, fentanilo, alfentanilo, tramadol, tapentadol y metadona.

Antibióticos

Acudir a la ficha técnica de cada producto.

Antiepilépticos

- Usar con precaución:
 - Gabapentina. Con aclaramiento de creatinina de 30-60 mL/min, utilizar 300 mg, dos veces al día, como máximo.
 - Levetiracetam. Como máximo 2 g/día si el aclaramiento de creatinina es de 50-80 mL/min; si es de 30-50 mL/min, la dosis máxima será de 1,5 mg/día.
 - Pregabalina. Con aclaramiento de creatinina de 30-60 mL/min, comenzar con dosis de 75 mg/día hasta un máximo de 300 mg/día, dividido en dos o tres dosis.
- Alternativas: diazepam, fenobarbital, carbamacepina, clonacepam, fenitoína, valproato.

Antidepresivos/estimulantes

En presencia de insuficiencia renal moderada se pueden utilizar todos los antidepresivos que son seguros en la insuficiencia renal grave.

Antieméticos

Se pueden utilizar todos los descritos en la insuficiencia renal grave.

Antidiarreicos

La loperamida no precisa ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal.

PAMORA (antagonistas selectivos de los receptores opiáceos μ periféricos)

Naloxegol. Iniciar con dosis de 12,5 mg y, si hay buena tolerancia, puede aumentarse a 25 mg/día usar en las menores dosis la metilnaltrexona. La naldemedina no precisa ajuste de dosis.

Antipsicóticos (neurolépticos)

Ninguno de ellos está contraindicado en presencia de insuficiencia renal moderada o leve.

Ansiolíticos/hipnóticos

No hay ninguno cuyo uso esté contraindicado en presencia de insuficiencia renal moderada o leve. Se recomienda usar dosis bajas por el riesgo de acumulación.

Anticoagulantes

No hay problemas para su uso en presencia de insuficiencia renal moderada o leve.

Bifosfonatos

- Usar con precaución: ácido zoledrónico (si el aclaramiento de creatinina es: a) de 30-39 mL/min, dosis de 3,0 mg; b) de 40-49 mL/min, dosis de 3,3 mg; c) de 50-60 mL/min, dosis de 3,5 mg).
- Alternativas: pamidronato, ácido ibandronico, denosumab.

Laxantes y otros estimulantes del tránsito intestinal

No es necesario modificar la dosis en presencia de insuficiencia renal moderada o leve.

Inhibidores de la bomba de protones

No es necesario modificar la dosis en presencia de insuficiencia renal moderada o leve.

14.3.4 Pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl 60-89 mL/min)

Por lo general, las dosis de los fármacos no precisan ser modificadas si el aclaramiento de creatinina es superior a 50 mL/min.

USO DE LOS FÁRMACOS UTILIZADOS EN CUIDADOS PALIATIVOS SEGÚN EL GRADO DE AFECTACIÓN HEPÁTICA

Insuficiencia hepática nivel C de Child-Pugh

Reducir en un 50% la dosis habitual de los fármacos y titular según la respuesta y la situación clínica.

ANEXO. ECUACIONES PARA LA ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR: ECUACIÓN CKD-EPI

Sexo	Raza	Nivel de creatinina	Fórmula para cálculo de FGe
Mujeres	Raza blanca	Cr ≤0,7 mg/dL	$FGe = 144 \times (creatinina/0,7) - 0,329 \times (0,993)^{edad}$
		Cr >0,7 mg/dL	$FGe = 144 \times (creatinina/0,7) - 1,209 \times (0,993)^{edad}$
	Raza negra	Cr ≤0,7 mg/dL	$FGe = 166 \times (creatinina/0,7) - 0,329 \times (0,993)^{edad}$
		Cr >0,7 mg/dL	$FGe = 166 \times (creatinina/0,7) - 1,209 \times (0,993)^{edad}$
Hombres	Raza blanca	Cr ≤0,9 mg/dL	$FGe = 141 \times (creatinina/0,9) - 0,411 \times (0,993)^{edad}$
		Cr >0,9 mg/dL	$FGe = 141 \times (creatinina/0,9) - 1,209 \times (0,993)^{edad}$
	Raza negra	Cr ≤0,9 mg/dL	$FGe = 163 \times (creatinina/0,9) - 0,411 \times (0,993)^{edad}$
		Cr >0,9 mg/dL	$FGe = 163 \times (creatinina/0,9) - 1,209 \times (0,993)^{edad}$

$FGe = 175 \times (creatinina) - 1,154 \times (edad) - 0,203 \times 0,742$ (si mujer) $\times 1,21$ (si etnia negra)

Cr: creatinina sérica; FGe: filtrado glomerular estimado.

CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Indicador clínico/bioquímico	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albúmina sérica (g/dL)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina (segundos > control)	<4	4-6	>6
Grado de encefalopatía	No	1-2	3-4
Ascitis	No	Leve	Moderada

Child-Pugh A: 5-6 puntos; Child-Pugh B: 7-9 puntos; Child-Pugh C: >9 puntos.

Capítulo 14.4

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Aurora Asensio Fraile, Miguel Ángel Benítez-Rosario

INTRODUCCIÓN	639
SITUACIONES CLÍNICAS	642
14.4.1 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con analgésicos	642
14.4.2 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con antidepresivos o psicoestimulantes	645
14.4.3 Paciente que está en tratamiento con anticomiciales	650
14.4.4 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con neurolépticos	652
14.4.5 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con coanalgésicos distintos de los antidepresivos y anticomiciales	654
14.4.6 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con ansiolíticos (benzodiacepinas), relajantes musculares, hipnóticos o anestésicos	655
14.4.7 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con antieméticos	658
14.4.8 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antiH ₂	659
14.4.9 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con antisecretores	660
14.4.10 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con corticosteroides o progestágenos	661
14.4.11 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con bifosfonatos	662
14.4.12 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con anticoagulantes	662
14.4.13 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con laxantes o fármacos alternativos por estreñimiento pertinaz	663
14.4.14 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con diuréticos	664
14.4.15 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con otros fármacos de uso no frecuente en cuidados paliativos	665

INTRODUCCIÓN

La interacción farmacológica es la modificación del efecto de un fármaco producida por otro fármaco, otras sustancias o los alimentos, cuando se administran conjuntamente.¹ La modificación del efecto puede ser por alteraciones en el mecanismo de acción (interacción farmacodinámica), o en el metabolismo de los fármacos (interacción farmacocinética).

La alteración del efecto puede ser por interacciones de sinergia o de antagonismo. Las interacciones de sinergia incrementan el efecto y la toxicidad de uno o de varios de los fármacos utilizados en el tratamiento.¹ En las interacciones de antagonismo se produce una disminución del efecto de los fármacos.¹ Según la trascendencia clínica de las consecuencias y su frecuencia, la interacción puede considerarse desde leve a grave y desde frecuente a rara, respectivamente.

La polifarmacia suele ser frecuente en los pacientes con enfermedades en fase terminal, como consecuencia de la aparición de diferentes complicaciones que requieren tratamiento. Así, no son infrecuentes los tratamientos que implican el uso de 7, 10 o más fármacos.^{2,3} La polifarmacia conlleva que el riesgo de interacciones farmacológicas en estos pacientes sea elevado, de entre un 13 y un 75% según los estudios.^{2,4} Los fármacos implicados con mayor frecuencia en las situaciones de polifarmacia son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la bomba de protones, los opioides, los diuréticos, los anticoagulantes, las benzodiacepinas, los hipnóticos y los antidepresivos.

El conjunto de las isoformas del citocromo P450 (CYP) es el que desempeña un papel preponderante en la metabolización de los fármacos, y la mayor parte de las interacciones se producen por interferencias en su funcionamiento.^{3,6,7} En éstas puede suceder que la alteración del efecto y la toxicidad varíen entre los dos fármacos, dependiendo de que el citocromo P450 sea sustrato, inductor o inhibidor. La morfina, la oxicodeona y la hidromorfona no son metabolizadas por el P450. El CYP 3A3/4 y el 1A2 están implicados en la metabolización de analgésicos como la metadona y el fentanilo.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE INTERACCIONES POR AFECTACIÓN DEL CITOCROMO P450 ENTRE LOS FÁRMACOS DE USO FRECUENTE EN CUIDADOS PALIATIVOS

Isoforma del CYP	Fármacos inductores	Fármacos inducidos (disminución de su efecto)
CYP 1A2	Bupropión, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, ketoconazol, lansoprazol, omeprazol, rifampicina	Amitriptilina, clomipramina, clozapina, diacepam, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, lidocaína, metadona, mexiletina, naproxeno, nortriptilina, olanzapina, ondansetrón, paracetamol, propranolol, verapamilo, warfarina
CYP2B6	Bupropión, fenitoína, fenobarbital, rifampicina	Cumarina, diacepam, tamoxifeno, warfarina
CYP3A3	Corticoides, eritromicina	Eritromicina, lidocaína, midazolam, nifedipino, warfarina.
CYP3A4	Barbitúricos, carbamacepina, dexametasona, glucocorticoides, griseofulvina, rifampicina	Alfentanilo, alprazolam, amlodipino, antiarrítmicos, azitromicina, benzodicepinas de acción corta, buspirona, carbamacepina, cimetidina, cisaprida, claritromicina, clindamicina, clomipramina, clorfeniramina, clorpromazina, clotrimazol, dexametasona, dextrometorfano, diacepam, digitoxina, dihidropiridinas, imipramina, itraconazol, ketoconazol, lidocaína, metadona, metronidazol, miconazol, midazolam, nitroglicerina, omeprazol, sertralina, tramadol, triazolam, verapamilo, warfarina
Isoforma del CYP	Fármaco inhibidor	Fármaco inhibido (aumenta su efecto y toxicidad)
CYP3A4	Amiodarona, amlodipino, ciprofloxacino, claritromicina, clomipramina, clotrimazol, diltiazem, eritromicina, espironolactona, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, miconazol, norfloxacin, omeprazol, paroxetina, propoxifeno, ranitidina, sertralina, venlafaxina	Alfentanilo, alprazolam, amlodipino, antiarrítmicos, azitromicina, benzodicepinas de acción corta, buspirona, carbamacepina, cimetidina, cisaprida, claritromicina, clindamicina, clomipramina, clorpromazina, clotrimazol, dexametasona, dextrometorfano, diacepam, digitoxina, imipramina, metadona, metronidazol, miconazol, midazolam, omeprazol, rifampicina, sertralina, tramadol, triazolam, verapamilo, warfarina
CYP1A2	Amiodarona, ciprofloxacino, citalopram, claritromicina, diltiazem, eritromicina, flecainida, fluvoxamina, ketoconazol, levofloxacino, lidocaína, nifedipino, norfloxacin, ofloxacino, omeprazol, paroxetina, propranolol, sertralina,	Amitriptilina, clomipramina, diacepam, fluvoxamina, haloperidol, imipramina, lidocaína, metadona, mexiletina, naproxeno, nortriptilina, olanzapina, ondansetrón, paracetamol, verapamilo, warfarina

Referencias bibliográficas

1. Falconi G, Kashan S. Drug Interactions In Palliative Care. 2021 May 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31869083
2. Kotlinska-Lemieszek A, Paulsen O, Kaasa S, Klepstad P. Polypharmacy in patients with advanced cancer and pain: a European cross-sectional study of 2282 patients. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(6):1145-59.
3. Morgan NA, Rowett D, Currow DC. Analysis of drug interactions at the end of life. *BMJ Support Palliat Care*. 2015 Sep;5(3):281-6.
4. Hoemme A, Barth H, Haschke M, Krähenbühl S, Strasser F, Lehner C, von Kameke A, Wälti T, Thürlimann B, Früh M, Driessen C, Joerger M. Prognostic impact of polypharmacy and drug interactions in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(4):763-774.
5. Wycross R, Ross J, Kotlinska-Lemieszek A, Charlesworth S, Mihalyo M, Wilcock A. Variability in response to drugs. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(2):293-306.
6. Quinn MJ. Cytochrome P450 in Palliative Care and Hospice Kits. *J Hosp Palliat Nurs*. 2019;21(4):280-285.
7. Wilcock A, Howard P, Charlesworth S. *Palliative Care Formulary 7*. London: Pharmaceutical Press, 2020.

SITUACIONES CLÍNICAS

Las interacciones que se describen son las más comunes en el contexto de los fármacos de uso frecuente en cuidados paliativos. En cualquier caso, siempre se debería contrastar esta información con la aportada por el fabricante del fármaco.

Cada fármaco implicado en la interacción va acompañado de un código que describe la frecuencia/probabilidad de la reacción: 1) reacción descrita en casos aislados, 2) reacciones importantes bien documentadas clínicamente, 3) reacciones menores descritas en muchos casos, 4) interacción teórica.

14.4.1 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con analgésicos

AINE

Consultar la ficha farmacológica para cada AINE. De forma general, considerar que: a) está aumentado el riesgo de lesiones gastrointestinales si se utilizan de forma conjunta dos AINE, o un AINE y esteroides; b) pueden disminuir el efecto de la medicación antihipertensiva.

Buprenorfina

Es metabolizada por la isoenzima CYP3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** opioides⁴, depresores del (sistema nervioso central (SNC)⁴, inhibidores del CYP3A4 como (solo se incluyen los más habituales): antagonistas del calcio¹ (riesgo de bradicardia, hipotensión, sedación y toxicidad opioide), ritonavir¹, saquinavir¹, amprenavir¹, fosamprenavir¹, atazanavir¹, indinavir¹, nelfinavir¹, claritromicina¹, eritromicina¹, voriconazol¹, ketoconazol, fluconazol e itraconazol,⁴ fluvoxamina,² fluoxetina,² nefazodona,⁴ zafirlukast y zileuton,⁴ entacapona,¹ cimetidina.⁴
- **Inhibe-disminuye su efecto:** naloxona¹, naltrexona¹, rifampicina⁴, carbamacepina¹, fenitoína¹, fenobarbital¹.
- **Potencia el efecto y toxicidad de** todos aquellos que potencian su efecto.
- **Inhibe/disminuye el efecto de** los opioides⁴ (puede bloquear parcialmente el efecto analgésico).

Codeína

Es metabolizada por el CYP2D6 y CYP3A4. Los inductores e inhibidores de estas isoenzimas alteran su eficacia y toxicidad.

- **Potencia el efecto y toxicidad de:** inhibidores del 2D6⁴, opioides⁴ (efecto aditivo), clorfeniramina⁴, difenhidramina⁴, sedantes y neurolépticos⁴ (efecto aditivo depresor del SNC), amiodarona⁴, bupropión⁴, fluoxetina⁴, fluvoxamina⁴, paroxetina⁴, sertralina⁴, antidiarreicos¹ (efecto aditivo), antimuscarínicos⁴ (efecto aditivo sobre el estreñimiento).
- **Inhibe/disminuye su efecto:** rifampicina¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** opioides⁴, sedantes y neurolépticos⁴.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** no interacción en este aspecto.

Fentanilo

Es metabolizado por el citocromo P450, isoenzima CYP-3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** amiodarona¹, diacepam² (potencia la sedación), betabloqueantes¹ e inhibidores del CYP3A4 como (solo se incluyen los más habituales): antagonistas del calcio¹ (riesgo de bradicardia e hipotensión), antagonistas del calcio¹ (sedación y toxicidad opioide), ritonavir¹, saquinavir¹, amprenavir¹, fosamprenavir¹, atazanavir¹, indinavir¹, nelfinavir¹, claritromicina¹, eritromicina¹, voriconazol¹, cimetidina⁴, ketoconazol, fluconazol e itraconazol⁴, fluvoxamina¹, fluoxetina¹, nefazodona⁴, zafirlukast y zileuton⁴, entacapona¹.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** barbitúricos⁴, carbamacepina⁴, fenitoína⁴, rifampicina¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** amiodarona¹, diacepam² (potencia la sedación), IMAO⁴ (síndrome serotoninérgico), IRSS⁴ (riesgo menor de síndrome serotoninérgico).
- **Inhibe-disminuye el efecto de:** no interacción en este aspecto.

Hidromorfona

No es metabolizada por el citocromo P450.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC^{1,4} (efecto aditivo sedante-depresor), antidiarreicos (efecto aditivo sobre el estreñimiento), antimuscarínicos (efecto aditivo sobre el estreñimiento).
- **Inhibe su efecto:** naloxona^{1,4}, naltrexona^{1,4}, metilnaltrexona⁴ (solo en el intestino).
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** IRSS⁴ (riesgo menor de síndrome serotoninérgico).
- **Inhibe el efecto de:** no interacción en este aspecto.

Metadona

Es metabolizada por el citocromo P450, las isoenzimas CYP 1A2, 2C19, 3A3/4 y 2B6, y en menor cantidad por el CYP2C9 y CYP2D6.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** ciprofloxacino¹, sertralina¹, voriconazol¹, diltiazem¹, amiodarona¹, claritromicina¹, eritromicina¹, nefazodona⁴,

nicardipino⁴, verapamilo⁴, troleandomicina⁴, zafirlukast⁴, zileuton⁴, omeprazol⁴.

- **Inhibe/disminuye su efecto:** carbamacepina², cimetidina¹, fenitoína¹, fenobarbital², rifampicina^{1,4}, amprenavir⁴, atazanavir⁴, fosamprenavir⁴, indinavir^{1,4}, nelfinavir⁴, ritonavir^{1,4}, saquinavir⁴, nevirapina⁴, octreotida¹ (puede disminuir el efecto analgésico).
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** zidovudina¹. A dosis superiores a 400 mg/día, la metadona puede aumentar el intervalo QTc incrementando el riesgo de aparición de arritmias (véase anexo).
- **Inhibe / disminuye el efecto de:** no interacción en este aspecto.

Morfina

No es metabolizada por el P450.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** amitripilina y clorimipramina² y otros depresores del SNC (potencia el efecto sedante), cimetidina² (incrementa la toxicidad), metoclopramida³, propranolol⁴.
- **Inhibe su efecto:** fluoxetina², rimfapicina¹, octreotida¹ (disminución de la analgesia), naloxona¹, naltrexona¹, buprenorfina⁴ (asunción teórica sobre antagonismo).
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** sertralina¹, anti diarreicos¹ (efecto aditivo), metformina⁴, gabapentina¹.
- **Inhibe el efecto de** mexiletina¹.

Oxicodona

Es metabolizada por el CYP3A4 y en menor medida por el CYP2D6. No se ha objetivado que el uso con inhibidores del 2D6 tenga trascendencia clínica, aunque se recomienda precaución cuando se administra conjuntamente con inhibidores potentes.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** amiodarona¹, diacepam² (potencia la sedación), anti diarreicos (efecto aditivo), opioides⁴ y sedantes⁴ (efecto aditivo), propoxifeno¹, cimetidina⁴, fluoxetina⁴, paroxetina⁴.
- **Inhibe su efecto:** naloxona, naltrexona, buprenorfina⁴ (asunción teórica).
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** amiodarona¹, diacepam² (potencia la sedación), sertralina¹ (síndrome serotoninérgico; también podría desarrollarse con otros IRSS).
- **Inhibe el efecto de:** no interacción en este aspecto.

Tramadol

Es metabolizado por las isoenzimas P450 2D6, 3A4 y 2B6.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC^{1,4}, litio^{1,4}, propoxifeno⁴, haloperidol⁴, IMAO¹ (riesgo de síndrome serotoninérgico), antidepresivos tricíclicos^{1,4} (riesgo de convulsiones y síndrome serotoninérgico), bupropión⁴, clorfeniramina⁴, difenhidramina⁴, naloxona¹ (riesgo de convulsiones), IRSS³ e IRSN³ (síndrome serotoninérgico), mirtazapina¹ (síndrome serotoninérgico), nefazadona¹, eritromicina¹, ketoconazol¹, fluoconazol¹, IMAO⁴.

- **Disminuye/inhibe su efecto:** carbamacepina⁴, amiodarona⁴, propoxifeno⁴, haloperidol⁴, bupropión⁴, clorfeniramina⁴, difenhidramina⁴, ondansetrón¹, fenitoína¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** acenocumarol, warfarina, IRSS (riesgo de síndrome serotoninérgico), selegilina¹, IMAO¹ (riesgo de síndrome serotoninérgico), digoxina³, warfarina³.
- **Inhíbe el efecto de:** no interacción en este aspecto.

Tapentadol

No es metabolizado por las isoenzimas del P450.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC^{1,4} como los psicotropos y el alcohol, ketoconazol, fluconazol.
- **Disminuye/Inhíbe su efecto:** rifampicina, fenobarbital
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** depresores del SNS, IMAO, IRSS, IRSN.
- **Inhíbe el efecto de:** no interacción en este aspecto.

14.4.2 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con antidepresivos o psicoestimulantes

Anfetamina-dextroanfetamina

- **Potencia su efecto y toxicidad:** riesgo de aumento de efectos cardiovasculares (dronabinol, nabilona, digital, melatonina, antidepresivos tricíclicos)^{1,4}, metilfenidato⁴, modafinil⁴, bupropión y tramadol (riesgo de convulsiones)⁴, riesgo de síndrome serotoninérgico (tramadol, IRSS, IRSN, IMAO)⁴, betabloqueantes⁴, L-dopa (riesgo de arritmias)^{1,4}, meperidina³, hormonas tiroideas⁴.
- **Inhíbe/disminuye su efecto:** clorpromacina, levomepromacina y haloperidol¹, litio¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** bupropión^{1,4} (riesgo de convulsiones), antidiabéticos (potencia la hipoglucemia)^{1,4}.
- **Disminuye/inhíbe el efecto de:** anticomiciales⁴ (por reducción del umbral epileptógeno).

Amitriptilina

Es metabolizada por CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** modafinil⁴, depresores del SNC^{1,4} (efecto aditivo), fármacos que prolongan el QTc^{1,4} (efecto aditivo), IMAO^{1,4}, selegilina^{1,4}, anticolinérgicos^{1,4} (efecto aditivo), cimetidina^{1,4}, mirtazapina⁴ (riesgo de síndrome serotoninérgico), tramadol^{1,4}, fluoxetine^{1,4}, fluvoxamina^{1,4}, sertralina^{1,4}, hormonas tiroideas¹, metilfenidato¹, litio^{1,4} (riesgo de síndrome serotoninérgico y neuroléptico maligno), bupropión^{1,4}, valproato¹, duloxetina-venlafaxina^{1,4} (efecto aditivo y riesgo de síndrome serotoninérgico).

- **Inhibe su efecto:** carbamacepina^{1,4}, fenitoína^{1,4}.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** bupropión^{1,4} (riesgo de convulsiones).
- **Inhibe el efecto de:** carbamacepina^{1,4}, fenitoína^{1,4}.

Bupropión

Es metabolizado por el CYP2B6 y es inhibidor del CYP2D6.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** IMAO^{1,4}, selegilina^{1,4}, depresores del SNC (efecto aditivo), depresores del umbral epileptógeno (efecto aditivo), antidepresivos tricíclicos, cimetidina, valproato IMAO^{1,4}, selegilina^{1,4}, amantadina¹.
- **Inhibe su efecto:** carbamacepina¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** IMAO^{1,4}, selegilina^{1,4}, levodopa^{1,4}, betabloqueantes^{1,4} (p. ej. carvedilol, metoprolol, nebivolol y propranolol); agentes antiarrítmicos^{1,4} (p. ej., encainida, flecainida, mexiletina, propafenona); antidepresivos^{1,4} (p. ej., amoxapina, maprotilina, tricíclicos, trazodona, mirtazapina, fluoxetina, paroxetina, sertralina); ondansetrón^{1,4}; fenotiacinas^{1,4}, haloperidol^{1,4}, risperidona^{1,4}, tramadol^{1,4}, zolpidem¹.
- **Inhibe el efecto de:** codeína^{1,4}.

Citalopram/escitalopram

Es metabolizado por CYP3A4 y CYP2C19. Al presentar varias vías de metabolización, la inhibición de una de ellas potencia las otras sin provocar alteraciones en las concentraciones plasmáticas. Es inhibidor muy débil de CYP1A2, CYP2D6, y CYP2C19. Se considera, en general, que tienen pocas interacciones o que estas son menores.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** IRSS⁴ – buspirona⁴– litio⁴ – nefazodona⁴ – trazodona⁴ – anfetaminas⁴, IMAO⁴ (riesgo de síndrome serotoninérgico), diltiazem⁴, antirretrovirales⁴, cimetidina⁴, ketoconazol⁴, fluconazol⁴, itraconazol⁴.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** carbamacepina⁴, barbitúricos⁴, fenitoína⁴, dexametasona⁴, troglitazona⁴.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** IRSS⁴ – buspirona⁴– litio⁴ – nefazodona⁴– trazodona⁴ – anfetaminas⁴, IMAO⁴ (riesgo de síndrome serotoninérgico), metadona⁴, morfina⁴, oxicodona⁴, carvedilol¹, metoprolol¹, propranolol¹, fenotiacinas⁴, risperidona⁴, haloperidol⁴, tramadol⁴ (riesgo menor de síndrome serotoninérgico y convulsiones), zolpidem¹, aspirina y AINE¹ (efecto aditivo lesiones gastrointestinales), metoclopramida¹, dicumarínicos¹, warfarina¹.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** tramadol¹ (menor analgesia).

Duloxetina

Es metabolizada por CYP2D6 y CYP1A2. Es un inhibidor del 2D6, de manera que provoca interacciones moderadas con otros sustratos o inhibidores.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC⁴, fluvoxamina¹, IRSS⁴ – venlafaxina⁴ - buspirona⁴ – litio⁴ – nefazodona⁴ – antidepresivos tricíclicos⁴ - trazodona⁴ – anfetaminas⁴, IMAO⁴ - dextrometorfano⁴ (con riesgo de síndrome serotoninérgico), zolpidem¹, antirretrovirales⁴, metilfenidato^{1,4} (riesgo de síndrome serotoninérgico), diltiazem⁴, cimetidina⁴, ketoconazol⁴, fluconazol⁴, itraconazol⁴, ciprofloxacino¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** IRSS⁴ – venlafaxina⁴ - buspirona⁴ – litio⁴ – nefazodona⁴ – antidepresivos tricíclicos⁴ - trazodona⁴ – anfetaminas⁴, IMAO⁴ - dextrometorfano⁴ - metilfenidato^{1,4} (con riesgo de síndrome serotoninérgico), fenotiacinas¹, antihipertensivos^{1,4} (favorece la hipotensión), aspirina y AINE¹ (efecto aditivo sobre lesiones gastrointestinales).

Fluoxetina

De entre los IRSS es, junto con la fluvoxamina, el fármaco que más interacciones presenta con fármacos metabolizados por el P450. Es metabolizada, fundamentalmente, por el CYP2D6 y el CYP2C9. También es sustrato del 2C19, 3A4 (débil), y 2C10.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** riesgo de síndrome serotoninérgico^{1,4} con: IMAO, selegilina, IRSS e IRSN, anfetamina, dextroanfetamina, tramadol, metoclopramida.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** risperidona¹, fenotiacinas¹, antidepresivos tricíclicos¹, benzodiacepinas (merma de su eliminación)¹, dextrometorfano¹, fluoxetina¹, fenitoína¹, cisaprida¹, warfarina¹, modafinilo⁴, metadona⁴, fentanilo⁴, alfentanilo⁴, buprenorfina⁴, codeína¹, zolpidem¹, aripiprazol¹, salicilatos y AINE (riesgo de hemorragia digestiva)¹, antidiabéticos orales^{1,4}, donezepilo⁴.
- **Inhibe el efecto de:** litio¹.

Metilfenidato

- **Potencia su efecto y toxicidad:** otros estimulantes del SNC⁴, IMAO¹⁻⁴, clonidina¹⁻⁴.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** carbamacepina¹.
- **Potencia el efecto y toxicidad de:** clonidina¹, fenitoína¹, fenobarbital¹, warfarina¹, antidepresivos tricíclicos¹, ISRS e IRNS (riesgo de desarrollo de síndrome serotoninérgico)¹⁻⁴.

Mirtazapina

Es sustrato de las isoenzimas 2D6, 1A2 y 3A4 del citocromo P450, aunque su interacción con otros sustratos o inhibidores de esas isoenzimas es muy baja.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** diacepam² (aumento de la sedación), fluvoxamina¹, IMAO⁴.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** fenitoína¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** antimuscarínicos⁴ (aumento del efecto anticolinérgico). Potencia la sedación de ansiolíticos¹, se-

dantes¹, hipnóticos¹, barbitúricos¹, antagonistas H₁, opioides¹, neurolépticos¹. Riesgo de síndrome serotoninérgico si se usan de manera concomitante IRSS⁴ – buspirona⁴ – litio⁴ – nefazodona⁴ – trazodona⁴ – anfetaminas⁴ – dextrometorfano⁴ - IMAO⁴ (uso conjunto contraindicado) - tramadol⁴.

Modafinilo

Es metabolizado por el CYP3A4; es inhibidor del CYP2C19 y del CYP2C9.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** anfetaminas⁴, metilfenidato⁴, pemolide⁴, fenitoína⁴, fenobarbital⁴, topiramato⁴, cimetidina⁴, claritromicina⁴, eritromicina⁴, fluconazol⁴, itraconazol⁴, voriconazol⁴, ketoconazol⁴, nefazodona⁴, fluoxetina⁴, fluvoxamina⁴, warfarina⁴.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** dexametasona⁴, rifampicina⁴.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** anfetaminas⁴, metilfenidato⁴, pemolide⁴, fenitoína⁴, fenobarbital⁴, topiramato⁴, citalopram⁴, escitalopram⁴, sertralina⁴.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** levodopa¹, carbamacepina⁴, aripiprazol⁴.

Nortriptilina

Es metabolizada por el CYP2D6 y el CYP1A2.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC^{1,4} (efecto aditivo), fármacos que prolongan el QTc^{1,4} (efecto aditivo), IMAO^{1,4}, selegilina^{1,4}, anticolinérgicos^{1,4} (efecto aditivo), cimetidina^{1,4}, mirtazapina⁴ (riesgo de síndrome serotoninérgico), tramadol^{1,4}, fluoxetina^{1,4}, fluvoxamina^{1,4}, sertralina^{1,4}, hormonas tiroideas¹, metilfenidato¹, litio^{1,4} (riesgo de síndrome serotoninérgico y neuroléptico maligno), bupropión^{1,4}, valproato¹, duloxetina-venlafaxina^{1,4} (efecto aditivo y riesgo de síndrome serotoninérgico).
- **Inhibe su efecto:** carbamacepina^{1,4}, fenitoína^{1,4}.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** bupropión^{1,4} (riesgo de convulsiones).
- **Inhibe el efecto de:** carbamacepina^{1,4}, fenitoína^{1,4}

Paroxetina

Es sustrato e inhibidor del CYP2D6.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** risperidona¹, cimetidina¹, fenitoína¹. Riesgo de síndrome serotoninérgico por efecto aditivo con¹⁻⁴: dextrometorfano, ISRS, IRSN, IMAO, selegilina, dexfenfluramina, anfetamina, dextroanfetamina, trazodona, nefazodona, antidepresivos tricíclicos^{1,4} (inhibición del metabolismo + efectos aditivos, con riesgo de síndrome serotoninérgico y arritmias cardíacas), cimetidina¹.
- **Inhibe su efecto:** carbamacepina¹, fenitoína¹, fenobarbital¹, ondansetrón⁴, granisetron⁴,

- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** acenocumarol¹, litio¹, maprotilina¹, desimipramina¹, imipramina¹, warfarina¹, zolpidem¹, risperidona¹, haloperidol¹, metoprolol¹, propranolol¹, antiarrítmicos 1C⁴, fenotiacinas⁴, buspirona¹, tramadol¹⁻⁴ (riesgo de síndrome serotoninérgico y convulsiones), zolpidem¹, metadona¹⁻⁴, aripiprazol¹, salicilatos y AINE^{1,4} (lesiones gastrointestinales), metoclopramida¹ (disonías), donezepilo⁴.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** digoxina¹, alprazolam⁴.

Sertralina

Es sustrato de las isoenzimas CYP3A4, 2D6 y 2C19.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** cimetidina¹, litio¹, metoclopramida¹, morfina¹, tramadol¹, IRSS, IMAO⁴, selegilina¹, anfetaminas⁴ (riesgo de síndrome serotoninérgico), bupropión⁴.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** acenocumarol¹, amiodarona¹, carbamacepina¹, fenitoína², litio¹, metadona¹, metoclopramida¹, nortriptilina³, warfarina², selegilina¹, antidepresivos tricíclicos^{1,4}, diazepam¹, alprazolam¹, haloperidol⁴, fenotiacinas⁴, tramadol¹ (convulsiones, síndrome serotoninérgico), zolpidem¹, dextrometorfano⁴, metadona¹, oxicodona⁴, aspirina y AINE (riesgo de sangrado por lesiones gastrointestinales)¹, antiplaquetarios¹ (riesgo de sangrado), metoclopramida¹ (disonías), donezepilo⁴.
- **Inhibe el efecto de:** hormonas tiroideas¹.

Trazodona

- **Potencia su efecto y toxicidad:** cimetidina¹, clorpromacina³, haloperidol³, levodopa¹, fluoxetina², ritonavir¹.
- **Inhibe su efecto:** carbamacepina¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** digoxina¹, fenitoína¹.

Venlafaxina

Es metabolizada por el CYP2D6, y en menor medida por el CYP3A4. Los inhibidores potentes del 2D6 y 1A2 favorecen su toxicidad.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** riesgo de síndrome serotoninérgico si se usa de forma concomitante con: IRSS⁴ – buspirona⁴ – litio⁴ – nefazodona⁴ – trazodona⁴ – anfetaminas⁴ – dextrometorfano⁴ – IMAO⁴ (uso conjunto contraindicado) – tramadol⁴, zolpidem¹, antirretrovirales⁴, metilfenidato^{1,4}, diltiazem⁴, cimetidina⁴, ketoconazol⁴, fluconazol⁴, itraconazol⁴, metoclopramida.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** riesgo de síndrome serotoninérgico si se usa de forma concomitante con: IRSS⁴ – buspirona⁴ – litio⁴ – nefazodona⁴ – trazodona⁴ – anfetaminas⁴ – dextrometorfano⁴ – IMAO⁴ (uso conjunto contraindicado), haloperidol¹, metoclopramida¹, selegilina¹, tramadol^{1,4} (riesgo menor de síndrome serotoninérgico y convulsiones), risperidona¹, aspirina y AINE¹ (efecto aditivo sobre lesiones gastrointestinales).
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** tramadol¹ (menor analgesia), metoprolol¹.

14.4.3 Paciente que está en tratamiento con anticomiciales

Carbamacepina

Es metabolizada por el CYP3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** lamotrigina¹, fenitoína³, valproato³, nefazodona¹, troglitazona¹, cimetidina³, claritromicina⁴, diltiazem⁴, verapamilo⁴, eritromicina⁴, fluconazol¹, itraconazol⁴, ketoconazol¹, fluoxetine⁴, fluvoxamina⁴, omeprazol¹, esonoprazol⁴, litio¹, IMAO¹, propoxifeno¹, quetiapina⁴, tiazidas⁴ (riesgo de hiponatremia).
- **Inhibe/disminuye su efecto:** verapamilo¹, valproato¹, fenobarbital¹, fenitoína¹, rifampicina¹, neurolépticos⁴ (disminuyen el umbral epileptógeno), tramadol¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** fenitoína³, lamotrigina¹, selegilina⁴, valproato³, litio³, IMAO¹, paracetamol¹.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** clonacepam¹, alprazolam⁴, citalopram⁴, diacepam⁴, escitalopram⁴, olanzapina⁴, risperidona⁴, ziprasidona⁴, lamotrigina¹, fenitoína¹, tiagabina¹, topiramato¹, valproato¹, loracepam¹, metadona¹, midazolam¹, mirtazapina⁴, fenotiacinas¹, dicumarínicos³, warfarina³, tramadol¹, antirretrovirales¹, haloperidol¹, loratadina⁴, buprenorfina¹, corticosteroides⁴, repaglinida¹, hormonas tiroideas¹, metilfenidato¹, ariprazol⁴, trazodona¹, sertralina¹.

Fenitoína

Es metabolizada por el CYP2C9 y el CYP2C19, y es inductor del CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC^{1,4}, alimentación enteral¹ (si se administra conjuntamente), diacepam¹, carbamacepina² y oxcarbamacepina², topiramato², valproato², tizanidina¹, salicilatos en dosis altas¹, metilfenidato¹, antidepresivos tricíclicos¹, trazodona¹, ciprofloxacino¹, paroxetina¹, amiodarona², cimetidina², fluoxetina y fluvoxamina², metronidazol¹, omeprazol⁴, ticlopidina¹, sulfamidas^{1,4}, ciprofloxacino¹, fluconazol¹, trimetoprim¹.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** alimentación enteral¹ (si se administra conjuntamente), sucralfato¹, carbamacepina², tramadol^{1,4} (por descenso del umbral epileptógeno), anfetamina¹, antidepresivos tricíclicos^{1,4}, trazodona¹, ciprofloxacino¹, modafinilo^{1,4}.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** carbamacepina², warfarina², litio¹, paracetamol¹ (incrementa el riesgo de hepatotoxicidad), mirtazapina^{1,4}.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** clonacepam¹, diacepam¹, fenobarbital¹, lamotrigina^{1,4}, tiagabina², topiramato², carbamacepina², valproato², warfarina², neurolépticos^{1,4}, modafinilo^{1,4}, digital^{1,4}, hormonas tiroideas¹, antagonistas del calcio¹, levodopa¹, sertralina¹, valdecoxib¹, metadona¹.

Gabapentina

No es metabolizada por el P450

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC^{1,4}, propranolol¹ (disonías), morfina¹ (aumenta las concentraciones plasmáticas de gabapentina).
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** los que potencian su toxicidad.

Levetiracetam

No presenta interacciones farmacológicas con los fármacos habitualmente prescritos en cuidados paliativos, excepto con carbamacepina¹.

Oxcarbamacepina

Inhibidor del CYP2C19 y del CYP3A4/5.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC⁴.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** verapamilo¹, valproato¹, fenobarbital¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** fenitoína¹, lamotrigina¹, selegilina⁴
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** alprazolam⁴, quetiapina⁴, ziprasidona⁴, felodipino⁴.

Pregabalina

No es metabolizado por el P450.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC^{1,4}, antidiabéticos tiazolidinedionas¹ (pioglitazona, rosiglitazona, troglitazona), pueden aparecer edemas periféricos y descompensación cardíaca e hipertensión arterial por retención hídrica), depresores del SNC^{1,4} (neurolepticos, opioides, benzodicepinas).
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** los que potencian su toxicidad, IECA¹ (aumento del riesgo de angioedema).

Valproato

Es metabolizado por el CYP2C19 y el CYP2C9; también es metabolizado por UGT (UDP-glucuronosiltransferasa). Es inhibidor del 2C9 y del UGT.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC¹, AINE¹, topiramato¹.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** neurolepticos^{1,4} (disminuyen el umbral comicial), carbamacepina³, fenitoína³, antibióticos carbapenemes¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** lamotrigina¹, depresores del SNC¹, amitriptilina y nortriptilina¹, barbitúricos¹, carbamacepina³, fenitoína³, diacepam³, oxcarbamacepina⁴, zolpidem¹ (sonambulismo), topiramato¹.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** warfarina¹.

14.4.4 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con neurolépticos

Clorpromacina

Es metabolizada en parte por el 2D6.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** otros neurolépticos y depresores del SNC⁴ (efecto aditivo), antimuscarínicos¹ (efecto aditivo), antidepressivos tricíclicos (interacción con la isoenzima 2D6), fármacos que prolongan el QTc^{1,4} (efecto aditivo), cimetidina¹, IMAO¹, fluoxetina¹, fluvoxamina¹, venlafaxina¹ (riesgo de síndrome neuroléptico maligno), tiacidas⁴ (aumento de la fotosensibilidad e hipotensión).
- **Inhibe/disminuye su efecto:** barbitúricos¹, carbamacepina¹, litio¹, tabaco¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** fármacos que prolongan el QTc^{1,4} (efecto aditivo), propranolol¹ (inhibición del metabolismo), pindolol¹ (inhibición del metabolismo), litio¹ (síndrome neuroléptico, delirium), IMAO¹, tramadol¹ (riesgo bajo de convulsiones), antidiarreicos (efecto aditivo).
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** anticonvulsivos^{1,4} (por disminución del umbral epileptógeno), litio¹ (aumenta su eliminación renal), antiparkinsonianos².

Haloperidol

Sustrato e inhibidor del CYP2D6.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC, fármacos que pueden prolongar el QTc⁴, fármacos con efectos extrapiramidales^{1,4}, fluoxetina¹, fluvoxamina², litio², nistatina², propranolol¹, venlafaxina¹, indometacina¹, tacrina^{1,4}, itraconazol¹, fluconazol^{1,4}, ketoconazol^{1,4}.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** fenitoína², fenobarbital², rifampicina², carbamacepina²,
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** fármacos que pueden prolongar el QTc⁴, fármacos con efectos extrapiramidales^{1,4}, amitriptilina², clomipramina², desimipramina², diazóxido⁴, doxepina², fluoxetina¹, maprotilina², litio², nistatina², nortriptilina², propranolol¹, tramadol^{1,4} (riesgo de convulsiones).
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** warfarina¹, levodopa^{1,4}, tramadol^{1,4}.

Levomepromacina

Es metabolizada en parte por el 2D6.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** otros neurolépticos y depresores del SNC⁴ (efecto aditivo), antimuscarínicos¹ (efecto aditivo), antidepressivos tricíclicos (interacción con la isoenzima 2D6), fármacos que prolongan el QTc^{1,4} (efecto aditivo), cimetidina¹, IMAO¹, fluoxetina¹, fluvoxamina¹, venlafaxina¹ (riesgo de síndrome neuroléptico maligno), tiacidas⁴ (aumento de la fotosensibilidad e hipotensión).

- **Inhibe/disminuye su efecto:** barbitúricos¹, carbamacepina¹, litio¹, tabaco¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** fármacos que prolongan el QTc^{1,4} (efecto aditivo), propranolol¹ (inhibición del metabolismo), pindolol¹ (inhibición del metabolismo), litio¹ (síndrome neuroléptico, delirium), IMAO¹, tramadol¹ (riesgo bajo de convulsiones), antidiarreicos (efecto aditivo).
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** anticonvulsivos^{1,4} (por disminución del umbral epileptógeno), litio¹ (aumenta su eliminación renal), antiparkinsonianos².

Olanzapina

Es metabolizada por las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C19. Sus inductores pueden provocar una disminución del efecto de la olanzapina, y los inhibidores potenciarlo. No inhibe o induce CYP isoenzimas.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** antipsicóticos⁴ (efecto aditivo), fluvoxamina¹, puede aumentar el riesgo de prolongación del QTc de otros fármacos⁴ (ciprofloxacino⁴, norfloxacino⁴, mexiletina⁴, amiodarona⁴, metadona⁴).
- **Inhibe/disminuye su efecto:** carbamacepina¹, fenobarbital⁴, rifampicina⁴, fenitoína⁴, tabaco², ritonavir¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** antimuscarínicos³ (efecto aditivo), maprotilina⁴ (efecto aditivo anticolinérgico), bloqueadores H₁⁴ (efecto aditivo anticolinérgico), antidepresivos tricíclicos⁴ (efecto aditivo anticolinérgico), antihipertensivos⁴ (efecto hipotensor aditivo), fármacos que prolongan el QTc⁴ (efecto aditivo), litio¹ (riesgo bajo de síndrome neuroléptico maligno), antidiarreicos (efecto aditivo).
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** anticolinesterásicos⁴ (donepezilo, galantamina, rivastigmina, tacrina), antiparkinsonianos⁴, antidiabéticos³ (la olanzapina puede producir hiperglucemia).

Quetiapina

Es metabolizada por la isoenzima P4503A4. No es un inductor o inhibidor conocido del P450.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC⁴, fármacos que pueden prolongar el QTc^{1,4} (el riesgo es menor que con otros neurolépticos), ketoconazol⁴, fluoconazol⁴, itraconazol⁴, inhibidores de la proteasa retroviral^{1,4}, eritromicina¹, claritromicina⁴, danazol⁴, verapamilo⁴, lovastatina¹ (riesgo de prolongación del QTc).
- **Inhibe su efecto:** carbamacepina⁴, fenitoína¹, fenobarbital⁴, cimetidina¹,
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** litio⁴ (riesgo teórico de síndrome neuroléptico maligno), loracepam¹, tramadol⁴ (riesgo de convulsiones), metoclopramida⁴ (potenciación de efectos extrapiramidales).
- **Disminuye/inhibe el efecto de:** l-dopa⁴, antidiabéticos¹.

Risperidona

Es metabolizada por el CYP2D6, y en menor proporción por el 3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** fenitoína¹, inhibidores del 2D6^{1,4} (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, amiodarona, clorpromacina, haloperidol, cimetidina, venlafaxina), fármacos que prolongan el QTc⁴, depresores del SNC⁴ (efecto sedante aditivo), furosemida², litio¹ (riesgo de síndrome neuroléptico maligno).
- **Inhibe/disminuye su efecto:** carbamacepina¹, rifampicina¹, barbitúricos^{1,4}, fenitoína^{1,4}.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** litio¹ (riesgo de síndrome neuroléptico maligno), maprotilina¹, fármacos que prolongan el QTc⁴, antihipertensivos⁴ (efecto hipotensor aditivo), otros fármacos que producen síndrome extrapiramidal⁴.
- **Disminuye/inhibe el efecto de:** l-dopa⁴, antidiabéticos¹.

Aripiprazol

Es metabolizado por el CYP2D6 y en menor proporción por el 3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** fenitoína¹, inhibidores del 2D6^{1,4} (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina, sertralina, amiodarona, clorpromacina, haloperidol, cimetidina, venlafaxina), fármacos que prolongan el QTc⁴, depresores del SNC⁴ (efecto sedante aditivo).
- **Inhibe/disminuye su efecto:** carbamacepina¹, rifampicina¹, barbitúricos^{1,4}, fenitoína^{1,4}.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** fármacos que prolongan el QTc⁴.
- **Disminuye/inhibe el efecto de:** no interacción en este aspecto.

14.4.5 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con coanalgésicos distintos de los antidepresivos y antimicrobiales

Ketamina

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC^{1,4} (efecto sedante aditivo).
- **Inhibe/disminuye su efecto:** no interacciones.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** antihipertensivos¹ (riesgo de efecto hipotensor aditivo) hormonas tiroideas.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** antihipertensivos¹ (por efecto hipertensor).

14.4.6 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con ansiolíticos (benzodiazepinas), relajantes musculares, hipnóticos o anestésicos

Alprazolam

Es metabolizado por el CYP3A4, del que también es inhibidor.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** fluconazol¹, itraconazol¹, voriconazol¹, ketoconazol¹, claritromicina⁴, eritromicina⁴, diltiazem⁴, verapamilo⁴, nicardipino⁴, nifedipino⁴, amiodarona⁴, fluoxetina⁴, fluvoxamina⁴, nefazodona¹, indavirina¹, melatonina⁴.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** pioglitazona¹, flumazenilo², isoniazida¹, rifampicina⁴, carbamacepina⁴, fenitoína⁴, barbitúricos⁴.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** opioides, neurolépticos y sedantes en general por efecto sedante aditivo, digoxina².

Baclofeno

- **Potencia su efecto y toxicidad:** sedantes del SNC, dexibuprofeno¹, ibuprofeno¹,
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** depresores del SNC por efecto sedante aditivo, antihipertensivos⁴ (pueden provocar hiotensión).
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** antidiabéticos orales (baclofeno puede provocar hiperglucemia), antihipertensivos⁴ (por efecto hipotensor del baclofeno).

Ciclobenzaprina

Es metabolizada por el CYP3A4, 1A2 y en menor grado por el 2D6.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC⁴ (efecto aditivo), IMAO¹. Los CYP3A4 inhibidores pueden disminuir su metabolismo y aumentar su toxicidad.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** depresores del SNC⁴ (efecto aditivo), tramadol¹ (riesgo de convulsiones).

Clometiazol

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC^{1,4}, cimetidina¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** depresores del SNC^{1,4}.
- No presenta otras interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos

Clonacepam

Es sustrato del CYP3A4, por lo que sus inductores e inhibidores afectan a su eficacia y toxicidad.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC⁴ (efecto aditivo). Los CYP3A4 inhibidores pueden disminuir su metabolismo y aumentar su toxicidad. Ejemplos de inhibidores del CYP3A4 son: amiodarona, antirretrovirales, antifúngicos azoles, cimetidina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, nicardipino, verapamilo, zafirlukast, zileuton.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** flumazenilo³, carbamacepina¹, fenitoína¹, barbitúricos¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** depresores del SNC⁴ (efecto aditivo).

Diacepam

Es metabolizado por el CYP2C19 y el CYP3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC⁴ (efecto aditivo), ciprofloxacino¹, omeprazol⁴, valproato², valdecoxib¹. Los CYP3A4 inhibidores pueden disminuir su metabolismo y aumentar su toxicidad. Ejemplos de inhibidores del CYP3A4 son: amiodarona, antirretrovirales, antifúngicos azoles, cimetidina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, nicardipino, verapamilo, zafirlukast, zileuton.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** tabaco⁴, flumazenilo^{1,4}.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** digoxina².

Midazolam

Es metabolizado por el CYP3A4, del que también es inhibidor. Las interacciones con fármacos metabolizados o inhibidores de esta isoenzima están especialmente presentes cuando se administra el midazolam por vía oral, y son menos pronunciadas cuando se administra por vía parenteral.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** fluconazol¹, itraconazol¹, voriconazol¹, ketoconazol¹, claritromicina⁴, eritromicina⁴, diltiazem⁴, verapamilo⁴, nicardipino⁴, nifedipino⁴, amiodarona⁴, fluoxetina¹, fluvoxamina¹, nefazodona¹.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** pioglitazona¹, flumazenilo², isoniazida¹, rifampicina⁴, carbamacepina⁴, fenitoína⁴, barbitúricos⁴.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** opioides, neurolépticos y sedantes en general por efecto sedante aditivo.

Loracepam

Es metabolizado por glucuronación.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC^{1,4}, valproato¹.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** flumazenilo^{1,4}.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** sedantes–depresores del SNC^{1,4}.

Propofol

No es metabolizado por el P450.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC (efecto aditivo).
- No presenta otras interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos

Tizanidina

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC (efecto aditivo).
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** depresores del SNC (efecto aditivo).
- No presenta otras interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos.

Zolpidem

Es metabolizado principalmente por el CYP3A4 (esta vía de metabolización es la que está implicada principalmente en sus interacciones), y en menor medida por el CYP2C9 , CYP1A2 , CYP2D6 y CYP2C19.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC (efecto aditivo), bupropión¹, antifúngicos azoles sistémicos^{1,4}, IRSS¹, inhibidores de la proteasa retroviral^{1,4}, valproato¹,
- **Inhibe/disminuye su efecto:** flumazenilo⁴.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** depresores del SNC (efecto aditivo), IRSS¹, valproato¹.

Zopiclona

No es metabolizado por el P 450.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC (efecto aditivo), eritromicina, rifampicina.
- **Potencia el efecto de:** depresores del SNC (efecto aditivo).

14.4.7 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con antieméticos

Domperidona

- **Potencia su efecto y toxicidad:** neurolépticos¹ (efecto extrapiramidal aditivo).
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** neurolépticos¹ (efecto extrapiramidal aditivo).

Granisetrón

- **Potencia su efecto y toxicidad:** riesgo de síndrome serotoninérgico si se usa de forma conjunta con fármacos que incrementan dicho síndrome.
- **Inhibe su efecto:** no interacción en este aspecto.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** fármacos que pueden causar un síndrome serotoninérgico.
- **Inhibe el efecto de:** no interacción en este aspecto.

Metoclopramida

Es sustrato e inhibidor del CYP2D6.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** droperidol², haloperidol¹ y fenotiacinas¹ (efecto aditivo sobre discinesias y signos extrapiramidales), sertralina¹, venlafaxina¹.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** opioides⁴ (porque enlentecen el vaciamiento gástrico).
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** digoxina¹, droperidol², haloperidol¹ y fenotiacinas¹ (efecto aditivo sobre discinesias y signos extrapiramidales), sertralina¹, venlafaxina¹ y otros IRSS⁴ (riesgo bajo de síndrome serotoninérgico leve y distonías), IMAO⁴.
- **Inhibe el efecto de:** ketoprofeno¹, desketoprofeno¹, cimetidina², digoxina².

Ondansetrón

Es metabolizado por varias isoenzimas del citocromo P450: CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2. Los inductores de éstas afectarán a su metabolismo. Dado que es metabolizado por varias isoenzimas, es de esperar que la inhibición de una de ellas se vea compensada por la metabolización realizada por las otras.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** ciprofloxacino⁴ (riesgo menor de prolongar el QTc), diuréticos productores de hipopotasemia⁴ (tiacidas, riesgo menor de prolongar el QTc).
- **Inhibe su efecto:** barbitúricos¹, carbamacepina¹, fenitoína¹, rifampicina¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** fármacos que prolongan el QTc⁴, especialmente cuando se administra por vía intravenosa.

- **Inhibe/disminuye el efecto de:** tramadol¹ (disminución del efecto analgésico).

14.4.8 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o antiH₂

Cimetidina

Es inhibidor del CYP1A2 y CYP2C19, y en menor grado del CYP2D6 y CYP3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** fluvoxamina¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** fenitoína¹, carbamacepina¹, lidocaína¹, diltiazem¹, felodipino¹, nicardipino¹, nifedipino¹, nimodipino¹, verapamilo¹ (no hay interacciones con amlodipino), morfina¹ (en dosis altas de cimetidina, >600 mg/día), buprenorfina¹, warfarina³, alprazolam¹, clordiacepóxido¹, clonacepam¹, cloracepato¹, diacepam¹, midazolam¹ y triazolam¹ (no interacciona con loracepam, oxacepam, temacepam), algunos antidepresivos tricíclicos¹, IRSS e IRSN (amitriptilina, nortriptilina, imipramina, clomipramina, desipramina, fluoxetine, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, venlafaxina), metformina¹, antifúngicos azoles¹, modafinilo⁴, glipicida¹, aripiprazol⁴, amiodarona¹, metadona⁴.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** clopidogrel¹.

Lansoprazol

Es metabolizado por el CYP2C19 y el CYP3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** fluvoxamina¹.
- **Inhibe su efecto:** octreotida¹, antimuscarínicos¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** warfarina¹, digoxina⁴.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** no interacción en este aspecto.

Omeprazol

Es metabolizado por el CYP2C19 y el CYP3A4. Inhibe al CYP2C19.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** claritromicina³, fluvoxamina¹.
- **Inhibe su efecto:** octreotida¹, antimuscarínicos¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** carbamacepina², cloracepato dipotásico¹, diacepam¹, digoxina¹ (por aumento de su biodisponibilidad), fenitoína⁴, fluracepam¹, claritromicina³, triazolam¹, warfarina², sertralina⁴, escitalopram⁴, citalopram⁴, carisoprodo⁴, clomipramina⁴, metadona⁴.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** ketoconazol¹ e itraconazol¹ (por interferencia con su absorción), atazanavir¹.

Pantoprazol

Es metabolizado, y es inhibidor débil, de las isoenzimas CYP2C19 y 3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** fluvoxamina^{1,4}, fluoxetina^{1,4}.
- **Inhibe su efecto:** octreotida¹, antimuscarínicos¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** warfarina¹.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** no interacción en este aspecto.

Rabeprazol

- **Potencia su efecto y toxicidad:** fenitoína.
- **Inhibe su efecto:** octreotida¹, antimuscarínicos¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** digoxina¹ (por aumento de su biodisponibilidad), metilfenidato¹ (aumento de absorción).
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** itraconazol⁴, ketoconazol.

14.4.9 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con antisecretores

Escopolamina

- **Potencia su efecto y toxicidad:** fármacos con actividad antimuscarínica^{1,4} (amantadina, bupropión, maprotilina, olanzapina, antiH₁, fenotiacinas y antidepresivos tricíclicos, entre otros), depresores del SNC^{1,4}.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** opioides⁴ (efecto aditivo sobre estreñimiento y retención urinaria), topiramato¹, dronabinol¹, nabilona¹.
- **Disminuye/inhibe el efecto de:** eritromicina⁴ y metoclopramida⁴ (sobre aumento de la motilidad gastrointestinal).

Hioscina

- **Potencia su efecto y toxicidad:** fármacos con actividad antimuscarínica^{1,4} (amantadina, bupropión, maprotilina, olanzapina, antiH₁, fenotiacinas y antidepresivos tricíclicos, entre otros), depresores del SNC^{1,4}.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** opioides⁴ (efecto aditivo sobre estreñimiento y retención urinaria), topiramato¹, dronabinol¹, nabilona¹.
- **Disminuye/inhibe el efecto de:** eritromicina⁴ y metoclopramida⁴ (sobre la motilidad gastrointestinal).

Octreotida

Suprime la secreción de la hormona del crecimiento, por lo que puede disminuir el metabolismo de los fármacos metabolizados por el CYP3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** fluconazol¹, itraconazol¹, voriconazol¹, ketoconazol¹, claritromicina¹, eritromicina¹, diltiazem¹, verapamilo¹, nicardipino¹, amiodarona¹, fluoxetina¹, fluvoxamina¹, nefazodona¹.

- **Inhibe/disminuye su efecto:** pioglitazona¹, flumazenilo², isoniazida¹, rifampicina⁴, carbamacepina⁴, fenitoína⁴, barbitúricos⁴.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** antidiabéticos e insulina¹ (puede provocar hipoglucemia), betabloqueantes⁴ y antagonistas del calcio⁴ (puede causar efectos aditivos de hipotensión y alteraciones de la conducción cardíaca), antidiarreicos y opioides (efecto aditivo de estreñimiento), fármacos que prolonguen el QTc (por efecto aditivo).
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** metadona¹ y morfina¹ (menor efecto analgésico).

14.4.10 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con corticosteroides o progestágenos

Dexametasona

Es sustrato e inductor del CYP3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** eritromicina¹, claritromicina¹.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** barbitúricos⁴, carbamacepina⁴, fenitoína⁴.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** AINE² (efecto gastrointestinal aditivo), dicumarínicos¹, warfarina¹, diuréticos perdedores de potasio¹ (efecto aditivo).
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** antidiabéticos orales³ (puede provocar hiperglucemia), neostigmina–piridostigmina¹, dicumarínicos¹, warfarina¹, antihipertensivos¹ (por efecto contrario), escitalopram⁴.

Megestrol

- **Inhibe/disminuye su efecto:** fenitoína⁴, carbamacepina⁴, rifampicina⁴, fenobarbital⁴, pioglitazona⁴, troglitazona⁴.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** warfarina².
- No presenta otras interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos

Metilprednisolona

Es metabolizada por el CYP3A4 y la glucoproteína P.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** AINE (riesgo aditivo sobre lesiones gastrointestinales)^{1,4}, diuréticos (riesgo aditivo de pérdida de potasio)^{1,4}, verapamilo y diltiazem, antifúngicos azoles sistémicos¹.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** fenitoína¹, carbamacepina⁴, rifampicina¹, fenobarbital¹, pioglitazona⁴, troglitazona⁴.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** warfarina², neostigmina y (efecto aditivo sobre debilidad muscular), digitálicos² (por alteración de las concentraciones plasmáticas de potasio).
- **Disminuye/inhibe el efecto de:** antidiabéticos² (por su efecto hiperglucemiante).

Prednisona

- Es metabolizada por la glucoproteína P y su metabolito, la prednisolona, por el CYP3A4.
- Similar al perfil de interacciones de la metilprednisolona.

14.4.11 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con bifosfonatos

Ibandronato

No es metabolizado por el P450. Similar perfil de interacciones que pamidronato.

Pamidronato

No es metabolizado por el P450.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** diuréticos del asa⁴ (efecto aditivo sobre la hipocalcemia).
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** aumento del riesgo de daño renal con⁴: aminoglucósidos, vancomicina, AINE (riesgo añadido de lesión gastroduodenal).
- No presenta otras interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos.

Zolendronato

No es metabolizado por el P450. Similar perfil de interacciones que el pamidronato.

14.4.12 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con anticoagulantes

Heparina

- **Potencia su efecto y toxicidad:** antiagregantes y anticoagulantes orales (efecto aditivo)⁴, samario y estroncio (efecto aditivo trombocitopénico)⁴, IRSS (efecto aditivo por antiagregación plaquetaria)^{1,4}.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** digital¹, antihistamínicos¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** AINE (riesgo de sangrado si hay lesiones gastrointestinales)⁴.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** no interacción en este aspecto.

Warfarina

- **Potencia su efecto y toxicidad:** antiagregantes y anticoagulantes orales (efecto aditivo)⁴, samario y estroncio (efecto aditivo trombocitopénico)⁴, IRSS (efecto aditivo por antiagregación plaquetaria)^{1,4}.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** digital¹, antihistamínicos¹.

- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** AINE (riesgo de sangrado si hay lesiones gastrointestinales)⁴.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** no interacción en este aspecto.

Acenocumamol

- **Potencia su efecto y toxicidad:** antiagregantes y anticoagulantes orales (efecto aditivo)², samario y estroncio (efecto aditivo trombocitopénico)⁴, IRSS (efecto aditivo por antiagregación plaquetaria)^{1,4}, antagonistas H₂², amiodarona², eritromicina², imidazoles², sulfonamidas².
- **Inhibe/disminuye su efecto:** digital¹, antihistamínicos¹, carbamacepina², tiacidas², verapamilo².
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** AINE (riesgo de sangrado si hay lesiones gastrointestinales)⁴.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** no interacción en este aspecto.

14.4.13 **Pacientes que precisan o reciben tratamiento con laxantes o fármacos alternativos por estreñimiento pertinaz**

Bisacodilo

No presenta interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos.

Colchicina

Parcialmente metabolizada por el CYP3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** eritromicina⁴, claritromicina^{1,4}, azitromicina⁴, verapamilo^{1,4}, diltiazem^{1,4}, nicardipino⁴, amiodarona⁴, digoxina⁴, itraconazol – ketoconazol – fluconazol¹ (reacciones graves si hay, además, insuficiencia renal), antirretrovirales⁴.
- No presenta otras interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos.

Docusato

No presenta interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos.

Metilnaltrexona

No presenta interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos.

Senósidos

No presenta interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos.

Naloxegol

- **Potencia su efecto y toxicidad:** naloxona¹.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** su absorción se ve alterada por las comidas.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** benzodiacepinas, levomepromacina, alvimopan⁴ (riesgo potencial de síndrome de abstinencia opiode en pacientes en tratamiento con analgésicos opioides), IRSS⁴ y duloxetina⁴ (riesgo potencial de síndrome serotoninérgico).
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** opioides¹.

14.4.14 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con diuréticos

Furosemida

- **Potencia su efecto y toxicidad:** antiarrítmicos⁴ (por la hipopotasemia que puede producir la furosemida), antihipertensivos¹ (por depleción de volumen), litio¹ (disminución de su excreción).
- **Inhibe/disminuye su efecto:** colestiramina¹, AINE⁴, fenitoína¹.
- **Potencia el efecto de:** AINE⁴ (riesgo de nefrotoxicidad), aminoglucósidos³ (riesgo de ototoxicidad y dudoso de nefrotoxicidad).
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** antidiabéticos orales⁴ (por la hiperglucemia e hipocaliemia que puede provocar la furosemida).

Espirinolactona

- **Potencia su efecto y toxicidad:** AINE^{1,4} (daño renal), opioides^{1,4} (riesgo de hipotensión ortostática).
- **Inhibe/disminuye su efecto:** AINE^{1,4}.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** diuréticos ahorradores de potasio⁴, fármacos que favorecen la hipercaliemia^{1,4} (IECA, ARA II, trimetoprim, heparina, especialmente si hay insuficiencia renal), antihipertensivos (efecto aditivo), digital^{1,4}, litio¹, AINE^{1,4} (daño renal), IMAO^{1,4}, alvimopan¹.
- **Disminuye/inhibe el efecto de:** warfarina¹.

14.4.15 Pacientes que precisan o reciben tratamiento con otros fármacos de uso no frecuente en cuidados paliativos

Fluconazol

Es un inhibidor del CYP2C9 y del CYP3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** tiacidas¹, eritromicina², amiodarona^{1,4}.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** rifampicina¹.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** valdecoxib¹, celocoxib¹, flurbiprofeno¹, warfarina¹, cisaprida¹, terfenadina¹, fenitoína¹, midazolam¹, triazolam¹ y otras benzodiacepinas⁴, modafinilo⁴, metadona^{2,4}, fentanilo^{2,4}, alfentanilo^{2,4}, surfentanilo^{2,4}, buprenorfina^{2,4}, antagonistas del calcio⁴ (como diltiazem, felodipino, verapamilo), haloperidol⁴, amitriptilina^{1,4}, sulfonilureas^{1,4}, rosiglitazona y pioglitazona⁴, aripiprazol¹, eritromicina², amiodarona^{1,4}, quetiapina¹, carvedilol¹.
- **Inhibe el efecto de:** no interacción en este aspecto.

Metronidazol

- **Potencia su efecto y toxicidad:** amitriptilina¹, clomipramina¹, desimipramina¹, nortriptilina¹, maprotilina¹, dexibuprofeno¹, ibuprofeno¹, alcohol² (efecto tipo disulfiram), cimetidina³.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** warfarina², disulfiram², litio¹, fenitoína¹, carbamacepina¹.
- **Inhibe/disminuye el efecto de:** levodopa¹.

Nistatina

No presenta interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos.

Colestiramina

No se ha objetivado *in vivo* que inhiba de forma importante ninguna enzima del P450.

- **Inhibe/disminuye su efecto:** por alteración de su absorción oral: furosemida, penicilina G, propranolol, tetraciclinas, valproato, AINE, tiacida, glipicida, digitoxina, levotiroxina, metronidazol, hidrocortisona. Para minimizar el efecto, se han de administrar los fármacos separadamente, con 4-6 horas de diferencia.
- No presenta otras interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos.

Dextrometorfano

Es metabolizado por el 2D6.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** IMAO (alto riesgo de síndrome serotoninérgico), IRSS¹ (riesgo de síndrome serotoninérgico, mínimo con citalopram y escitalopram), celecoxib¹, ketamina⁴.
- **Potencia el efecto y toxicidad de:** ketamina⁴.
- No presenta otras interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos.

Dronabinol

Es sustrato del P450 CYP2C9.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC⁴, nabilona⁴, naloxona-naltrexona y fluoxetina (potencia los efectos euforizantes y el riesgo de hipomanía)¹, anfetaminas y metilfenidato (riesgo de hipertensión y arritmias cardíacas)¹.
- No presenta otras interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos.

Nabilona

Es un inhibidor moderado del CYP2C8 y 2C9 y débil del CYP2E1 y 3A4.

- **Potencia su efecto y toxicidad:** depresores del SNC⁴, dronabinol⁴, naloxona-naltrexona y fluoxetina (potencia los efectos euforizantes y el riesgo de hipomanía)¹, anfetaminas y metilfenidato (riesgo de hipertensión y arritmias cardíacas)¹.
- No presenta otras interacciones de trascendencia clínica con fármacos de uso habitual en cuidados paliativos.

Naltrexona

- **Potencia su efecto y toxicidad:** fenotiacinas (somnolencia)¹.
- **Inhibe/disminuye su efecto:** opioides.
- **Potencia el efecto y la toxicidad de:** naloxona, dronabinol – nabilona¹ (aumenta los efectos euforizantes).
- **Disminuye/inhibe el efecto de:** opioides^{1,4} (riesgo de síndrome de abstinencia).

Capítulo 14.5

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

Montserrat Otero Tejera, María Candelaria Afonso Flores,
Rosa María Heras Álvarez

INTRODUCCIÓN	669
SITUACIONES CLÍNICAS	673
14.5.1. Vía venosa	673
14.5.2 Reservorio subcutáneo	674
14.5.3 Catéter de Hickman	674
14.5.4 Catéter PICC	675
14.5.5 Vía subcutánea	675
14.5.6 Vía transdérmica	677
14.5.7 Vía transmucosa oral	678
ANEXOS	679

Capítulo 14.5

INTRODUCCIÓN

Consideraciones generales

Las vías para la administración de los fármacos de uso habitual en cuidados paliativos son: oral, transdérmica, transmucosa oral, intranasal, rectal y parenteral (intramuscular, intravenosa, subcutánea).

La administración por las vías transmucosa oral e intranasal ayuda a optimizar el control del dolor irruptivo, al favorecer la obtención de un alivio rápido del dolor en tiempos parecidos a los que se obtiene mediante la administración parenteral de los analgésicos y son de uso sencillo.

Vía oral

La vía oral es de elección, pues es cómoda y favorece la independencia del paciente.

Vía transdérmica

La vía transdérmica permite la administración de analgésicos lipofílicos, como el fentanilo y la buprenorfina. Es especialmente útil para la administración de analgésicos cuando el paciente tiene dificultades para la administración de éstos por vía oral. Es una alternativa a la administración parenteral de analgésicos en la situación de últimos días.

La absorción transdérmica de los fármacos es lenta, por lo que esta vía de administración no es adecuada para el control rápido de síntomas intensos como el dolor o la disnea. Una vez el síntoma está bajo control, puede utilizarse esta vía para favorecer, por su comodidad, la adherencia del paciente al tratamiento.

Vía transmucosa oral

Comprende las vías transmucosa bucal, lingual y sublingual.

Transmucosa bucal

Está constituida por la mucosa de la boca y del paladar, sin incluir la zona lingual ni sublingual.

Se dispone de una formulación para la administración de fentanilo por vía transmucosa bucal de acción rápida. Es importante informar al paciente acerca de la forma de administración, para asegurar que la utilización sea correcta. Para ello el paciente debe colocar el comprimido (en forma de chupete) entre la mucosa de la mejilla y la encía, o friccionarlo levemente en la mucosa de la mejilla. Puede

utilizar una sola mejilla o intercambiar la zona de administración con la otra mejilla. La formulación disponible de fentanilo requiere que el proceso de contacto entre el comprimido y la mucosa dure al menos 15 minutos para asegurar la absorción del fármaco.

Transmucosa lingual

El fármaco se coloca encima de la lengua hasta su disolución. Por lo general, las formulaciones que admiten esta vía de administración reciben el nombre de comprimidos, o películas, bucodispersables.

Sublingual

El fármaco se coloca debajo de la lengua hasta su disolución, aunque algunas formulaciones farmacológicas no se disuelven completamente, de manera que queda un resto mínimo.

La vía sublingual se utiliza para la administración de ansiolíticos, neurolépticos y analgésicos de acción rápida, como el fentanilo.

Vía intranasal

El uso de la vía nasal conlleva la administración del fármaco en el interior de la fosa nasal, siguiendo el procedimiento descrito para cada formulación que se use.

La vía intranasal es una opción adecuada para la administración del fentanilo de acción rápida para el control de las crisis de dolor. También es útil para la administración de midazolam en el tratamiento de la crisis convulsiva o como ansiolítico.

Vía rectal

La vía rectal no es de uso habitual en cuidados paliativos, excepto para la administración de enemas y diacepam para el control de las convulsiones.

Vía intramuscular

La vía intramuscular no se utiliza para la administración de analgésicos, pues causa más dolor que la vía subcutánea. Se usa especialmente para administrar neurolépticos, como las fenotiacinas, en dosis altas.

Vía venosa

La vía venosa (iv) es adecuada para la administración de medicamentos en pacientes, generalmente ingresados, con síntomas inestables, pues favorece un efecto rápido del fármaco.

Debería estar disponible en todos los pacientes con riesgo elevado de presentar complicaciones causantes de un intenso sufrimiento como disnea, hemorragia o agitación. El problema que presenta, en los pacientes con cáncer avanzado, es la fragilidad de las venas periféricas, que están dañadas por la caquexia o por la quimioterapia, factores que influyen en el desarrollo temprano de flebitis, que acorta la viabilidad del acceso venoso periférico.

Como alternativa al acceso venoso periférico se dispone del acceso a venas centrales a través de catéteres como el reservorio subcutáneo, PICC y Hickman:

- El reservorio es un dispositivo situado a nivel subcutáneo, formado por un borde de acero o poliéster plástico y una membrana interior de silicona que se conecta a un catéter flexible con una o dos vías, cuyo extremo distal está insertado en la unión de la vena cava superior con la aurícula derecha. Su implantación se realiza mediante cirugía, bajo anestesia local. La administración de la medicación es a través de la piel en el interior del reservorio.
- El PICC es un catéter de acceso venoso central de inserción periférica. Suele colocarse en las venas de la fosa antecubital para llegar a la vena cava superior. Es preciso comprobar, mediante estudio radiológico de tórax o ECG intracavitario, que está bien ubicado.
- El catéter Hickman es un tubo largo flexible de silicona radioopaca de una, dos o tres luces. Su implantación es quirúrgica, preferentemente en la vena cava superior, yugular interna o externa, subclavia o axilar. Se establece un túnel subcutáneo por el que transcurre el catéter desde su inserción venosa hasta su salida al exterior.

Vía subcutánea

La vía subcutánea (sc) es una de las mejores opciones para la administración parenteral de fármacos en cuidados paliativos. Presenta menor riesgo de complicaciones que la vía venosa, y su uso es sencillo por lo que puede ser fácilmente utilizada en el domicilio.

Puede utilizarse para la administración de fármacos en “bolo” o en infusión continua. Para ello se utilizarán las bombas disponibles (bombas de batería o bombas elastoméricas).

La vía sc presenta las siguientes ventajas:

- Apenas causa dolor, dado que el tejido celular subcutáneo tiene pocos receptores del dolor.
- Presenta una adecuada vascularización, por lo que favorece una buena absorción de los fármacos, casi más rápida que la vía intramuscular y más rápida que la vía oral; además, con su uso se evita el metabolismo de primer paso hepático.
- La flexibilidad y la capacidad de absorción del tejido conectivo permite administrar volúmenes de hasta 1,5 litros de líquido en 24 horas.
- Es una vía de fácil acceso, cuyo uso y mantenimiento no requiere personal especializado. Una vez realizado el adiestramiento a los cuidadores para su mantenimiento y uso, es una vía de uso parenteral en el domicilio.

Se usa para la administración de diversos fármacos que permiten el control de síntomas como dolor, disnea, vómitos, agitación, fiebre y estertores, así como para la hidratación del paciente (hipodermocclisis).

En el anexo se recoge una descripción breve de los fármacos con los que existe experiencia en su administración subcutánea; en algunos casos, esta administración no está recogida en la ficha técnica del fármaco. En consonancia con el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio (publicado en el BOE nº 174 del 20 de julio de 2009, que desarrolla la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos), podrían utilizarse los fármacos, que fueran adecuados, por vía subcutánea, aunque este uso no se incluya en la ficha técnica autorizada, bajo un protocolo clínico avalado por los organismos competentes (habitualmente la comisión de farmacia) del centro de atención sanitaria.

Bibliografía

- Fonzo-Christe C, Vukasovic C, Wasilewski-Rasca A-F, Bonnabry P. Subcutaneous administration of drugs in the elderly: survey of practice and systematic literature review *Palliat Med.* 2005;19:208-219.
- Centre for Palliative Care Research and Education. Guidelines for Syringe Driver Management in Palliative Care. Queensland Health, 2006.
- Schug SA, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. *Drugs.* 2017;77(7):747-763.
- Wilcox A, Howard P, Charlesworth S. Palliative care formulary, Seventh ed. London: Pharmaceutical Press, 2020.
- Auría Genzor G., Cabrero Claver AI, Narvi3n Carriquiri A, Ortega Riba V, Pu3rtolas G3erri Y. Gu3a de Pr3ctica Cl3nica para el Manejo de la V3a Subcut3nea. Servicio Aragon3s de Salud, 2020 .
- Pita P, Loureiro MP, Rumbo JM, Cortizas JS, Aneiros MM, Aramburu MC, Galego MdC, Garc3a MG, L3pez A, Miralles C, Rivera P, Rodr3guez I, Rodr3guez MR. Procedimiento de canalizaci3n y cuidados de la v3a venosa perif3rica. Servicio Gallego de Salud. 2019. Disponible en <https://www.sergas.es/A-nosa-organizacion/Publicaci3n-da-Organizaci3n>
- 3lvarez Colorado M, Amoedo Albero MC, Cano T3bar AM, Gand3a Herrero M, Garc3a Verde I, Gil L3pez J, et al. En Mart3nez Cruz MB. Gu3a de recomendaciones pr3cticas. Uso de la v3a subcut3nea. Madrid: IM&C; 2021.
- Wernli U, D3rr F, Jean-Petit-Matile S, Kobleder A, Meyer-Masseti C. Subcutaneous Drugs and Off-label Use in Hospice and Palliative Care: A Scoping Review. *J Pain Symptom Manage.* 2022;64(5):250-259.

SITUACIONES CLÍNICAS

14.5.1. Vía venosa

El objetivo es mantener la permeabilidad de la vía para su utilización y prevenir la infección u otras complicaciones relacionadas con un acceso venoso.

Selección de la zona de inserción de una vía periférica, elección del catéter y cuidados

- La vía venosa periférica debería utilizarse solo para tratamientos de corta duración.
- Lo habitual es el uso de un catéter de longitud corta, de calibres entre 24G y 14G. Si es necesaria la administración de fármacos irritantes o hipertónicos, debería utilizarse catéteres de longitud media (p. ej., VENO-CATH®) o catéteres centrales de inserción periférica (p. ej., DRUM®).
- Se tendrá en cuenta la actividad del paciente (movilidad, agitación) eligiendo la zona más adecuada para el acceso venoso. Entrañarán un menor riesgo de flebitis mecánica o extravasación las zonas con menor movilidad (antebrazo, brazo) y un mayor riesgo las zonas de flexión (muñeca, dorso de la mano o flexura del codo).
- Se evitará el brazo dominante o el miembro afectado por mastectomía, linfedema o zonas cercanas a las lesiones anteriores, o irradiadas, así como venas que han presentado flebitis anteriormente, estén esclerosadas o inflamadas.
- Los pacientes con enfermedades en fase terminal desarrollan rápidamente flebitis. Por ello se debería comprobar con regularidad la zona de punción y la permeabilidad de la vía, con el fin de detectar tempranamente posibles complicaciones. Un signo temprano de flebitis es la existencia de dolor cuando se administra medicación o suero fisiológico. Se ha de retirar el catéter siempre que exista flebitis, extravasación, obstrucción o sospecha de infección y valorar un tratamiento local.
- Considerar la necesidad de diluir la medicación que se va a administrar, pues la flebitis química es muy frecuente tras la administración de soluciones ácidas, alcalinas o hipertónicas. También influye la inyección rápida o la administración de soluciones en las que los fármacos han precipitado. Se considera que los siguientes fármacos provocan con elevada frecuencia flebitis: antibióticos, anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital) benzodiacepinas (diazepam, midazolam), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), soluciones electrolíticas (potasio), clorpromazina.

14.5.2 Reservorio subcutáneo

- Acceso al reservorio:
 - Se utilizarán agujas especiales tipo huber (Gripper ®) de calibre adecuado. Purgar antes de la inserción con suero salino el sistema de alargadera y pinzar. Utilizar una técnica estéril para la manipulación del catéter.
 - Valorar la zona (no utilizar si hay edema, ulceración o supuración dérmica) y desinfectar con clorhexidina al 2% o povidona yodada.
 - Localizar por palpación y fijar con los dedos pulgar e índice de la mano no dominante el reservorio. Insertar la aguja perpendicular a la membrana con una pequeña presión haciéndola avanzar hasta el tope metálico.
 - Realizar lavado con 20 cc de suero fisiológico y conectar el dispositivo a utilizar o colocar el tapón de bioseguridad.
- Mantenimiento:
 - El cambio de aguja se realizará cada 7 días.
 - Retirar la aguja del reservorio cuando su uso ya no sea necesario.
 - El sellado del reservorio se realizará cada mes con una ampolla de Fibrilin unidosis 5 cc si no está en uso.
 - Para disminuir el riesgo de infección, limitar el uso de llaves de tres pasos y de alargaderas.
 - Lavar con 10 cc de suero fisiológico después de administrar cada medicación. Si se utilizan hemoderivados y soluciones viscosas lavar con 20 mL de suero fisiológico.

14.5.3 Catéter de Hickman

Existen dos pautas de cuidados según el tiempo de implantación:

- Catéter de reciente implantación:
 - Cura estéril diaria de la zona de inserción durante los primeros 10-15 días.
 - Si el paciente experimenta dolor al realizar la cura, administrar analgesia previamente.
 - Vigilar un posible sangrado en el apósito, y la presencia de hematomas o signos de infección (fiebre, tumefacción, dolor).
- Catéter con más de 10 días de implantación:
 - Cura aséptica de la zona de inserción cada 48 horas.
 - Al retirar el apósito, observar la zona por si hubiera signos de complicaciones. Limpiar la zona con gasas estériles empapadas en suero fisiológico desde la zona central a la distal.
 - Desinfectar la zona de inserción y el catéter con antiséptico: clorhexidina al 2%.
 - Cuando no se esté utilizando, el catéter estará totalmente tapado y con una solución de mantenimiento del catéter (actividad descrita

como sellado del sistema), consistente en 20 cc de suero fisiológico y 5 cc de Fibrilin® por cada vía del catéter. Este sellado se realizará mensualmente.

- Desinfectar los tapones de bioseguridad cada vez que se vayan a utilizar.

14.5.4 Catéter PICC

La cura del punto de inserción se realiza cada 7-10 días o cuando sea preciso en caso de complicaciones locales. Se realizará de forma estéril.

- Procedimiento:
 - Limpieza y desinfección del punto de inserción y de la zona colindante.
 - Cambio de apósito cuando sea preciso y tapones de bioseguridad cada 7 días.
 - Comprobación periódica del punto de inserción y del estado del catéter.
 - Lavado con 10 mL de suero fisiológico o 20 mL en caso de extracción o perfusión de sangre (sellado del catéter).

14.5.5 Vía subcutánea

- Inserción subcutánea de la cánula y conexión al sistema:
 - Utilizar una palomita 21-25 G. Las cánulas de teflón son menos irritantes, favorecen el mantenimiento de la vía, pero son más caras que las cánulas de metal. En muchos hospitales las cánulas de metal han sido retiradas por cuestiones de bioseguridad. Hay sistemas de inserción de agujas de teflón específicos comercializados, como el tipo Neria™. También podrían utilizarse catéteres de uso venoso de inserción periférica de pequeño calibre, aunque ofrecen más dificultad a la hora de realizar la fijación al carecer de “alas”.
 - Insertar la palomita en la hipodermis.
 - Realizar la inserción presionando y levantando la piel con el tejido celular subcutáneo, insertar la cánula usando un ángulo de 30-45° y con el bisel hacia arriba. Algunas guías recomiendan pinchar con el bisel hacia abajo cuando se usa una palomita de metal y en pacientes con caquexia. Con los sistemas tipo Neria™ la aguja se inserta de forma perpendicular.
 - Fijar la cánula a la piel (utilizar apósitos transparentes para permitir la inspección de la zona).
 - Hacer un bucle con el tubo de la cánula para prevenir tracciones directas sobre la cánula, y volver a fijar a la piel.
 - Conectar el tubo de la cánula a la bomba de infusión o al tapón de bioseguridad.

- Selección de la zona de inserción:
 - Utilizar una zona corporal con adecuado tejido celular subcutáneo, como los pectorales y el hemiabdomen.
 - No colocar la cánula en zonas cercanas a articulaciones ni en prominencias óseas.
 - Seleccionar zonas que sean fácilmente accesibles para favorecer la visualización y el cuidado.
 - Tener en cuenta que las zonas de inserción deben cambiarse cada 3-7 días.
 - El tórax (lejos de la axila) y el abdomen suelen ser los sitios de elección. En los pacientes con caquexia grave seleccionar el abdomen. En la inserción, orientar la cánula hacia el eje central del cuerpo para evitar pinchazos al sentarse o acostarse.
 - Las zonas que presentan alguna de las siguientes características no deberían elegirse para la colocación de la vía subcutánea: linfedema y edemas, zonas recientemente expuestas a radioterapia, infecciones, úlceras tumorales, metástasis o infiltraciones tumorales cutáneas, zonas cercanas a prominencias óseas o en ellas, o ascitis intensa.
- Cuidados de la zona de inserción:
 - La zona de colocación de la cánula debe recibir los cuidados habituales de las vías parenterales de administración de fármacos.
 - Realizar un control periódico de la viabilidad del catéter, monitorizando la aparición de complicaciones (inflamación, infección). Retirada de la vía y cambio de la zona de punción si aparece: inflamación, infección, intolerancia por parte del paciente, hematomas, sangre en la tubuladura.
 - La viabilidad de la vía subcutánea oscila entre 3 y 7 días (esto último solo en caso de su uso para hipodermoclisis). Infiuye en ello la administración de un fármaco o la dilución de varios fármacos y la isotonicidad y pH de los diluyentes.
 - Nuestro grupo de trabajo considera adecuada la rotación de la zona de punción diariamente en los casos en los que se administra un fármaco con riesgo de irritación moderado. En estos casos, una forma de prolongar la duración de la viabilidad de la vía subcutánea es administrar 0,5-1 mg de dexametasona 30-60 minutos antes de iniciar la perfusión, o incluir este antiinflamatorio en la dilución de los fármacos si fuera posible.
- Administración de la medicación en dosis reiteradas o bolus:
 - La vía subcutánea puede ser utilizada para la administración de dosis únicas o reiteradas de fármacos. Puede utilizarse la misma vía para la administración de diferentes fármacos poco irritantes y que sean compatibles.
 - Para los fármacos que pueden provocar una irritación moderada se recomienda la inyección subcutánea directa, y cambiar la zona de inyección con cada administración.

- Administración de perfusiones continuas:
 - La vía subcutánea puede ser utilizada para la administración de una perfusión continua de uno o varios fármacos. En este caso, debe insertarse en el tejido subcutáneo una aguja con cánula que se conectará al sistema de perfusión. Puede utilizarse cualquier bomba de perfusión continua.
 - Para su uso en el domicilio existen en el mercado bombas elastoméricas que disponen de un sistema impelente mecánico que no precisa suministro eléctrico o de batería.
 - La selección de la bomba depende de la duración de la perfusión y del volumen que se desee administrar. En general, se dispone de bombas de distinto volumen, y de diferente duración, desde 1 a 7 días, que permiten a su vez distintas velocidades de perfusión. En este capítulo no se procede a la descripción de cada modalidad de bomba dada la oferta existente, por lo que se recomienda recurrir a las documentaciones proporcionadas por el fabricante.
- Educación del paciente y de la familia:
 - En los casos en que el paciente permanece en el domicilio, éste (si su capacidad cognitiva lo permite) y su familia son asesorados sobre el uso y los cuidados de la vía subcutánea.
 - La información y educación está centrada en el uso, el porqué de la elección, en los cuidados pertinentes, y en la detección temprana de las complicaciones; para ello se ha de insistir en la vigilancia de la zona de punción al menos dos veces al día.

14.5.6 Vía transdérmica

- No es la vía de elección para obtener un efecto rápido de los fármacos.
- Los parches de analgésicos pueden colocarse en cualquier zona del cuerpo, excepto en las que hay vello o alteración de la integridad cutánea. La zona de colocación no debe ser rasurada para no alterar la velocidad de absorción de los fármacos.
- El cambio del sistema de administración transdérmica se realizará según indicaciones del fabricante. Debe rotarse, o cambiarse, la zona de colocación con cada nuevo parche. Por lo general, los sistemas de administración de fentanilo se cambian cada 72 horas y los de buprenorfina, disponibles en este momento en España, cada 72-96 horas. Algunos pacientes pueden precisar que los cambios se realicen cada menos tiempo por descompensación del dolor horas antes del cambio.
- Los parches no se deberían cortar para su administración, pues no existe seguridad respecto de la dosis que se administra con cada porción. Solo deberían cortarse los parches que dispongan de una marca específica, realizada por la fábrica, del lugar donde realizar el corte.
- Si existen problemas de adherencia, puede utilizarse apósitos en los bordes del parche para fijarlo.

- En caso de fiebre, debería monitorizarse el efecto de los opioides ante la posibilidad de que la absorción esté aumentada debido a vasodilatación cutánea.
- Para el ajuste de las dosis cuando se modifica la administración de los fármacos analgésicos desde la vía parenteral u oral a la transdérmica, y viceversa, consultar el capítulo correspondiente.

14.5.7 Vía transmucosa oral

- Es recomendable realizar unos cuidados adecuados de la boca (véase el capítulo 6.1). La existencia de xerostomía no contraindica el uso de esta vía.
- En el caso de la vía transmucosa bucal, para que el fármaco se absorba, el dispositivo tiene que estar en contacto continuo con la mucosa oral interna de los maxilares o la existente entre ellos. La utilización del dispositivo sobre la mucosa lingual altera la absorción y la eficacia del fármaco. Educar al paciente respecto al uso del fármaco según las recomendaciones del fabricante.
- En el caso de una boca seca, el paciente puede humedecerla minutos antes de la administración del fármaco.
- Educar al paciente sobre el uso de cada fármaco.

ANEXO. FÁRMACOS DE USO POR VÍA SUBCUTÁNEA

Los fármacos marcados con un asterisco tienen descrita su administración subcutánea en la ficha técnica.

Analgésicos opioides

Fentanilo, oxycodona*, buprenorfina, cloruro mórfico*, petidina o meperidina, tramadol*, metadona* (su uso subcutáneo puede ser irritante, se recomienda cambiar la zona de punción en cada administración en bolo, o cambiar cada 24 horas la zona de administración continua. Para disminuir el riesgo de irritación puede administrarse 10-30 minutos antes 1 mg de dexametasona en la zona de inserción de la infusión subcutánea).

AINE

Diclofenaco, ketorolaco. El uso de ambos por vía subcutánea puede ser irritante, por lo que se recomienda cambiar la zona de punción en cada administración en bolo.

Paracetamol. Existen algunas comunicaciones sobre su uso subcutáneo, administrado en infusión, sin problemas especiales. No obstante, es cuestionable la necesidad de su uso por vía subcutánea cuando se dispone de mayor experiencia con el uso de otros antitérmicos.

Antihistamínicos

Dexclorfeniramina.

Antagonistas opioides

Naloxona, metilnaltrexona*.

Antiasmáticos/broncodilatadores

Adrenalina*, salbutamol*.

Antibióticos

Debería plantearse la necesidad del tratamiento antibiótico en un paciente en situación de fragilidad con problemas para la obtención de una vía de administración intravenosa. Si se precisara, considerar:

- Información disponible sobre su uso subcutáneo sin especiales efectos secundarios: ceftriaxona, cefepime, ertapenem.
- Información controvertida o no disponible sobre su administración subcutánea: gentamicina, teicoplanina y tobramicina, amikacina, ampicilina y otros antibióticos.

Anticonvulsivos

Levetiracetam, valproato. Se recomienda administrar las dosis mediante infusión en 1-3 horas.

Fenobarbital. También utilizado en la sedación paliativa. La administración subcutánea puede ser irritante y producir necrosis, por lo que se recomienda cambiar la zona de administración con cada dosis, o usar la dosis total diaria en infusión diluida.

Anticolinérgicos

Atropina*, butilscopolamina*, escopolamina*.

Antieméticos

Metoclopramida, ondansetrón, granisetrón.

Antiulcerosos gástricos

Omeprazol. Su uso subcutáneo puede ser irritante, por lo que se recomienda administrarlo en una infusión de 3-4 horas de duración.

Benzodiacepinas

Midazolam, clonacepam.

Corticoides

Dexametasona, hidrocortisona. En la ficha técnica se describe su administración en tejidos blandos.

Diuréticos

Furosemida.

Derivados de hormonas

Calcitonina*, octreotida*.

Neurolépticos

Haloperidol, levomepromazina. Su uso puede ser irritante, generalmente relacionado con las dosis. Se recomienda cambiar la zona de punción en cada administración en bolo, o cambiar cada 24 horas la zona de administración continua.

Sedantes/anestésicos

Ketamina.

Hidratación subcutánea

Se puede administrar suero fisiológico al 0,9%, suero glucosado al 2,5% y al 5%, suero glucosalino al 0,3 %, que pueden contener 20-40 mEq de cloruro potásico. La velocidad de absorción subcutánea es de hasta 80 mL/h si se utiliza una infusión continua. El volumen de sueros recomendado para administrar por hipodermocclisis es de 1,5 litros/24 h por la misma zona. Si se precisara administrar mayor cantidad, se puede utilizar simultáneamente una segunda hipodermocclisis y administrar así hasta 3.000 mL/24 h.

Para facilitar la rapidez de absorción se puede administrar entre 150-300 UI de hialuronidasa 30-60 minutos antes. Su elevado coste no favorece su uso sistémico.

Fármacos cuya administración por vía subcutánea no está indicada

Adenosina, amiodarona, otros antibióticos no mencionados, baclofeno, biperideno, bufomedilo, cloracepato dipotásico, clorpromacina, diacepam, digoxina, dopamina, flunitracepam, metamizol, nitroglicerina, sulpirida, teofilina, tiamina, verapamilo.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ACOD: anticoagulantes orales directos

Cc: centímetro cúbico

Cr: creatinina

CrCl: aclaramiento de creatinina

ECG: electrocardiograma

EIO: estreñimiento inducido por opioides

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa

FG: filtrado glomerular

FGe: filtrado glomerular estimado

FR: frecuencia respiratoria

HBPM: heparina de bajo peso molecular

HTP: hipertensión portal

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IRA: insuficiencia renal aguda

IRSS: inhibidor de la recaptación selectiva de serotonina

IRSN: inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina

lpm: latidos por minuto

MEC: miniexamen cognoscitivo

NMDA: ácido N-metil-D-aspartico

O₂: oxígeno

PAMORA: acrónimo inglés de antagonistas de receptores periféricos, intestinales, de los opioides

PDA: planificación de decisiones anticipadas

PaP: palliative prognostic score

PICC: catéter central de inserción periférica

PPS: palliative performance scale

GPS: Glasgow prognostic score

PPI: palliative prognosis index

PiPS: prognosis in palliative care study

RASS: acrónimo inglés de escala de agitación sedación de Richmond

SNC: sistema nervioso central

TA: tensión arterial

TVP: trombosis venosa profunda

TEP: tromboembolismo pulmonar

