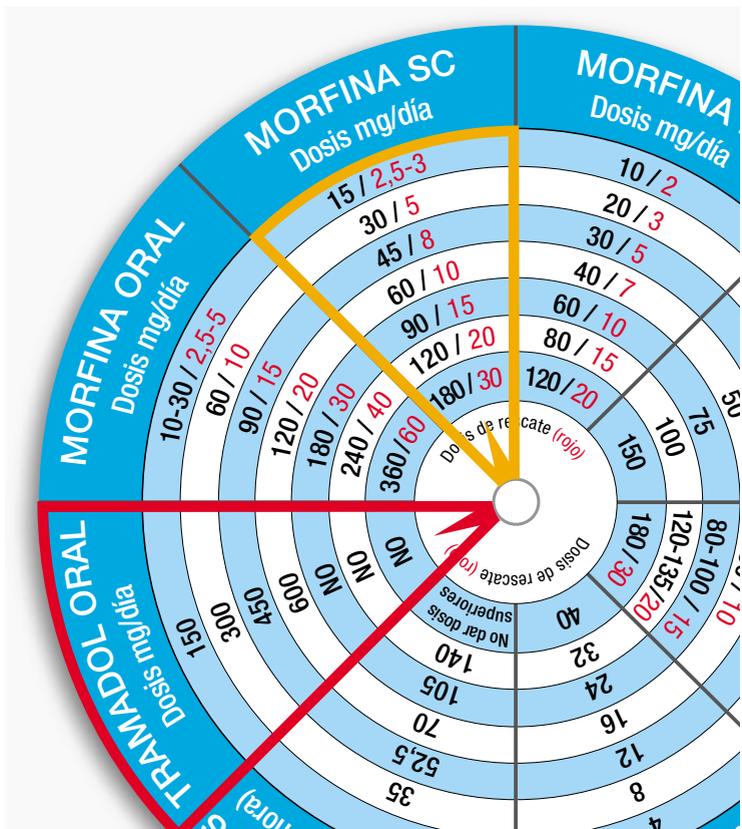


Uso seguro de OPIOIDES

en pacientes en situación terminal



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Uso seguro de

OPIOIDES

en pacientes en situación terminal

USO seguro de opioides en pacientes en situación terminal : guía de práctica clínica / [coordinación, Juan Antonio Guerra de Hoyos, Reyes Sanz Amores ; autoría, Juan Antonio Guerra de Hoyos, Reyes Sanz Amores ... et al.] . -- [Sevilla] : Consejería de Salud, [2010]

120 p. ; 24 x 17 cm

1. Enfermo terminal
2. Narcóticos-Administración y dosificación
3. Calidad de la atención de salud I. Guerra de Hoyos, Juan Antonio II. Sanz Amores, Reyes

III. Andalucía. Consejería de Salud

QV 89

Este documento se ha realizado con fondos de la Estrategia de Seguridad del MSC 2008 para el desarrollo del Plan Andaluz de Cuidados Paliativos 2008-2012 y el Plan Andaluz de Atención a las personas con Dolor 2010-2013.

© Consejería de Salud

Edita: Consejería de Salud

ISBN: 978-84-693-9870-8

Deposito legal: SE-993-2011

Producción: Artefacto

Índice

	Presentación	5
	Autoría y colaboraciones	6
	Preguntas a responder	8
	Resumen de recomendaciones	10
1	Introducción	15
2	Alcance y objetivos	19
3	Metodología	23
	> Constitución del grupo elaborador de la guía	25
	> Participación e implicación de pacientes y cuidadores en la elaboración de la guía.	25
	> Priorización de resultados de interés	26
	> Revisión bibliográfica	28
	> Evaluación de la calidad de los estudios y resumen de la evidencia	33
	> Formulación de recomendaciones basada en la metodología GRADE	35
	> Revisión externa	35
	> Procedimientos de actualización de la GPC	36
4	Información clínica	37
5	Aplicabilidad. Barreras. Indicadores para la implantación	65
	Anexos	71
	> Metodología y tablas GRADE	73
	> Incorporación de la voz de la ciudadanía. Estudio cualitativo.	87
	> Decálogo de buenas prácticas en el uso de los opioides	91
	> Características de los opioides disponibles	92
	> Uso seguro de opioides	96
	> Barreras y estrategias para la implantación	103
	> Abreviaturas y Glosario	112
	Bibliografía	117

Presentación

Garantizar una práctica clínica de calidad es uno de los objetivos de los sistemas sanitarios, y en particular del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). Para ello es necesario actualizar permanentemente los conocimientos, de ahí que pongamos a disposición de los profesionales una herramienta que facilite la toma de decisiones en la atención a las personas en situación terminal.

Esta guía de práctica clínica (GPC) aborda el uso seguro de opioides en la situación terminal en el dolor y la disnea. Ha sido elaborada por un equipo multidisciplinar, formado por profesionales médicos, de enfermería, y de farmacia, de los ámbitos de atención primaria y hospitalaria así como profesionales expertos en metodología.

El punto de vista del paciente se ha tenido en cuenta a través de su participación en un estudio cualitativo, mediante la realización de 42 entrevistas semiestructuradas, tanto a pacientes como a personas cuidadoras, llevado a cabo por profesionales expertos del Área de ética y ciudadanía de la EASP. Asimismo, se ha recogido la opinión de las sociedades científicas y de otras personas que han participado como revisores externos.

La GPC responde a 11 preguntas sobre el uso seguro de opioides en el control del dolor y la disnea en la situación terminal y da respuesta a objetivos planteados tanto en el Plan Andaluz de Cuidados Paliativos 2008-2012, como en el Plan de Atención a las Personas con Dolor 2010-2013 y ha sido financiada con fondos de la Estrategia de Seguridad del Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS).

Tiene una versión para pacientes y dispone de una serie de herramientas útiles para los profesionales como son un cuadríptico de bolsillo, con las recomendaciones y la información de mayor interés; una escala visual numérica para medir la intensidad del dolor y una rueda de conversión de los opioides recomendados.

Agradecemos, muy sinceramente, el esfuerzo desinteresado de los autores, en su elaboración y confiamos en que este trabajo redundará, sin duda, en una atención de mayor calidad.

Carmen Cortes Martínez

Directora General de Calidad, Investigación
y Gestión del Conocimiento

Autoría y colaboraciones

Grupo de Trabajo de la GPC sobre Uso seguro de opioides en la situación terminal

Juan Antonio Guerra de Hoyos.

Médico. Especialista en Medicina Interna. Servicios de Apoyo del Servicio Andaluz de Salud. Sevilla

Reyes Sanz Amores.

Médica. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Calidad y Procesos. Consejería de Salud. Sevilla

Juan Carlos Domínguez Camacho.

Farmacéutico. Técnico del medicamento del Distrito Sanitario de Atención Primaria Sevilla. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla

María Espinosa Bosch.

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen del Rocío. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla

Auxiliadora Fernández López.

Médica. Especialista en Oncológica Médica. Unidad de hospitalización a domicilio y Equipo Soporte de Cuidados paliativos. Hospital Virgen del Rocío. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla

Francisco Javier Galindo Ocaña.

Médico. Especialista en Medicina Interna. Unidad de hospitalización a domicilio y Equipo Soporte de Cuidados paliativos del Hospital Virgen del Rocío. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla

Francisca García Martínez.

Médica. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud el Greco. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla

Susana García Varo.

Enfermera. Equipo de soporte mixto de Cuidados paliativos del Hospital Infanta Margarita. AECC-Servicio Andaluz de Salud. Cabra (Córdoba)

Teresa Hermosilla Gago.

Enfermera. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Consejería de Salud. Sevilla.

Flora Martínez Pecino.

Médica. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Técnica de la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla.

Francisco Javier Medrano Ortega.

Médico. Especialista en Medicina Interna. Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen del Rocío. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla

María Dolores Rivas Aguayo.

Médica. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital de Jerez. Servicio Andaluz de Salud. Cádiz

Joaquín Rodríguez Matallana.

Médico. Especialista en Anestesia y Reanimación. Unidad del Dolor del Hospital Virgen de Valme. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla

Román Villegas Portero.

Médico. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Virgen del Rocío. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla

Coordinación y Comité editorial

Juan Antonio Guerra de Hoyos.

Médico. Especialista en Medicina Interna. Servicios de Apoyo del Servicio Andaluz de Salud. Sevilla

Reyes Sanz Amores.

Médica. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Calidad y Procesos. Consejería de Salud. Sevilla

Revisión Externa

Se han recibido aportaciones de:

- **Jaime Boceta Osuna**
Médico. Especialista en Medicina Familiar y comunitaria. Hospital Virgen Macarena. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla
- **Eduardo Briones Pérez de la Blanca**
Médico. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Virgen de Valme. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla
- **Rafael Cía Ramos**
Médico. Especialista en Medicina Interna. Director del Plan Andaluz de Cuidados Paliativos.
- **Soledad Márquez Calderón**
Médica. Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Secretaria General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud. Sevilla
- **Teresa Molina López**
Farmacéutica. Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla
- **Rafael Rotaeché del Campo**
Médico. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de salud de Alza (San Sebastián). Osakidetza
- **Asociación Andaluza de Enfermería Comunitaria (ASANEC)**
- **Asociación de Enfermeras de Hospitales de Andalucía (ASENHOA)**
- **Asociación Andaluza del Dolor (AAD)**
- **Asociación Andaluza de Farmacéuticos de Atención Primaria (AAFAP)**
- **Sociedad Andaluza de Cancerología (SAC)**
- **Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC)**
- **Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL)**
- **Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP)**
- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)**

Colaboración experta

María Escudero Carretero.

Área Ética y Ciudadanía de la Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada

Noelia García Toyos.

Área Ética y Ciudadanía de la Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada

Maribel Tamayo Velázquez.

Área Ética y Ciudadanía de la Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada

Otras colaboraciones

M^a José Iñigo Blas: Apoyo administrativo

Agradecimientos

A los y las pacientes y personas cuidadoras que han participado.

A los profesionales sanitarios que han participado en la selección de pacientes y personas cuidadoras de:

- **CUDECA. Arroyo de la Miel (Málaga)**
- **Equipo de soporte domiciliario de Cuidados Paliativos del Hospital Virgen del Rocío. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla**
- **Hospital San Rafael. Orden Hospitalaria de San Juan de Dios. Granada**
- **Unidad de Dolor y Cuidados del Hospital Virgen de las Nieves. Servicio Andaluz de Salud. Granada**
- **Unidad de Dolor del Hospital Virgen de Valme. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla**
- **Unidad de Gestión Clínica El Greco. Servicio Andaluz de Salud. Sevilla**
- **Equipo de soporte domiciliario de Cuidados Paliativos del Hospital Infanta Margarita. Asociación Española contra el Cáncer- Servicio Andaluz de Salud. Cabra (Córdoba)**

A Francisco Javier Navarro Moya por sus aportaciones iniciales.

Declaración de intereses

Todos los miembros del Grupo de Trabajo, así como a los profesionales que han participado como colaboradores expertos, han realizado una declaración de conflicto de intereses, mediante el formulario que recomienda el Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N^o 2006/01.

Ni la entidad impulsora, ni la patrocinadora han influido en la elaboración de las recomendaciones de esta guía.

Preguntas a responder

- 1.** ¿Cuál es el fármaco de primera elección para el tratamiento de pacientes en situación terminal con dolor moderado no controlado, o intenso?

- 2.** ¿Cuál es el fármaco de primera elección, para el tratamiento de la disnea *refractaria*¹, en pacientes en situación terminal?

- 3.** ¿Cuál es el fármaco de segunda elección para el tratamiento de pacientes en situación terminal con dolor moderado no controlado, o intenso?

- 4.** ¿Cuál es el fármaco más adecuado, en los pacientes en situación terminal con dolor intenso y persistente no controlado a pesar del tratamiento inicial adecuado?

- 5.** ¿Cuándo está indicada la vía espinal en pacientes en situación terminal, con dolor intenso y persistente, a pesar del tratamiento con opioides por vía sistémica¹¹?

- 6.** ¿Cuánto tiempo es deseable mantener los opioides en pacientes en situación terminal?

- 7.** Ante la mejoría o estabilización de los síntomas, ¿es aconsejable reducir dosis? ¿A qué ritmo?

- 8.** ¿Cuál es la vía de administración más adecuada de los opioides para el tratamiento de pacientes en situación terminal con dolor moderado no controlado, o intenso y/o disnea *refractaria*?

- 9.** ¿Cuál es el abordaje más correcto de la neurotoxicidad por opioides?

- 10.** ¿Cuál es el abordaje más correcto para la prevención o el tratamiento de los efectos secundarios más frecuentes de los opioides, como las náuseas, vómitos o el estreñimiento?

- 11.** ¿Cuál es el opioide de elección en el dolor irruptivo?

¹ Uronis Hope E, Currow David C, Abernethy Amy P. Palliative management of refractory dyspnea in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006 September; 1(3): 289-304 (ver Glosario).

¹¹ Cualquiera de las vías de administración de los opioides, no invasivas.

Significación según GRADE de los grados de calidad de la evidencia y de fuerza de la recomendación

CALIDAD DE LA EVIDENCIA: Nivel de confianza en que la estimación del efecto que informan los estudios es correcta, si es alta habrá poca probabilidad de que la aparición de nuevos estudios cambie la estimación del efecto, en cambio, si la calidad es baja, la aparición de nuevos estudios probablemente cambiará la estimación del efecto.

ALTA 	Es muy improbable que la aparición de nuevos estudios cambien la confianza en la estimación del efecto
MODERADA 	Es probable que la aparición de nuevos estudios tenga un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y pueda cambiarla
BAJA 	Es muy probable que la aparición de nuevos estudios tenga un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie
MUY BAJA 	Cualquier estimación del efecto es muy incierta

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN: Nivel de confianza en que si se sigue la recomendación, se hará más beneficio que daño

FUERTE A FAVOR* (Se recomienda...)	La mayoría de los pacientes se beneficiarían; > 90% lo elegirían si fueran informados Poca variabilidad esperada en la práctica clínica
DÉBIL A FAVOR* (Se sugiere...)	Incierto que sea lo más adecuado para todos; >10% elegirían una alternativa Es necesaria ayuda para tomar la decisión Probable variabilidad en la práctica clínica

* una recomendación fuerte o débil en contra de una intervención se interpreta en sentido inverso

Resumen de las recomendaciones

1. ¿Cuál es el fármaco de primera elección para el tratamiento de pacientes en situación terminal con dolor moderado no controlado, o intenso?

En pacientes en situación terminal, con dolor moderado no controlado o intenso, se recomienda utilizar morfina oral como opioide de primera elección.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

2. ¿Cuál es el fármaco de primera elección, para el tratamiento de la disnea refractaria¹, en pacientes en situación terminal?

En pacientes en situación terminal, con disnea refractaria, se recomienda utilizar morfina oral, subcutánea o intravenosa.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

¹ Uronis Hope E, Currow David C, Abernethy Amy P. Palliative management of refractory dyspnea in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006 September; 1(3): 289–304 (ver Glosario).

3. ¿Cuál es el fármaco de segunda elección, para el tratamiento de pacientes en situación terminal con dolor moderado no controlado o intenso?

En pacientes en situación terminal con dolor moderado no controlado, o intenso, se recomienda utilizar oxycodona oral, hidromorfona oral o fentanilo transdérmico, como alternativa a la morfina oral.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

Si no puede utilizarse la vía oral se recomienda el fentanilo transdérmico.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** fuerte a favor

4. ¿Cuál es el fármaco más adecuado, en los pacientes en situación terminal con dolor intenso y persistente no controlado a pesar del tratamiento inicial adecuado?

En pacientes en situación terminal con dolor intenso no controlado a pesar del tratamiento inicial adecuado, se recomienda realizar una rotación o cambio de opioide.

- > **Calidad de la evidencia:** muy baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

5. ¿Cuándo está indicada la vía espinal en pacientes en situación terminal, con dolor intenso y persistente, a pesar del tratamiento con opioides por vía sistémica¹¹?

En pacientes en situación terminal con dolor intenso no controlado con opioides, por vía sistémica, se recomienda realizar una valoración individualizada sobre la administración de opioides por vía espinal.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

¹¹ Cualquiera de las vías de administración de los opioides, no invasivas.

6. ¿Cuánto tiempo es deseable mantener los opioides?

Se recomienda mantener el tratamiento con opioides, en pacientes en situación terminal, mientras permanezca la causa que lo motiva.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

7. Ante la mejoría o estabilización de los síntomas, ¿es aconsejable reducir la dosis? ¿A qué ritmo?

En los pacientes en situación terminal en los que se detecta una reducción o desaparición del dolor, se recomienda valorar de forma individualizada la retirada progresiva del opioide, parcial o totalmente, teniendo en cuenta las preferencias del paciente, el balance beneficio/riesgo, la duración del tratamiento, y la posible presencia de dependencia para evitar el síndrome de abstinencia a opioides.

En caso de decidir reducir la dosis del opioide, el ritmo de bajada se recomienda hacerlo de forma individualizada, según la respuesta (reaparición de dolor, síndrome de deprivación) y prescribiendo siempre, dosis de rescate.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

8. ¿Cuál es la vía de administración más adecuada de los opioides, para el tratamiento de pacientes en situación terminal con dolor moderado, no controlado o intenso y/o disnea refractaria?

En pacientes en situación terminal, en los que se requiere utilizar un opioide a largo plazo, se recomienda utilizar la vía oral si está disponible.

En caso de no estar disponible la vía oral puede utilizarse la vía transdérmica y/o la subcutánea.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

Se desaconseja para el tratamiento con opioides de la disnea refractaria, el uso de la vía nebulizada.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

9. ¿Cuál es el abordaje más correcto de la neurotoxicidad por opioides?

En pacientes en situación terminal que presentan neurotoxicidad por opioides, se recomienda realizar rotación de opioides.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

10. ¿Cuál es el abordaje más correcto para la prevención o el tratamiento de los efectos secundarios más frecuentes de los opioides, como las náuseas, los vómitos o el estreñimiento?

En pacientes en situación terminal a los que se prescribe un opioide se recomienda utilizar al mismo tiempo medidas preventivas para el estreñimiento como laxantes, dieta rica en residuos y líquidos.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

En los casos de estreñimiento grave y persistente, pese a las medidas mencionadas y al cambio de la dosis o del opioide, puede utilizarse la metilnaltrexona.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

Para la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos, inducidos por opioides, se recomienda prescribir metoclopramida como primera elección y los antagonistas de los receptores de la serotonina (5HT3) para los casos rebeldes^{III}.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

^{III} Indicación no reflejada en la ficha técnica.

11. ¿Cuál es el opioide de elección en el dolor irruptivo?

En pacientes en situación terminal con dolor irruptivo, se recomienda utilizar la morfina de liberación rápida como fármaco de elección. En pacientes con dificultad para la deglución, se recomienda utilizar el fentanilo transmucoso o sublingual.

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Fuerza de la Recomendación:** débil a favor

1. --- Introducción

1. Introducción

Uno de los objetivos de los Cuidados paliativos, según la OMS¹, es «proporcionar el alivio del dolor y de otros síntomas que producen sufrimiento...».

Una amplia gama de síntomas producen un sufrimiento considerable al final de la vida, tanto en los pacientes con cáncer como en pacientes con enfermedades no oncológicas, y su alivio es una cuestión clave tanto para el paciente como para sus cuidadores.

En general, el dolor, la disnea, la astenia y la pérdida del apetito son los síntomas más frecuentes, en la situación terminal de los pacientes con cáncer; hasta en un 50%².

La existencia de dolor en pacientes en situación terminal, tiene consecuencias en todas las esferas de la vida, afectando al estado anímico, capacidad de descanso y la calidad de vida y a la realización de las actividades diarias, tanto de las personas que lo padecen como de las personas de su entorno más próximo.

El concepto de situación terminal que adopta esta GPC es el utilizado en el PAI Cuidados Paliativos^{IV}: presencia de una enfermedad avanzada, incurable y progresiva, sin posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico y, con un pronóstico de vida limitado. En ella concurren síntomas multifactoriales intensos y cambiantes, con gran impacto emocional en pacientes y familiares y demanda de atención. La enfermedad terminal no oncológica vendrá definida, además, por la presencia de fracaso orgánico y deterioro progresivo irreversible.

Una revisión sistemática de la literatura³ pone de manifiesto los siguientes resultados de prevalencia de dolor en pacientes con cáncer:

53%	(IC 43%-63%), en los estudios que incluyen a pacientes en todas las etapas de la enfermedad.
59%	(IC 44%-73%), en los estudios que incluyen a pacientes con tratamiento específico.
33%	(IC 21%-46%), en los estudios que incluyen pacientes después del tratamiento curativo.
64%	(IC 58%-69%), en los estudios que incluyen a pacientes con enfermedad avanzada/metastásica/terminal.

^{IV} Cía Ramos R y cols. PAI Cuidados paliativos 2ª Edición. Consejería de Salud. Sevilla 2007.

También pone de manifiesto que la prevalencia de dolor es mayor del 50% en todos los tipos de cáncer, siendo la más alta, 70% (IC 51% - 88%), en los pacientes con cáncer de cabeza/cuello. Un tercio de los pacientes con dolor, lo clasificó como moderado o intenso. Así mismo, los pacientes con enfermedades crónicas progresivas (SIDA, enfermedades del corazón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o enfermedad renal) tienen perfiles similares de síntomas. De hecho, el 50% de los pacientes con alguna de estas enfermedades presentan, en situación terminal, dolor, disnea y astenia como síntomas más frecuentes⁴.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó ya en 1990, el uso de opioides débiles y potentes para tratar el dolor en su escalera analgésica⁵. Desde entonces se ha evaluado su efectividad en varios estudios.^{6,7,8}

Los opioides, por vía oral o parenteral son, de igual manera, fármacos de primera elección en el tratamiento de la disnea en pacientes en situación terminal⁹.

En los últimos años ha aumentado considerablemente la prescripción de opioides mayores en Europa^{10,11,12} y en España¹³. A partir de la Evaluación de la Estrategia Nacional de Cuidados Paliativos de 2009, conocemos el consumo total de opioides de tercer escalón⁵, en España, expresado en DHD (dosis diaria definida / 1000 habitantes/día)^v, así como la tendencia de 2006 a 2008 de las diferentes CCAA. En Andalucía, los datos de un reciente informe muestran una prevalencia de uso de opioides de 1,81 DHD en 2009, correspondiendo un 7,1% de las DHD a morfina¹⁴.

A pesar del aumento de los últimos años, la OMS calcula que, al menos, 30 millones de personas y posiblemente hasta 85 millones al año padecen dolor moderado o intenso y no reciben los fármacos que podrían aliviarlo^{vi}.

En resumen, síntomas como el dolor continúan estando infravalorados e infratratados. Esta situación puede deberse a variabilidad no justificada en la prescripción de los profesionales o a la falta de utilización y adherencia por parte de los pacientes. Se trata de fármacos con un perfil de seguridad estrecho que pueden provocar resistencias a su uso tanto en los profesionales como los pacientes.

Existen guías de práctica clínica, de buena calidad y actualizadas, que tratan de ayudar a resolver estos aspectos. No obstante, se necesita profundizar en la orientación hacia el uso de los opioides por lo que nuestro objetivo ha sido elaborar una guía de práctica clínica sobre el uso seguro y adecuado de opioides en pacientes en situación terminal dirigida a profesionales, pacientes y personas cuidadoras.

^v Datos facilitados por la Dirección General de Farmacia y productos sanitarios del MSPS.

^{vi} Centro de noticias de la ONU. 19 de agosto de 2009. Disponible en: <http://www.un.org/spanish/News/fullstorynews.asp?newsID=16167&criteria1=drogas&criteria2=>

2.

Alcance y objetivos

2. Alcance y objetivos

El objetivo de esta GPC es proporcionar a los profesionales sanitarios que atienden a pacientes en situación terminal, a los propios pacientes y a las personas cuidadoras (versión específica), recomendaciones basadas en la evidencia científica que les permitan tomar las mejores decisiones para el uso seguro de opioides ante los síntomas Dolor y Disnea, tanto en el ámbito de la atención primaria como de la hospitalaria.

Este documento se dirige a profesionales médicos y de enfermería que atienden a los pacientes en situación terminal, tanto de enfermedades oncológicas como no oncológicas, independientemente de su ámbito de actuación. Es decir, médicos de familia de AP y dispositivos de urgencias, internistas, oncólogos, y todos los profesionales médicos de la atención hospitalaria, tanto de servicios, unidades de gestión clínica como de recursos avanzados de CP (ESDCP-UCP). También, al personal de enfermería de AP, de la atención hospitalaria y de urgencias que tienen la oportunidad de prestar atención a los pacientes en situación terminal.

Por otro lado y atendiendo a que las personas en situación terminal y las personas cuidadoras son un elemento clave para conseguir los objetivos propuestos, esta GPC se acompaña de una versión adaptada, para pacientes y personas cuidadoras, dirigida a facilitar la toma de decisiones de estas personas en el ámbito que aborda.

El grupo elaborador entiende que el área principal a desarrollar es la relacionada con el uso seguro de los opioides, no incluyéndose en esta guía recomendaciones sobre el uso de otros fármacos, relacionados con el dolor y la disnea sobre los que pueden encontrarse suficiente orientación para la toma de decisiones en GPC ya existentes y de calidad contrastada. Así, se analizaron en el grupo, las principales necesidades de conocimiento en la toma de decisiones clínicas para el tratamiento con opioides de pacientes en situación terminal, de enfermedad oncológica o no oncológica, en los que está indicado utilizar opioides mayores por dolor moderado no controlado, dolor intenso o disnea refractaria. Es decir, la disnea no controlada con medidas terapéuticas específicas de la enfermedad de base.

3. --- Metodología

3. Metodología

La metodología empleada ha seguido las especificaciones recogidas en el Manual de elaboración de GPC del Ministerio de Sanidad y Política Social¹⁵ y para la clasificación de la calidad de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones hemos seguido el sistema GRADE¹⁶.

Los pasos que se han seguido son:

Paso 1: Constitución del grupo elaborador de la guía

Integrado por profesionales de atención primaria (medicina de familia, enfermería, farmacia), hospitalaria (medicina interna, anestesiología, medicina preventiva, oncología, enfermería y farmacia), de recursos avanzados de CP (medicina y enfermería), de unidades de control del dolor, y profesionales con experiencia en metodología de elaboración de GPC.

Paso 2: Incorporación de pacientes y cuidadores

En las reuniones de constitución formal del grupo de desarrollo, se debatieron las posibles opciones de participación de pacientes y cuidadores, y las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas, debido a la fragilidad de las personas en situación terminal se decidió no incluirles de forma presencial en las reuniones de trabajo pero si recoger las opiniones de las personas implicadas y tenerlas en cuenta de cara a priorizar los resultados de interés y para elaborar las recomendaciones de la guía, de la siguiente forma:

- > **Búsqueda en la literatura científica** de estudios sobre experiencias, percepciones y opiniones de este grupo de pacientes respecto a la administración de opioides y a la importancia de los posibles efectos de los mismos.
- > **Realización de un estudio con metodología cualitativa** (grupo focal y entrevistas en profundidad) con pacientes y personas cuidadoras con el fin de completar y validar el listado de preguntas; y conocer sus resultados de mayor interés para incorporarlos en dos momentos distintos de la elaboración de la GPC:

- Inicialmente, en la definición de las variables de resultados en la intervención concreta del uso seguro de opiodes para incorporar los resultados que interesen más a los/as pacientes, además de las variables de resultados priorizadas que incluya el equipo elaborador de la GPC.
- Posteriormente, en la gradación de las recomendaciones, según la metodología GRADE, ya que es necesario incluir los valores y preferencias de la población diana a la cual va dirigida la guía. (Anexo 2)

Paso 3: Priorización de resultados de interés

Uno de los aspectos más importantes y novedosos que incorpora la metodología GRADE es la necesidad de evaluar la calidad de la evidencia científica para los resultados de interés.

Es importante tener en cuenta resultados finales de beneficio así como de riesgos e inconvenientes. GRADE recomienda que esta selección de los resultados de interés se hagan al principio del proceso, sin haber realizado la síntesis y evaluación de la literatura. Por ello, el grupo decidió hacerlo previa a la estrategia de búsqueda y selección de los estudios a incluir para la revisión.

Siguiendo la metodología GRADE¹⁶, se elaboró un listado de resultados, priorizados atendiendo a la importancia atribuida por profesionales, pacientes y personas cuidadoras para tenerlos en cuenta al asignar la calidad de la evidencia y elaborar las recomendaciones. Para ello, se efectuó una búsqueda selectiva de artículos sobre posibles resultados de interés en la intervención con opioides. Se consideraron los resultados de interés para pacientes, cuidadores y profesionales presentes en artículos científicos (cuantitativos y cualitativos) y el grupo realizó una tormenta de ideas sobre los posibles resultados de interés. Se elaboró un listado de resultados sobre el que se efectuó una priorización simple, asignando cada miembro una puntuación entre 0 y 9 puntos.

Se determinaron la media y la mediana de las puntuaciones obtenidas para cada resultado con objeto de facilitar el consenso, tal y como establece el método GRADE, para clasificar, finalmente, los resultados en:

>	Críticos para la toma de decisiones (puntuación 9,8,7),
>	Importantes pero no críticos (puntuación 6,5,4),
>	Poco importantes (puntuación 3,2,1).

El grupo elaborador de la guía tuvo en cuenta para puntuar los resultados de interés, la opinión resultante en el estudio cualitativo realizado con pacientes y cuidadores. Aprobándose el siguiente listado definitivo:

> **Grupo 1, Resultados críticos:**

• Alivio de los síntomas dolor y disnea.
• Mejora de la calidad de vida.
• Satisfacción con el tratamiento.
• Neurotoxicidad y otros efectos graves de los fármacos.
• Abandono del tratamiento.
• Depresión.

> **Grupo 2, Resultados importantes pero no críticos:**

• Mejora de la capacidad funcional.
• Efectos adversos digestivos (nauseas, vómitos, estreñimiento).
• Mejora del estado de ánimo.
• Uso de medicación de rescate.
• Uso de medicación coadyuvante.
• Otros efectos adversos.
• Errores de medicación.

> **Grupo 3, Resultados poco importantes^{vii}**

• Pérdida de adherencia
• Preferencias referidas a vía administración
• Índice de rotación

^{vii} La vía de administración no parece un resultado de la intervención, las pérdidas de adherencia ya están incluidas en el abandono (parcial del tratamiento) y el índice de rotación tampoco parece un resultado derivado del tratamiento y es posterior a una primera elección del tratamiento.

Paso 4: Estrategia de búsqueda de la literatura y criterios de inclusión de los estudios a revisar

Para delimitar la búsqueda de información científica, se utilizó el formato Paciente/Intervención/Comparación/Outcome o resultado:

- > **Pacientes/Problema:** Personas en situación terminal por problemas oncológicos y no oncológicos de cualquier edad, exceptuando los niños, con dolor, y o disnea.
- > **Intervención:** utilización de opioides solos o combinados entre si o con otros fármacos como los antidepresivos tricíclicos/ISRS, hipnóticos, AINE.
- > **Comparaciones:** De las distintas opciones terapéuticas entre si para buscar la que tiene mejor balance entre efectos buscados, efectos adversos, inconvenientes y costes. También, frente a placebo y la opción de abstinencia terapéutica.
- > **Resultados:** Alivio del dolor, disminución de la disnea y todos los incluidos en la priorización realizada.

Tipo de estudio: Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías realizados sobre estudios primarios con diseño de ensayos aleatorizados y controlados. También, los estudios con metodología cualitativa sobre el punto de vista del paciente y/o persona cuidadora sobre las posibles barreras al uso y mantenimiento de estos fármacos.

Revisión bibliográfica

En los principales manuales de metodología de elaboración de guías de práctica clínica^{17,15} se aconseja realizar varias revisiones sistemáticas enfocadas a las preguntas que pretende responder la guía. En este caso, el consenso del grupo de trabajo fue no elaborar una nueva revisión sistemática, tras considerar que ésta no aportaría conocimiento nuevo a la literatura existente. Este razonamiento se basó en una lectura atenta del manual metodológico para revisiones sistemáticas del CRD de la Universidad de York¹⁸, en el que se aconseja que si existe una revisión sistemática que responda a la pregunta planteada, se evalúe su calidad y, si ésta es suficientemente robusta, se asuman sus resultados. Este es el planteamiento metodológico de esta guía: realizar preguntas clínicas, priorizarlas con la opinión de los pacientes, buscar documentos secundarios que la respondan, evaluar su calidad, y buscar estudios primarios solo en caso de necesitar completar la información.

Se realizó una búsqueda para localizar documentos secundarios (informes de agencias de evaluación, guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas de la literatura, con y sin metanálisis). Se usaron las siguientes bases de datos: Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA), Cochrane Library, Centro para la Revisión de la Universidad de York (CRD), National Guideline Clearinghouse (NGC) y Guíasalud. Además se usó el metabuscador TRYP para localizar este tipo de documentos en los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones internacionales que elaboran informes para sus sistemas sanitarios: National Institute of Clinical Excellence (NICE), Wessex Institute, King's Fund, Food and Drug Administration (FDA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI).

Las bases referenciales exploradas fueron Medline, EMBASE y Cinahl, construyéndose una estrategia de búsqueda general para Medline, y adaptándola después a los diferentes tesauros. En la **Tabla 1** se muestran los términos generales de búsqueda, y en la **Tabla 2** se muestran los filtros utilizados para localizar guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y estudios cualitativos.

TABLA 1. Estrategia de búsqueda general para Medline

#1	Terminal care/ or Hospice care/ or Palliative Care/ or Terminally Ill/
#2	((((Palliative or "end of life" or terminal* or hospice) adj3 (treat* or car* or medicine or management)) or ((terminal* or irreversible or incurable or "end stage" or endstage) adj3 (ill* or patient* or disease*))) or "chronic pain" or constipation or nausea or vomit*).ti.
#3	exp *Analgesics, Opioid/ or exp *Morphinans/
#4	(opiod* or opioid* or opiate? or morphin* or Alphaprodine or Buprenorphine or Butorphanol or Codeine or Fentanyl or Heroin or Hydromorphone or Meperidine or Methadone or Morphine or Nalbuphine or Opium or Oxycodone or Pentazocine or Propoxyphene or Dextropropoxyphene or Sufentanil or Tramadol).ti.
#5	(#1 or #2) and (#3 or #4)

TABLA 2. Filtros utilizados en Medline para localizar diferentes tipos de documentos

Tipo de documento	Filtro utilizado
Guías de Práctica Clínica	guideline*.ti,pt,sh. or "practice guideline".pt. or "health planning".sh. or "consensus development conference".pt,sh. or "consensus development conference, nih".pt,sh. or "consensus statement".tw.
Revisiones Sistemáticas y Metanálisis	(Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (psychinfo or psycinfo).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or science citation index.ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or reference list\$.ab. or bibliograph\$.ab. or hand-search\$.ab. or relevant journals.ab. or manual search\$.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and Review/)) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animals/ not (animals/ and humans/)))
Estudios Cualitativos	qualitative.ti. or Qualitative research/ or Nursing Methodology Research/ or Focus Groups/ or Discourse analysis.mp. or Content analysis.mp. or Anthropology, Cultural/ or Ethnology/ or Ethnonursing research.mp. or Constant comparative method\$.mp. or Qualitative validity. mp. or Purposive sample.mp. or Observation/ or Field stud\$.mp. or Theoretical sampl\$.mp. or Phenomenology. mp. or Phenomenological research.mp. or Life Change Events/ or Cluster sampl\$.mp.

No se pusieron límites temporales ni de idioma a las búsquedas. De acuerdo con las preguntas elaboradas por el grupo se elaboraron los criterios para seleccionar los estudios que se muestran en la **Tabla 3**.

TABLA 3. Criterios de selección de estudios

Criterios de inclusión	
Tipo de documentos	<ul style="list-style-type: none">> Revisiones sistemáticas, con o sin metanálisis, consideradas de buena calidad> Guías de Práctica Clínica, basadas en la evidencia, recomendables o muy recomendables (con puntuaciones en AGREE >40)> Informes de evaluación de tecnologías o procedimientos basados en revisiones sistemáticas de la literatura
Población de referencia	<p>Pacientes con dolor (moderado o intenso) o disnea, con indicación de tratamiento con opioides, en las siguientes situaciones</p> <ul style="list-style-type: none">> Pacientes en situación terminal> Pacientes con enfermedad avanzada, de origen oncológico> Pacientes con enfermedad avanzada, de origen no oncológico
Tipo de resultados	
Intervención	<ul style="list-style-type: none">> Tratamiento con cualquier opiáceo, por cualquier vía y a cualquier dosis> Con o sin tratamiento coadyuvante> Comparado con cualquier otro tratamiento farmacológico
Criterios de exclusión	
	<ul style="list-style-type: none">> Anteriores a 2003 (5 últimos años)> Idiomas diferentes a los oficiales del estado español (español, euskera, catalán, gallego) o al inglés.> Claro conflicto de interés de los autores en sus declaraciones explícitas en las guías o las revisiones sistemáticas

Se localizaron:

- > **10 Guías de Práctica Clínica**
 - 6 guías localizadas en la NGC (National Guideline Clearinghouse)
 - 2 guías localizadas en la British Pain Society
 - 1 guía localizada en Guíasalud
 - 1 guía localizada en el SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
- > **38 Revisiones Sistemáticas**
- > **41 Informes de evaluación de tecnologías sanitarias**
- > **Búsquedas en Bases Referenciales**
 - 40 guías de práctica clínica
 - 34 revisiones sistemáticas de la literatura
 - 9 estudios cualitativos

Todos estos documentos fueron revisados, por título y resumen, por dos revisores independientes, y en caso de duda se revisaron a texto completo y se recurrió a un tercer revisor en caso de discrepancia. Se usó un formulario en el que se incluyeron los criterios de inclusión y exclusión (**Tabla 3**), para disminuir la variabilidad.

Finalmente se seleccionaron 21 revisiones sistemáticas y 10 guías de práctica clínica.

Periodo de búsqueda: la fecha de cierre de la búsqueda es enero del 2008. Sin embargo, se ha mantenido un servicio de alerta bibliográfica hasta diciembre de 2009 con el objeto de incluir la bibliografía reciente más relevante de aparición posterior a la finalización de la búsqueda.

Paso 5: Evaluación de la calidad de los estudios y resumen de la evidencia para cada pregunta, siguiendo las recomendaciones GRADE.

Con objeto de asegurar el rigor y el proceso explícito de la evaluación de la evidencia de los resultados que aportaban los estudios, se optó por hacer una lectura crítica previa de cada uno de los documentos seleccionados, antes de realizar la evaluación de la calidad de la evidencia por cada resultado crítico, según establece el método GRADE.

Cada uno de los estudios seleccionados fue asignado a una pareja de revisores para realizar la evaluación crítica de su calidad. Se utilizó la plantilla CASPE¹⁹, en el caso de las revisiones sistemáticas de la literatura y el instrumento AGREE²⁰ para las guías de práctica clínica. Se realizó un taller formativo sobre evaluación crítica de revisiones sistemáticas y sobre la utilización del instrumento AGREE para garantizar el rigor en la evaluación y la homogeneidad de los criterios. Realizada la evaluación las puntuaciones obtenidas, en ambos casos, se incluyeron en una tabla de *Excel* para categorizar la calidad.

En el caso de las GPC las categorías utilizadas fueron:

>	muy recomendada
>	recomendada
>	no recomendada o con información insuficiente

En el caso de las RSL, a los resultados obtenidos por las parejas de evaluadores con las plantillas CASPE, se les asignaron, para cada pregunta, puntuaciones de:

>	0 (no o no se sabe)
>	1 (si)

Se obtuvieron puntuaciones globales entre 0 y 8 puntos y se clasificaron como de calidad alta, media o baja. Las revisiones de **calidad alta** corresponden a puntuaciones de 6 a 8, de **calidad media** de 3 a 5 y **baja** de 0 a 2. La puntuación media de las revisiones fue de 6,75, con un mínimo de 1 y un máximo de 8.

Estos resultados se compararon con los obtenidos por otro evaluador a través de la aplicación FL Crítica del grupo OSTEBA²¹ que es un procedimiento validado que utiliza un mayor número de **items** que CASPE y permite asignar tres categorías de calidad (alta, media, baja). Se compararon los resultados de los dos procedimientos y las discrepancias se discutieron y resolvieron entre los evaluadores participantes por consenso simple. (**Anexo 1**)

Resultados de la evaluación de la calidad:

- > Del total de 21 revisiones sistemáticas, se obtuvieron 7 revisiones consideradas como de **calidad alta**, 8 de **calidad media** y 6 de **calidad baja**.
- > De las 10 guías evaluadas, 2 se consideraron como **muy recomendadas**, 6 como **recomendadas** y 2 como **no recomendada** (según AGREE).

De la alerta bibliográfica mantenida hasta diciembre de 2009, se obtuvieron 6 documentos a tener en cuenta para la elaboración de las recomendaciones: 6 ECA y 1 RSL. Su calidad fue evaluada por 2 revisores y sus resultados se suministran en la Tabla GRADE profile del **Anexo 1**.

Paso 6: Juicios sobre la calidad de la evidencia para los resultados críticos, según método GRADE y valoración global de la calidad de la evidencia.

Para la realización de los juicios sobre la calidad de la evidencia se seleccionaron las RSL que obtuvieron una **calidad media o alta**. Apoyándose, así mismo en las GPC valoradas como **recomendadas y muy recomendadas**.

Para los resultados priorizados como **críticos o muy críticos**, fueron analizándose cada uno de los factores que GRADE establece que pueden elevar o disminuir la calidad la evidencia. Se utilizaron las plantillas GRADE y se extrajeron los datos y la magnitud de los resultados según las plantillas GRADE Profile. Posteriormente, se realizó la valoración de la calidad de la evidencia global (**Anexo 1**).

Esta información se contrastó con los resultados de otras GPC y con las recomendaciones relacionadas con cada una de las preguntas y el conjunto de la información obtenida, se presentó al grupo elaborador para valorar, finalmente, la calidad global de la evidencia para cada una de las preguntas y resultados priorizados.

Paso 7: Formulación de recomendaciones.

Una vez presentadas las evidencias para cada pregunta y resultado, se solicitó al grupo que redactara una o varias recomendaciones para cada una de las preguntas y que se asignara la fuerza de la recomendación en base a cuatro criterios:

- > **El balance entre riesgos y beneficios:**
 - a. balance claro a favor o en contra
 - b. balance equilibrado a favor o en contra
- > **La calidad de la evidencia: muy alta, alta, baja, muy baja**
- > **Los valores y preferencias de los pacientes (existencia o no de variabilidad mayor del 10 %)**
- > **El balance entre costes y beneficios (consumo de recursos en relación a los beneficios que provocará la recomendación).**

Para cada recomendación se asignó una categoría de **fuerte o débil y a favor o en contra** utilizando una plantilla con dichos criterios que se adjunta en el **Anexo 1**.

Se procedió a la discusión de cada una de las recomendaciones elaboradas y a su votación en las reuniones del grupo. Hubo una mayoría superior a 2/3 de las personas a favor de la asignación de la fuerza de las recomendaciones para todas las recomendaciones elaboradas, exceptuando la primera recomendación en la que 5 personas se inclinaron por una recomendación **fuerte a favor** y 6 por una recomendación **débil a favor**. Las discrepancias se relacionaron con la importancia asignada a las posibles diferencias en costes entre las distintas opciones, y a las opiniones sobre las preferencias de los pacientes, aunque por un voto de diferencia, finalmente se asignó una recomendación **débil a favor**.

Se ha realizado una revisión externa, por profesionales expertos en metodología, y por las distintas Sociedades Científicas:

- > Asociación Andaluza de Enfermería Comunitaria (ASANEC)
- > Asociación de Enfermeras de Hospitales de Andalucía (ASENHOA)
- > Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL)
- > Asociación Andaluza del Dolor (AAD)
- > Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP)
- > Asociación Andaluza de Farmacéuticos de Atención Primaria (AAFAP)
- > Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFYC)
- > Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)
- > Sociedad Andaluza de Cancerología (SAC)

Procedimientos de actualización de la GPC.

La actualización de la GPC es un aspecto fundamental que debe ser abordado para mantener la vigencia y la calidad de sus recomendaciones. Siguiendo el Manual de actualización de GPC del MSPS²², aunque no existen muchos estudios al respecto, se estima que el plazo en el que una GPC queda obsoleta es entre tres y cinco años, por lo que transcurrido este periodo debe ser actualizada. Para ello vamos a asumir 2 momentos claramente diferenciados:

- > **La monitorización**
- > **La actualización propiamente dicha.**

Para la actualización de esta GPC se llevará a cabo una monitorización periódica, mediante la realización anual, durante 4 años de:

- > **búsqueda focalizada, repitiendo la estrategia de búsqueda inicial.**
- > **Recopilación de alertas de organismos reguladores.**
- > **Recopilación de información de expertos**
- > **Análisis del contexto sanitario**

Esto permitirá valorar la necesidad de realizar una actualización completa, parcial, sin modificaciones o retirarla tras finalizar el periodo de vigencia.

4. ---

Información clínica

4. Información clínica

Aunque esta GPC aborda de forma específica el uso seguro de opioides, en el dolor y la disnea refractaria en la situación terminal, el grupo considera que se deben respetar los principios generales y otras recomendaciones del manejo del dolor en estos pacientes, tal y como se recogen en la GPC del Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos⁹:

- > Evaluar detalladamente el dolor: su intensidad, causas, cronología y repercusiones en el paciente y su familia.
- > Reevaluar continuamente la respuesta analgésica, así como la aparición de efectos secundarios de la medicación.
- > Abordar a la persona con dolor y su entorno mediante técnicas psicosociales y tratamientos analgésicos adecuados.
- > Comenzar por el escalón analgésico más adecuado según el tipo e intensidad de dolor (posibilidad de asociar tratamientos adyuvantes).
- > Tratar adecuadamente el dolor irruptivo.
- > No usar, de forma conjunta, opioides potentes y débiles.
- > Adelantarse a posibles efectos secundarios de los fármacos con medidas preventivas.
- > Instruir al paciente y a su familia sobre las pautas a seguir en caso de dolor irruptivo, respuesta analgésica insuficiente o aparición de efectos secundarios.
- > Impartir instrucciones claras sobre la forma de contacto con el equipo profesional que atiende al paciente en caso de dudas o problemas con el tratamiento.
- > Priorizar la vía oral para la administración de analgésicos.
- > Disponer la administración pautada de analgésicos.

Preguntas a responder

1. ¿Cuál es el fármaco de primera elección, para el tratamiento de pacientes en situación terminal con dolor moderado no controlado o intenso?

La eficacia de los opioides mayores (morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanilo y metadona) para reducir el dolor está bien establecida^{23,24,25,26,27,28,29,30}. Sin embargo, no hemos hallado revisiones sistemáticas, específicamente orientadas, al tratamiento con opioides de pacientes en situación terminal.

La revisión de Wifen²³ establece la efectividad del uso de la morfina oral a la dosis correcta, en el alivio del dolor, en los pacientes con cáncer. Esta revisión de estudios controlados y aleatorizados, acumula datos de 54 ensayos con 3.749 pacientes, con periodos de seguimiento de hasta 6 semanas y rangos de dosis utilizadas entre 25 y 2.000 mg/día. La mayoría de sus estudios son de buena calidad, si bien es dudoso que tengan potencia suficiente para detectar diferencias importantes con otros opioides.

Es esta misma revisión, en los estudios de comparación de morfina y oxicodona, en formulación de liberación controlada, ambas consiguen una analgesia adecuada una vez ajustada la dosis, y parecen tener diferencias mínimas en cuanto a los efectos secundarios. De igual manera, morfina e hidromorfona, en formulación de liberación controlada, mejoran satisfactoriamente el dolor en pacientes con cáncer, sin diferencias en la necesidad de medicación de rescate.

Un subgrupo de pacientes de este estudio (n=38), expresaron sus preferencias: el 13% prefirió hidromorfona, el 34% morfina y el 53% no expresó ninguna preferencia entre los dos fármacos²³.

También concluye el estudio que la eficacia analgésica entre morfina de liberación controlada y los parches transdérmicos de fentanilo, es semejante en pacientes con cáncer. Sin embargo, los pacientes tratados con fentanilo necesitaron, más frecuentemente, medicación de rescate y aumento de la dosis. Aunque, éste tuvo menos efecto sedante y produjo menos estreñimiento (28% vs. 18%).

De un subgrupo de pacientes de este estudio (n=136), que expresaron sus preferencias: el 54% prefirió fentanilo, el 36% se inclinó por morfina y el 10% no expresó ninguna preferencia entre los dos.

La metadona, para el dolor por cáncer, tiene una eficacia analgésica similar a la morfina, pero se asocia a mayor número de acontecimientos adversos y puede dar lugar a acumulación, lo que a su vez puede llevar a la aparición retardada de efectos adversos^{23,24}.

Algunos opioides (morfina, oxicodona, codeína, tramadol) se han mostrado eficaces, frente a placebo, tanto para aliviar el dolor como para mejorar la capacidad funcional en el **dolor crónico no oncológico** (dolor nociceptivo, neuropático, mixto, fibromialgia)²⁶; e igualmente mejoran la calidad de vida³¹.

Los ensayos clínicos con morfina, oxicodona o metadona con seguimiento, a medio plazo, de pacientes con dolor neuropático, demuestran una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo (disminución en torno a 13 puntos en una escala de 100). Esta mejoría puede ser clínicamente importante^{25,27}.

Un número limitado de estudios, en pacientes con dolor agudo ó crónico, sugieren que hay poca diferencia entre la morfina y la hidromorfona en términos de eficacia analgésica, perfil de efectos adversos o en las preferencias de los pacientes. Sin embargo, como la mayoría de los estudios incluyeron una muestra pequeña, es difícil determinar las diferencias reales entre ambos fármacos^{28,29}.

No hay evidencias de que la morfina oral o el fentanilo transdérmico sean uno mejor que el otro en sus perfiles de eficacia o seguridad para el tratamiento del dolor crónico no oncológico³⁰.

Las formulaciones de morfina oral de liberación **controlada**, tanto en las dosis con formulación para 12 horas como para la de 24 horas, producen un alivio semejante del dolor. El ajuste de dosis se puede hacer con éxito con ambos preparados y se consigue mejor calidad del sueño con morfina de liberación controlada, que con dosis doble nocturna de morfina rápida. Los efectos adversos de la morfina son frecuentes, pero sólo el 4-6% de los pacientes con cáncer abandona el tratamiento por considerarlos intolerables²³.

Algunas de las GPC seleccionadas^{9,32,33}, recomiendan la morfina oral como tratamiento de elección por su perfil de eficacia y seguridad, superior al de otros opioides potentes. Aunque existen variaciones interindividuales, la morfina es bien tolerada por la mayoría de los pacientes y su utilización es ampliamente conocida por los profesionales sanitarios^{9,32,33}.

Recientemente, algunas agencias internacionales (National Patient Safety Agency. NHS 2008^{viii}; Health Canada, 2008^{ix} y US Food and Drug Administration, 2007^x) alertan sobre pacientes con efectos adversos graves derivados del uso inadecuado de parches de fentanilo en relación con factores como: iniciación de titulación con fentanilo a dosis excesivas o con incrementos demasiado rápidos; combinación con otros depresores del sistema nervioso central; interacción medicamentosa con antivirales (lopinavir, ritonavir); roturas del parche por aplicar presión o doblarlo y sobredosificación relativa en pacientes mayores y delgados.

Teniendo en cuenta lo referido anteriormente, el grupo elaborador de esta guía concluye que:

- > **La morfina continúa siendo el valor de referencia (patrón oro) para el dolor moderado no controlado y/o dolor intenso, en pacientes en situación terminal.**
- > **Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como las diferentes dosis de morfina disponibles, la convierten en el opioide de elección.**
- > **La titulación con morfina oral de liberación rápida, debe ser considerada como la opción más efectiva y segura en el inicio del tratamiento con opioides, hasta alcanzar una analgesia estable.**
- > **En aquellos pacientes que presenten dolor moderado no controlado y/o intenso y disnea refractaria, de forma simultánea, la morfina es el opioide de elección al poder actuar sobre ambos síntomas.**
- > **Los resultados hallados en pacientes con cáncer o dolor crónico no oncológico, pueden ser extrapolables a los pacientes en situación terminal.**

En pacientes en situación terminal, con dolor moderado no controlado o intenso, se recomienda utilizar morfina oral como opioide de primera elección.

GRADE:

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Recomendación:** débil a favor

^{viii} Reducing Dosing Errors with Opioid Medicines. National Patient Safety Agency. NHS 2008. Disponible en: <http://www.npsa.nhs.uk/patientsafety/alerts-and-directives>

^{ix} Health Canada. Fentanyl transdermal patch and fatal adverse reactions. Canadian Adverse Reaction Newsletter. 2008. Vol 18(3):1-2.

^x Fentanyl transdermal system (marketed as Duragesic and generics) information for Healthcare Professionals. US Food and Drug Administration; 2007 Dec 21. Disponible en: www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fentanyl_2007HCP.htm (último acceso junio de 2010).

2. ¿Cuál es el fármaco de primera elección, para el tratamiento de la disnea refractaria^{XI}, en pacientes en situación terminal?

El metaanálisis realizado por Jennings en el año 2002³⁴ que incluye 18 estudios, la mayoría ensayos clínicos aleatorios cruzados, compara la eficacia de la administración de morfina oral, parenteral y nebulizada, para disminuir la percepción de la disnea y aumentar la tolerancia al ejercicio, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) avanzada y en algunos pacientes con disnea de origen oncológico.

Este estudio, pone de manifiesto que tanto la morfina oral como la parenteral son eficaces y seguras para disminuir la disnea, aunque es escaso el número de pacientes incluidos en los ensayos. En cambio, para la morfina nebulizada no se demuestra efecto y concluye que la morfina por vía oral o parenteral es el fármaco de primera elección para tratar a estos pacientes; y que la dihidrocodeína y la diamorfina^{XII} pueden constituir una segunda opción.

Un ensayo realizado, en el año 2003, por Abernethy y cols³⁵, con diseño cruzado, aleatoriza a 48 pacientes con EPOC avanzada y algunos pacientes con cáncer y otras enfermedades crónicas avanzadas. Este estudio trataba de valorar si 20 mgr diarios de morfina de liberación controlada disminuyen la percepción de disnea, medida con una escala visual analógica, con un seguimiento de ocho días. Encontró diferencias significativas de eficacia de la morfina frente a placebo, sin efectos secundarios importantes y sin aparición de depresión respiratoria, y concluye que la morfina es el tratamiento de elección de la disnea moderada o intensa una vez utilizados los tratamientos de causas reversibles de la disnea o de las distintas etiologías de la enfermedad, en pacientes en situación terminal.

Un ensayo clínico aleatorizado³⁶ sobre 101 pacientes con cáncer, en estadios muy avanzados, comparó la eficacia de tres intervenciones (35 pacientes con morfina, a dosis de 2,5 mg/4horas, 33 con midazolam y 33 con la asociación de ambos). Utilizó un diseño simple ciego, valorando el alivio de la disnea (opinión del paciente sí/no), su intensidad (escala de Borg), el nº de dosis de rescate utilizadas y la aparición de efectos adversos importantes a juicio de los investigadores. En este estudio se observó un mayor porcentaje de alivio a las 24 y a las 48 horas en los pacientes tratados con la combinación de morfina y midazolam frente a los grupos de pacientes en los que se utilizaron estos fármacos en monoterapia. En cambio, no existieron diferencias en la intensidad de la disnea medida con la escala de Borg y existió un mayor número de episodios de somnolencia en el grupo de terapia combinada.

^{XI} Uronis Hope E, Currow David C, Abernethy Amy P. Palliative management of refractory dyspnea in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006 September; 1(3): 289-304.

^{XII} No comercializada en España

Aunque los autores concluyen que la combinación de los dos fármacos es superior al tratamiento con morfina en monoterapia (dosis relativamente baja: 2,5 mg/4horas), las limitaciones metodológicas, el seguimiento corto y el hecho de que la intensidad de la disnea fuese la misma en los grupos a las 48 horas, hace que se necesiten más estudios de investigación para establecer la superioridad de esta combinación frente a la morfina para el tratamiento de estos pacientes.

Una guía de práctica clínica³⁷, de buena calidad, basada en la revisión de Jennings³⁴ y en el ensayo de Abernethy³⁵, concluyeron que los opioides por vía oral o parenteral son fármacos eficaces en el tratamiento de la disnea en enfermedades avanzadas, y que existe insuficiente evidencia para la vía nebulizada.

Teniendo en cuenta lo referido anteriormente, el grupo elaborador de esta guía concluye que:

- > **La morfina continúa siendo el medicamento de referencia (patrón oro) para el tratamiento de la disnea refractaria en pacientes en situación terminal.**
- > **En los pacientes que presentan dolor moderado no controlado y/o intenso y disnea refractaria, de forma simultánea, la morfina es el opioide de elección al poder actuar sobre ambos síntomas.**

En pacientes en situación terminal con disnea refractaria, se recomienda utilizar morfina oral, subcutánea o intravenosa.

GRADE:

- > **Calidad de la evidencia:** baja
- > **Recomendación:** débil a favor

3. ¿Cuál es el fármaco de segunda elección, para el tratamiento de pacientes en situación terminal con dolor moderado no controlado o intenso?

El número de opioides mayores y sus formulaciones, se ha incrementado notablemente en los últimos años. Actualmente los fármacos de este grupo comercializados en España son: morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanilo, metadona y buprenorfina. Las vías de administración y formulaciones disponibles de cada uno de ellos se resumen en el **Anexo 4**.

Los resultados de la revisión sistemática de Wifen²³, en la que se comparan diferentes opioides para el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer muestran que oxicodona, hidromorfona y fentanilo proporcionan una analgesia equivalente a la morfina, cuando se ajusta la dosis al efecto, con diferencias menores en el perfil de efectos adversos.

Respecto a oxicodona, la RSL incluye seis estudios que incluyen globalmente 331 pacientes y se compara oxicodona de liberación controlada frente a morfina de liberación controlada^{38,39,40,41,42,43}. En todos se obtuvo una analgesia adecuada cuando se ajustaron las dosis con ambos fármacos. La potencia relativa de oxicodona respecto a morfina fue de 1:1,5 a 1:1,6 según los ensayos de Mucci LoRusso 1998⁴³ y Lauretti 2003⁴². En ellos, existen algunas diferencias menores en los perfiles de efectos secundarios; así, en ninguno de los estudios comparativos los pacientes en tratamiento con oxicodona presentaron alucinaciones y en un metanálisis en el que se incluyeron tres de estos cinco estudios⁴⁴, la sequedad de boca fue menos común con oxicodona (odds ratio, 0.56; IC95%: 0.38 - 0.83).

En relación a la hidromorfona, una revisión sistemática incluye solo dos estudios de pequeño tamaño (n=138) en los que se compara hidromorfona y morfina oral, ambas de liberación controlada²⁸. En el primero de ellos, ambos opioides controlaron satisfactoriamente el dolor, sin diferencias en la necesidad de medicación de rescate ni en ninguna de las medidas de resultados. En este estudio, la mitad de los pacientes no expresó preferencias por ninguno de los dos, y un 34% prefirió la morfina. En el segundo estudio, que involucró a un menor número de pacientes (n=49), las puntuaciones de intensidad del dolor fueron significativamente más altas con hidromorfona y se necesitó un mayor número de dosis de rescate y hubo un mayor número de abandonos, por analgesia inadecuada o por efectos adversos.

En esta misma revisión²⁸, se incluyen 11 estudios (n=45) con pacientes con cáncer en los que se comparan hidromorfona frente a otros opioides y diferentes vías de administración y formulaciones (oral, raquídea, subcutánea, intramuscular, oral rápida vs. oral controlada). La heterogeneidad entre los estudios y la baja calidad de los mismos impidió la realización de un metanálisis. Los autores concluyeron, que debido al número limitado de estudios disponibles y de pacientes incluidos, era difícil establecer las diferencias reales entre ambos fármacos.

En referencia al fentanilo, en la revisión sistemática de Wifen²³, se incluyeron tres estudios (n=333) que compararon fentanilo transdérmico con morfina oral.

En el primero de ellos⁴⁵, no se encontraron diferencias significativas entre ambos fármacos en el control del dolor, aunque en el grupo de fentanilo un mayor número de pacientes necesitó medicación de rescate y aumento de la dosis. El fentanilo, causó menos sedación y estreñimiento que la morfina y fue el fármaco preferido por un mayor número de pacientes (54% vs. 36%, sin preferencias en el 10% de los casos).

En el segundo estudio⁴⁶, después del ajuste de dosis en ambos grupos se obtuvo un buen alivio del dolor y los efectos adversos fueron menores para los pacientes en el grupo de fentanilo, con un uso de laxantes inferior.

En el tercer estudio⁴⁷, aleatorio y con un diseño abierto sin cruzamiento y con una muestra pequeña (n=20 por grupo), se observó un buen control del dolor y los efectos adversos fueron similares. Los autores mencionaron problemas al utilizar la guía del fabricante para convertir la dosis de morfina en una dosis de fentanilo equivalente.

Por otra parte, para el tratamiento del dolor crónico no oncológico³⁰ no hay evidencias de que un opioide de liberación controlada (morfina oral o fentanilo transdérmico) sea mejor que el otro en sus perfiles de eficacia o seguridad.

La metadona tiene una vida media larga, con mayor riesgo de acumulación y una respuesta variable y poco predecible, lo que dificulta su dosificación. En la revisión sistemática de Wifen²³ se concluye que la metadona administrada cada 12 horas se asocia a más acontecimientos adversos que la morfina cada 12 horas.

Respecto a las GPC revisadas, la Guía SIGN³² incluye como alternativas a la morfina oral, diamorfina, hidromorfona, oxicodona y fentanilo transdérmico. En esta GPC, se recomienda diamorfina^{xiii} como opioide de primera elección, por vía subcutánea y se plantea el uso de fentanilo transdérmico en situaciones de dolor estable cuando existen dificultades para el tratamiento por vía oral.

^{xiii} No comercializada en España

Por otra parte, la GPC de Cuidados Paliativos del MSC-Osteba¹¹ incluye solo como alternativas a la morfina oral, fentanilo y buprenorfina. El uso del fentanilo se plantea en casos de dificultades para la deglución, problemas de cumplimiento o preferencia del paciente, desaconsejándose en dolor inestable y en situación de últimos días.

Finalmente, la Guía Americana sobre Opioides en el manejo del dolor crónico no oncológico⁴⁸ incluye para el tratamiento de este tipo de pacientes morfina de liberación controlada y fentanilo transdérmico como fármacos con un mayor nivel de evidencia y oxycodona con un menor nivel de evidencia.

El grupo de elaboración concluye que en los pacientes en los que no puedan utilizarse opioides por vía oral, la administración de fentanilo por vía transdérmica es la opción más cómoda y la vía de administración con menores riesgos a largo plazo y probablemente la mayoría de los pacientes bien informados pueden tener preferencia por este fármaco y vía, por lo que puede ser la opción más adecuada.

Además, las variables fundamentales a tener en cuenta en la selección del opioide son su eficacia y su perfil de seguridad, aunque también hay que considerar la vía de administración, la flexibilidad de la dosificación, la experiencia clínica, el coste y las preferencias del paciente.

La familiaridad que tenga el clínico con el uso de estos fármacos, también puede incrementar la seguridad en su uso.

En pacientes en situación terminal con dolor moderado no controlado, o intenso, se recomienda utilizar oxycodona o hidromorfona o fentanilo como alternativa a la morfina oral.

GRADE:

- > Calidad de la evidencia: baja.
- > Recomendación: débil a favor.

Si no puede utilizarse la vía oral se recomienda el fentanilo transdérmico.

GRADE:

- > Calidad de la evidencia: baja.
- > Recomendación: fuerte a favor.

4. ¿Cuál es la estrategia terapéutica más adecuada, en los pacientes en situación terminal con dolor intenso y persistente no controlado a pesar del tratamiento inicial adecuado?

En algunas ocasiones, aunque se haya realizado una correcta dosificación de los opioides, la analgesia puede ser insuficiente o bien pueden aparecer efectos adversos intolerables que impidan alcanzar una dosis efectiva.

Todos los opioides tienen el mismo espectro de efectos adversos, pero su intensidad puede variar entre las personas expuestas a los diferentes medicamentos, por lo que cabe cambiar a otro opioide en un intento de lograr una mejor relación daño / beneficio. Esto es lo que se ha venido a denominar *rotación de opioides*³².

La revisión sistemática de Quigley⁴⁹, incluida en la GPC SIGN³², realizada para evaluar el cambio de opioide como estrategia para aliviar el dolor y mejorar la tolerancia al fármaco, incluyó 52 estudios de baja calidad metodológica que incluía 23 informes de casos, 15 estudios retrospectivos y 14 estudios prospectivos no controlados. Estos estudios presentan inconsistencias metodológicas y falta de claridad en cuanto a la definición de los cambios de dosis, los motivos para el cambio, o la utilización de “dosis máximas pero tolerables”.

Otros elementos de confusión son el cambio en la vía de administración, los diferentes tipos de dolor incluidos en los estudios, el uso de adyuvantes y no considerar otras posibles causas de toxicidad. A pesar de todo ello, los autores concluyen que aunque no existen pruebas sólidas de la eficacia de esta estrategia, los datos disponibles sugieren que, en algunos pacientes, el cambio de opioide puede mejorar el dolor o los efectos adversos relacionados, por tener mejor tolerancia o por una reducción en la dosis.

La revisión sistemática de Mercadante⁵⁰, también incluida en la GPS SIGN³², identificó 31 estudios retrospectivos y prospectivos que aunque también presentaban deficiencias metodológicas, confirmaba que los pacientes con dolor intenso y persistente y o efectos adversos severos, pese al uso de una dosis adecuada del opioide de primera elección, pueden ser sometidos a rotación con otro opioide para alcanzar un mejor balance entre el alivio del dolor y los efectos adversos.

La GPC de Cuidados Paliativos del MSC-Osteba⁹, que también se apoya en las dos revisiones mencionadas^{49,50}, propone también la rotación de opioides como opción en estos pacientes. Entre los opioides a elegir considera, como

las opciones más seguras, el fentanilo, la oxycodona y la hidromorfona aunque existen pocos estudios de su uso en la rotación de opioides.

La metadona es el opioide más utilizado en los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas referidas^{59,50} pero se considera menos segura por su vida media larga y por su respuesta poco predecible debido a las variaciones individuales, en la respuesta de los pacientes, a este opioide.

El grupo de elaboración de esta guía considera que, aunque la rotación de opioides no ha sido suficientemente evaluada con ensayos clínicos, puede ser una opción adecuada y segura para reducir el dolor y disminuir los efectos secundarios severos en aquellos pacientes en los que no se han alcanzado dichos objetivos, pese a utilizar previamente un opioide a dosis adecuada.

En pacientes en situación terminal con dolor intenso no controlado a pesar del tratamiento inicial adecuado, se recomienda realizar una rotación o cambio de opioide.

GRADE:

- > **Calidad de la evidencia:** baja.
- > **Recomendación:** débil a favor

5. ¿Cuándo está indicada la vía espinal en pacientes en situación terminal, con dolor intenso y persistente, a pesar del tratamiento con opioides por vía sistémica^{XIV}?

Solo una pequeña proporción de pacientes en situación terminal con dolor, son susceptibles de ser sometidos a un tratamiento espinal; bien por sus condiciones de fragilidad o por sus expectativas de vida. Esto limita la oportunidad de realizar ensayos controlados aleatorios que incluyan un periodo de seguimiento suficiente para alcanzar conclusiones firmes sobre la utilización de estos procedimientos, habiéndose realizado solo un ensayo aleatorizado controlado⁵¹.

La RSL de Ballentyne⁵², que incluye este ensayo y estudios prospectivos no controlados, concluye que el tratamiento con opioides, por vía espinal, es con frecuencia eficaz para tratar el dolor oncológico que no se ha controlado adecuadamente mediante un tratamiento sistémico (*ya sea por ineficacia analgésica o efectos adversos importantes*).

En la revisión sistemática de Turner⁵³ sobre la efectividad y complicaciones de las bombas programables intratecales de opioides, en dolor crónico no oncológico, se incluyeron 6 estudios y se puso de manifiesto que la intensidad del dolor mejoraba con la implantación de un catéter intratecal con bomba programable para la administración de opioides. Así, la disminución media de puntuación de la Escala Visual Analógica fue de 82 a 45 puntos (sobre 100) a los seis meses y de 44 a los doce meses. Los eventos adversos mas frecuentes relacionados con el dispositivo fueron migración del catéter (17%) e infección de la herida (12%). Se describieron náuseas y vómitos, retención urinaria y prurito entre el 25-33% de los casos, solo apareció sedación en el 2% y apenas se describieron mioclonías.

Las limitaciones metodológicas de los trabajos, y el no estar realizados en pacientes en situación terminal impiden sacar conclusiones firmes sobre la efectividad de los opioides por esta vía y en estos pacientes⁵³.

Una GPC sobre la utilización de opioides por vía intratecal en pacientes con dolor oncológico o no oncológico⁵⁴ encontró que los estudios existentes son escasos y con limitaciones metodológicas, pero, no obstante, plantea que estos procedimientos son útiles y seguros en pacientes bien seleccionados, para lo que hace falta un equipo multidisciplinar que realice una evaluación completa del paciente, implante de forma correcta el dispositivo y asegure el seguimiento del tratamiento.

El grupo elaborador considera que en las últimas décadas, los avances farmacológicos, con nuevos fármacos disponibles, han influido en una menor necesidad de uso de técnicas como la analgesia por vía espinal.

En pacientes en los que han fracasado otras medidas, estos procedimientos pueden suponer una alternativa pero requieren una valoración individualizada dado los problemas a largo plazo de los catéteres, la diferencia de vida útil entre ellos, así como los costes que supone utilizar estos procedimientos.

LA GPC de Cuidados Paliativos de MSC-Osteba⁹ recomienda utilizar la sedación paliativa en caso de pacientes con síntomas refractarios. Es necesario asegurarse, en esta situación, de que se han agotado las posibilidades de intervención en el control de síntomas. Esto resulta especialmente importante en el caso del dolor, por lo que antes de decidir un procedimiento de sedación se debe garantizar un correcto tratamiento del dolor⁵⁵.

En pacientes en situación terminal con dolor intenso no controlado con opioides, por vía sistémica, se recomienda realizar una valoración individualizada sobre la administración de opioides por vía espinal.

GRADE:

- > **Calidad de la evidencia:** baja.
- > **Recomendación:** débil a favor

^{xiv} Cualquiera de las vías de administración de los opioides, no invasivas.

6. ¿Cuánto tiempo es deseable mantener los opioides?

En las revisiones sistemáticas y GPC valoradas existen escasas evidencias y recomendaciones que permitan responder a esta pregunta. Se considera por razones éticas que en los pacientes en situación terminal se debe tratar el dolor mientras esté presente.

Las principales controversias existentes tienen relación con la administración de opioides a largo plazo, en pacientes con dolor crónico no oncológico, por las pérdidas de adherencia al tratamiento ocasionadas por los efectos adversos y por el posible desarrollo de tolerancia, dependencia y abuso en la utilización de estas sustancias.

La revisión sistemática de Noble⁵⁶, en pacientes con dolor crónico no oncológico, tratados durante más de seis meses con opioides por vía oral, transdérmica o intratecal, incluyó 16 series temporales prospectivas (n=3808) y un solo estudio de comparación con dos grupos de pacientes (morfina de liberación controlada vs fentanilo transdérmico). Ninguna de los 16 series incluyó un grupo de comparación, en ninguno se realizó enmascaramiento de los evaluadores de los pacientes o de los profesionales que administraron el tratamiento; y debido a la baja calidad y a las inconsistencias encontradas, solo parte de los estudios pudieron ser agrupados en un metanálisis para extraer el efecto de los opioides sobre el alivio del dolor a largo plazo. Se encontró, además, una heterogeneidad significativa entre los estudios.

Los autores concluyeron que aunque no se puede precisar con certeza, el tamaño del efecto sobre el dolor, los opioides son eficaces a largo plazo en aquellos pacientes que no abandonan el tratamiento. No obstante, existe una proporción importante de pacientes que abandonan el tratamiento ya sea por efectos adversos intolerables (32,5% IC 26,1% a 39,6%) o por alivio insuficiente del dolor. De los estudios incluidos, muy pocos incluyen datos sobre la aparición de tolerancia, dependencia o abuso de opioides, por lo que no se extrajeron conclusiones al respecto y se planteó la necesidad de realizar más estudios bien diseñados para aclarar las incertidumbres existentes. Además estos resultados no pueden extrapolarse a los pacientes en situación terminal con dolor no oncológico.

El grupo elaborador de esta guía, considera que algunos pacientes en situación terminal con dolor pueden no beneficiarse del tratamiento con opioides, bien porque no se consiga aliviar el dolor o mantener su capacidad funcional, por la aparición de efectos adversos significativos, comportamiento adictivos, o por preferencias del paciente. En estos casos y desde un punto de vista de eficacia y seguridad puede plantearse la retirada o reducción de la dosis de los opioides tras una adecuada información sobre los beneficios y riesgos de estos fármacos.

En opinión del grupo, esta situación es altamente improbable cuando el origen del dolor es oncológico, salvo en circunstancias excepcionales como la respuesta efectiva a otras medidas terapéuticas.

Se recomienda mantener el tratamiento con opioides, en pacientes en situación terminal, mientras permanezca la causa que lo motiva.

GRADE:

- > **Calidad de la evidencia:** baja.
- > **Recomendación:** débil a favor

7. Ante la mejoría o estabilización de los síntomas ¿es aconsejable reducir dosis? ¿Con qué ritmo de bajada?

En las revisiones sistemáticas y GPC valoradas no existen evidencias que permitan responder estas preguntas. En una GPC desarrollada mediante consenso de expertos⁵⁷, se aborda como reducir o retirar los opioides en pacientes con dolor crónico no oncológico que presentan falta de eficacia del fármaco, efectos secundarios intolerables, desarrollo de tolerancia o abuso relacionados con estos fármacos. La guía propone, como el ritmo de reducción más seguro para evitar la aparición de síntomas por abstinencia de opioides, una reducción semanal del 10% de la dosis total y aconseja clonidina (0,1-0,2 mg/6 horas por vía oral, o con parche transdérmico de clonidina, 0,1 mg/día)^{xv}. También informa de que algunos pacientes requieren un ritmo más lento en la reducción (10% mensual) o más rápido (hasta el 50% de la dosis).

Aunque estos datos pueden no ser extrapolables a pacientes en situación terminal y el ritmo de bajada puede variar entre el 10% y el 50%, el grupo elaborador de esta guía considera que pueden servir de orientación para reducir la dosis de forma segura en los casos que se considere necesaria la retirada, teniendo siempre en cuenta un ritmo de reducción individualizado, progresivo, acorde con la edad y circunstancias clínicas del paciente, y prescribiendo siempre dosis de rescate para la posible aparición del síndrome por abstinencia de opioides o de recurrencia del dolor o la disnea.

^{xv} En España, no está aprobada para esa indicación, ni está comercializada en parches.

El grupo considera que ante un paciente con enfermedad avanzada y mejoría o estabilización del dolor y/o la disnea puede plantearse la reducción de la dosis o incluso la retirada de los opioides, considerando las preferencias de los pacientes. También, puede ser necesaria, la reducción o retirada, ante la falta de eficacia en el alivio del dolor, o por la aparición de efectos adversos intolerables o deseo expreso del paciente.

El grupo también considera que en la mayoría de los pacientes con cáncer avanzado, el dolor aumenta en intensidad y duración en las últimas semanas de vida, y por esta razón es muy poco probable que una reducción o retirada de opioides sea factible. Si existiese dicha necesidad cabría extrapolar los datos de los estudios en pacientes con dolor crónico no oncológico.

En aquellos pacientes en situación terminal en los que se detecte una reducción o desaparición del dolor, se recomienda valorar de forma individualizada la retirada parcial o total del opioide, teniendo en cuenta las preferencias del paciente, el balance riesgo/beneficio, la duración del tratamiento, y la posible presencia de dependencia para evitar el síndrome de abstinencia a opioides.

GRADE:

- > Calidad de la evidencia: baja.
- > Recomendación: débil a favor

En caso de decidir reducir la dosis de opioide, el ritmo de bajada se recomienda hacerlo de forma individualizada, según respuesta (reaparición de dolor, síndrome de deprivación) y prescribiendo dosis de rescate.

GRADE:

- > Calidad de la evidencia: baja.
- > Recomendación: débil a favor

8. ¿Cuál es la vía de administración más adecuada de los opioides para el tratamiento de pacientes en situación terminal con dolor moderado no controlado o intenso y/o disnea refractaria?

En la RSL de Wiffen²³, se compara la administración de morfina por vía oral frente a fentanilo transdérmico en 3 estudios con n=333⁴⁵⁻⁴⁷. En dichos estudios no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la eficacia en el alivio del dolor.

En uno de ellos⁴⁵, con limitaciones metodológicas por estar realizado con un diseño cruzado y simple ciego, se encontró menor frecuencia de estreñimiento con fentanilo, mayor necesidad de dosis de rescate y menor efecto sedante que con la administración de morfina. Se recogieron las preferencias de un subgrupo de pacientes (n=136), de ellos el 53,6% prefirió fentanilo, el 36% morfina oral y el 10,3% no expresó ninguna preferencia.

Dos pequeños estudios^{58,59} recogidos en la misma RSL²³ parecen demostrar la viabilidad y equivalencia de la administración rectal de morfina frente a la oral^{XVI}.

Esta RSL concluye que no existen diferencias significativas entre las distintas opciones y que la morfina continúa siendo el valor de referencia para el dolor moderado - intenso, permitiendo ajustar el alivio del dolor con morfina de liberación inmediata y morfina de liberación controlada.

La GPC de SIGN³² considera que la vía espinal debe ser utilizada cuando el dolor responde a los opioides por vía sistémica, después de haber intentado la rotación de opioides, tras haberse optimizado el tratamiento con el uso de los fármacos adyuvantes y cuando las dosis necesarias son demasiado altas produciendo una elevada toxicidad.

Tanto en las revisiones sistemáticas como en las guías de práctica clínica consultadas, no existen pruebas que apoyen el uso de opioides nebulizados para el tratamiento de la disnea y es difícil justificar su uso^{9,32}.

El grupo concluye, por tanto, que la vía oral es la recomendable para iniciar y mantener el tratamiento y que para aquellos pacientes con dolor intenso estable que expresan preferencia por la formulación transdérmica, así como aquellos con problemas de deglución, náuseas o vómitos, el fentanilo transdérmico puede ser adecuado, siempre y cuando los requerimientos de opioides para el control de los síntomas sean estables.

^{XVI} Actualmente no existen preparados rectales de morfina comercializados en España.

El grupo también concluye que aunque no se han identificado estudios que evalúen la vía subcutánea en la administración de opioides en pacientes en situación terminal, es una práctica extendida y supone una vía alternativa, de fácil acceso, se tolera bien y no requiere hospitalización.

En pacientes en situación terminal, en los que se requiere utilizar un opioide a largo plazo, se recomienda utilizar la vía oral si está disponible.

En caso de no estar disponible la vía oral puede utilizarse la vía transdérmica y/o la subcutánea.

GRADE:

- > Calidad de la evidencia: baja.
- > Recomendación: débil a favor.

Se desaconseja para el tratamiento de la disnea con opioides, el uso de la vía nebulizada.

GRADE

- > Calidad de la evidencia: baja.
- > Recomendación: débil a favor.

9. ¿Cuál es el abordaje más correcto de la neurotoxicidad por opioides?

La neurotoxicidad inducida por opioides (NIO) incluye un amplio espectro de síntomas, que van desde la confusión leve o la somnolencia a las alucinaciones, el delirium, las mioclonías, las convulsiones o la hiperalgesia^{60,61}. La NIO puede aparecer con el uso de cualquier opioide, pero es más probable que ocurra con opioides que originan metabolitos activos, como petidina, codeína, la morfina y, en menor medida, la hidromorfona. La oxicodeona, aunque tiene metabolitos activos, es dudoso que sean clínicamente significativos y no se conocen metabolitos activos del fentanilo ni de la metadona⁶².

La dosis de opioides que puede ser tolerada varía ampliamente entre pacientes y a lo largo del tiempo. La NIO, típicamente, se manifiesta a los pocos días o a la semana de iniciado el tratamiento y existen ciertas condiciones o factores de riesgo para desencadenar este cuadro, que son importantes tener en consideración al indicarlos, como son las dosis altas de opioides, la rápida escalada de dosis, pacientes en terapia prolongada con opioides, la edad avanzada, el deterioro orgánico cerebral, la deshidratación, la insuficiencia renal, o el uso concomitante de otros fármacos de acción central como antidepresivos, las benzodiacepinas y los anticolinérgicos⁶².

La toxicidad a opioides es normalmente reversible si se diagnostica a tiempo. Síntomas como la confusión y la agitación pueden interpretarse erróneamente como dolor severo, no controlado, y provocar un incremento de dosis del opioide, creándose un círculo vicioso que genera mayor acumulación de metabolitos y mayor toxicidad⁶³.

Todos los opioides tienen el mismo espectro de efectos adversos, pero la intensidad puede variar entre individuos expuestos a diferentes medicamentos³².

En ausencia de una evidencia fuerte que apoye la práctica de la rotación de opioides, la GPC del SIGN³² sugiere que previamente a cambiar de opioide, se haga en el paciente una valoración integral del dolor y del tratamiento, de forma individualizada.

Dos RSL incluidas en esta GPC abordan, específicamente, la rotación de opioides. Una de ellas identificó 52 estudios de baja calidad metodológica que incluía 23 informes de casos, 15 estudios retrospectivos y 14 estudios prospectivos no controlados. La primera⁴⁹ tiene inconsistencias en los cambios de dosis, los motivos para el cambio, y faltas de claridad como el uso de "dosis máximas pero tolerables". Otros elementos de confusión de la RSL son los cambios en la vía de admi-

nistración, la inclusión de pacientes con diferentes tipos de dolor, el uso de adyuvantes y no considerar otras posibles causas de toxicidad y concluye que existe evidencia escasa y de baja calidad para recomendar la rotación de opioides.

La otra revisión sistemática identificó 31 estudios retrospectivos y prospectivos y confirmó los hallazgos de la primera⁵⁰.

En ambas RSL, cuando se realizaba la rotación el opioide se utilizaba como alternativa a la morfina, la metadona^{49,50}. Su principal inconveniente es la farmacocinética imprevisible y la variabilidad en la respuesta individual, lo que requiere para su manejo, personal experto.

Otras alternativas, de más fácil manejo pero menos evaluadas, para la rotación de opioides, incluyen fentanilo, oxicodona e hidromorfona⁹.

La sedación y somnolencia por opioides es un efecto secundario bien conocido, probablemente asociado a su actividad anticolinérgica. En opinión de algunos expertos⁶⁴ suele desarrollarse tolerancia a estos efectos, pero a veces pueden experimentarse de manera excesiva provocando peor calidad de vida e incluso abandono del tratamiento, especialmente si se aumenta la dosis con excesiva rapidez.

El tratamiento sugerido para estos síntomas son reducción de la dosis, rotación a otro opioide, y añadir un psicoestimulante⁶⁴. El metilfenidato se propone como una alternativa de tratamiento, pero los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad son indirectos y no concluyentes en pacientes en situación terminal con sedación / somnolencia excesiva por opioides^{xvii}.

Ante la presencia de delirio atribuido a NIO que no responde tras la rotación de opioides, habrá que reconsiderar otras causas como deshidratación, anemia o infecciones. A menudo el problema es multifactorial y la base de su tratamiento es la corrección, si es posible, de las causas precipitantes. Si con las medidas generales no revierte, está indicado el tratamiento farmacológico⁹.

La vía subcutánea puede ser útil en el caso de que la deshidratación precipite el delirium producido por los opioides. Al margen de esta indicación hay poca evidencia sobre su eficacia en el tratamiento del delirium en general. Algunos autores proponen la asociación de lorazepam con haloperidol en los casos de delirium con ansiedad o agitación, lo que podría contribuir a disminuir el riesgo de efectos extrapiramidales del haloperidol. En los casos de delirium con agitación intensa se recomienda el uso de levomepromazina y, alternativamente, midazolam⁹.

^{xvii} No es una indicación de la ficha técnica de este medicamento.

No hemos hallado ensayos que evalúen el tratamiento de las mioclonias producidas por los opioides. La evidencia se deriva de series de casos y se utilizaron baclofeno, benzodiazepinas (diazepam, clonazepam y midazolam) y ácido valproico. Las mioclonias se relacionan con dosis elevadas de morfina, por lo que la reducción de la dosis es la primera medida que hay que tener en cuenta⁹.

La hiperalgesia puede manifestarse con dosis altas o con el tratamiento prolongado con opioides. Parece relacionada con metabolitos tales como morfina-3-glucuronido, o con la apoptosis celular inducida por opioides, entre otras causas. Aparte de las medidas generales (disminución de dosis o cambio de opioide) no conocemos estudios en humanos de intervenciones eficaces⁶³.

El grupo concluye, que ante la presencia de NIO una vez valorados y corregidos los factores precipitantes debe procederse a la rotación de opioides.

En pacientes en situación terminal que presentan neurotoxicidad por opioides, se recomienda realizar rotación de opioide.

GRADE:

- > **Calidad de la evidencia:** baja.
- > **Recomendación:** débil a favor.

10. ¿Cuál es el abordaje más correcto para la prevención o tratamiento de los efectos secundarios más frecuentes de los opioides, como el estreñimiento, las náuseas y los vómitos?

La GPC de MSC-Osteba⁹ recomienda prevenir el estreñimiento relacionado con la administración de opioides potentes en pacientes con enfermedad en situación terminal, con un laxante junto a una dieta adecuada y el ejercicio adaptado que el paciente sea capaz de realizar. También recomienda que ante la presencia de estreñimiento se utilicen, primero, los laxantes convencionales y si se produce impactación fecal el tratamiento por vía rectal (supositorios, microenemas, enemas).

Estudios recientes apoyan, como opción, el uso de la metilnaltrexona, antagonista parcial de receptores μ de opioides de acción periférica, cuando las medidas anteriores resultan ineficaces en estos pacientes^{65,66,67}. Estos estudios presentan limitaciones importantes como incluir un número bajo de pacientes, son de seguimientos cortos (una dos semanas, en algunos casos complementados con estudios abiertos que prolongan hasta 3 o 4 semanas), alto porcentaje de abandonos, o el estar realizados por el mismo grupo de investigadores y financiados por la industria farmacéutica. Esta molécula, de reciente aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁶⁸ no atraviesa la barrera hematoencefálica y por ello no ejerce antagonismo sobre las acciones analgésicas de los opioides⁶⁹.

Las náuseas o vómitos inducidos por opioides potentes se producen con frecuencia, (morfina 18-28%, buprenorfina 8,3-23%, oxicodona 10-40%)⁷⁰ y constituyen un evento adverso relevante desde el punto de vista de los pacientes. Otro estudio pone de manifiesto que las náuseas y vómitos están presentes en el 40-70% de los pacientes, con cáncer, que reciben opioides para control del dolor⁷¹.

La GPC del MSC-Osteba⁹ aconseja la metoclopramida como tratamiento para las náuseas y los vómitos relacionados con el uso de opioides potentes en pacientes en situación terminal. Es el fármaco que dispone actualmente de mayor evidencia y se recomienda añadir a ésta los antagonistas serotoninérgicos (antagonistas del receptor 5HT₃)^{XVIII} si el control es insuficiente.

En caso de pacientes en tratamiento con haloperidol por delirium u otros motivos, antes de añadir uno de los medicamentos anteriores debería valorarse modificar las dosis de éste para el control de las náuseas o vómitos, ya que la asociación de dos neurolépticos como metoclopramida y haloperidol puede favorecer la aparición de efectos adversos, como parkinsonismo y efectos anticolinérgicos.

^{XVIII} No es una indicación autorizada en la ficha técnica y es una especialidad de visado.

En pacientes con parkinsonismo previo deben evitarse los neurolépticos, debiendo en ese caso administrarse los antagonistas serotoninérgicos como primera elección⁹.

Una RSL incluida en la GPC del MSC-Osteba⁹ encontró escasa evidencia sobre las medidas eficaces para tratar los diferentes efectos secundarios de los opioides. En el tratamiento sintomático de las náuseas y vómitos se han empleado una gran variedad de fármacos sin que existan estudios comparativos entre ellos.

La familiaridad del clínico con los fármacos, su perfil de efectos adversos e interacciones con otros fármacos determinan su elección. En nuestro medio, la metoclopramida, el haloperidol o los corticoides pueden ser opciones razonables⁷².

En pacientes en situación terminal a los que se prescribe un opioide se recomienda utilizar al mismo tiempo medidas preventivas para el estreñimiento como laxantes, dieta adecuada en fibras y líquidos.

GRADE:

- > Calidad de la evidencia: baja.
- > Recomendación: débil a favor.

En los casos de estreñimiento severo y persistente pese a las medidas mencionadas y al cambio de la dosis o del opioide, puede utilizarse la metilnaltrexona.

GRADE:

- > Calidad de la evidencia: baja.
- > Recomendación: débil a favor.

En caso de aparición de náuseas y vómitos se recomienda prescribir metoclopramida como primera elección y los antagonistas de los receptores de la serotonina (5HT₃) para los casos rebeldes.

GRADE:

- > Calidad de la evidencia: baja.
- > Recomendación: débil a favor.

11. ¿Cuál es el opioide de elección en el dolor irruptivo?

Existe controversia en la literatura con respecto a la definición del dolor irruptivo⁷³.

El grupo de elaboración asume la definición propuesta en la GPC del SIGN³², en la que se define el dolor irruptivo como un dolor moderado o intenso, transitorio y que aparece de forma brusca en un paciente con dolor controlado. Sus características son:

- > **Inicio rápido en picos de 1 a 3 minutos.**
- > **Intensidad de moderado a intenso.**
- > **De corta duración: entre 1 y 240 minutos, y 30 minutos de media.**
- > **Se asocia a peores repercusiones psicológicas y a deterioro de la capacidad funcional.**
- > **Se asocia a peor respuesta a los opioides reglados**
- > **Se asocia a consecuencias sociales y económicas negativas**

Puede ser espontáneo o incidental, el espontáneo es brusco e inesperado, el incidental se asocia con alguna acción como respirar o moverse y se puede prever su aparición, lo que es importante para su manejo de cara a tomar medicación antes de alguna acción que desencadene el dolor como la deambulación o el cambio de vendaje.

Es importante diferenciar el dolor irruptivo del dolor por "fracaso de final de dosis" en la administración pautada de analgesia, ya que en este caso el dolor ocurre en el mismo momento del día y generalmente muy cercano a la hora de administración de la dosis del analgésico regular y tiene que ver con una dosis insuficiente del mismo por lo que incrementarla o acortar el intervalo entre dosis hace desaparecer este problema.

En esta GPC sobre el dolor en pacientes con cáncer³², se plantea que para tratar este tipo de dolor rápido y transitorio, se deben utilizar fármacos que tengan un inicio rápido de acción y que ésta no sea muy prolongada. La GPC solo incluye un ensayo clínico⁷⁴ en el que se compara el citrato de fentanilo oral transmuco-so (titulado según intensidad del dolor irruptivo con independencia de la dosis diaria total) con sulfato de morfina oral de liberación inmediata (titulada según porcentaje de la dosis diaria total). Concluye que ambos son eficaces para controlar el dolor pero el fentanilo alcanza una mayor tasa de control (42,3% vs 33,8%) y con mayor rapidez en la acción. El estudio presenta algunas limitaciones metodológicas y no existen otros que comparen fentanilo con preparados

de morfina de administración intravenosa de acción mucho más rápida que la morfina oral de liberación inmediata, por lo que la GPC no define cual de las opciones es más eficaz y recomienda utilizar medicación de acción rápida y duración corta, sin priorizar una de las opciones sobre la otra.

LA GPC del MSC-Osteba⁹, identifica una revisión sistemática sobre la eficacia de fentanilo oral transmucoso en el dolor irruptivo en pacientes con cáncer⁷⁵ que incluye cuatro ensayos (393 pacientes) y en la que se informa de que el fentanilo es eficaz en comparación con placebo para aliviar dicho síntoma. Solo en uno de los ensayos⁷², el mismo incluido por la GPC SIGN³², se establece una comparación directa del fentanilo oral transmucoso con morfina oral de liberación inmediata.

No se identificó ningún estudio que comparara con otros opioides (hidromorfona, oxicodona) o formulaciones de los mismos (sulfato de morfina por vía intravenosa o subcutánea), por lo que se recomienda, en esta GPC, la morfina oral de liberación inmediata como fármaco de primera elección en este tipo de dolor, ya que ha demostrado su eficacia frente a placebo. Aunque la morfina oral de liberación rápida, se muestra algo menos eficaz que el fentanilo oral transmucoso, con ésta se puede calcular la dosis eficaz en torno a 1/6 de la dosis diaria mientras que con el fentanilo hay que ajustar la dosis en cada paciente, sin poder calcularla en relación a la dosis diaria total de este opioide. Por todo ello, se propone a la morfina como tratamiento de elección y al fentanilo como alternativa⁹.

La reciente RSL De Devulder⁷⁶, en pacientes con dolor crónico de origen no oncológico, compara la estrategia de tratamiento del dolor irruptivo con opioides de acción corta con una estrategia de ajuste diario de la dosis total sin utilizar opioides de acción corta como rescate. Incluye 48 estudios, de los cuales, los que no utilizaron opioides de acción corta, no incluyeron en su mayoría grupo de comparación y presentaron una calidad metodológica claramente inferior a los estudios que utilizaron opioides de acción corta. No obstante, los autores concluyen que no encontraron diferencias en el alivio del dolor o en la aparición de efectos adversos entre los dos tipos de estrategias de manejo del dolor de estos pacientes.

El grupo elaborador concluye que para el dolor irruptivo se necesitan opciones de tratamiento con opioides que tengan una acción de inicio rápido (máximo 15-30 minutos) y de duración corta y existen diversas alternativas que cumplen estos requisitos y que se utilizan habitualmente como son: la morfina oral de liberación rápida, la morfina por vía intravenosa o subcutánea, el fentanilo oral transmucoso, el fentanilo sublingual, o incluso otros opioides por vía espinal si están disponibles. No obstante, existen muy escasos estudios que hayan abordado de forma rigurosa la comparación entre las distintas opciones para esta-

blecer cual o cuales son las que presentan un mejor balance riesgo-beneficio, por lo que no se puede establecer de forma definitiva la superioridad de unas opciones frente a las otras.

También el grupo pone de manifiesto que en los pacientes en situación terminal, con frecuencia, pueden presentarse algunas circunstancias tales como sequedad de la mucosa oral que dificulta la administración del fentanilo oral transmucoso; náuseas, vómitos o disminución del nivel de conciencia que dificulta uso de la vía oral; o expectativa de vida muy corta, que aconsejen utilizar la vía intravenosa o subcutánea. Será necesario tener en cuenta estas circunstancias para elegir el opioide y la vía de administración más adecuadas, aunque en la mayoría de estos pacientes puede ser la morfina oral de liberación inmediata el fármaco más adecuado (la dosis para el dolor irruptivo es 1/6 de la dosis total diaria de opioide y permite ajustar la dosis total para evitar el efecto de final de dosis).

En pacientes en situación terminal con dolor irruptivo, se recomienda utilizar la morfina de liberación rápida como fármaco de elección. En pacientes con dificultad para la deglución, se recomienda la morfina por vía parenteral o el fentanilo transmucoso o sublingual.

GRADE:

- > **Calidad de la evidencia:** baja.
- > **Recomendación:** débil a favor

5.

**Aplicabilidad.
Barreras.
Indicadores
para la
implantación**

5. Aplicabilidad. Barreras. Indicadores para la implantación

Aplicabilidad:

Para facilitar la aplicación de las recomendaciones de la guía y de acuerdo con los principios básicos descritos por NICE⁷⁷ se aconseja:

- > **Partir de un claro apoyo y liderazgo por parte de los gestores de la organización en los distintos niveles de asistencia**, para priorizar el abordaje de los problemas de los pacientes en situación terminal y suministrar los recursos necesarios para poner en marcha las recomendaciones de la guía. Para esto, se aconseja difundir esta guía entre las personas clave, resaltando la relevancia que tiene su puesta en marcha y las consecuencias favorables que puede suponer su implantación para las personas en situación terminal y las personas cuidadoras, los profesionales y la calidad del sistema sanitario.
- > **En el ámbito local (centros de salud, hospitales y áreas sanitarias)** se deben constituir equipos multidisciplinares que incluyan clínicos (médicos, enfermeras), personas expertas en metodología, en gestión y conocimiento del entorno local.
- > **El equipo multidisciplinar local debe realizar un abordaje sistemático en la planificación de la implantación de las recomendaciones** que al menos debe incluir:
 - Estudio de la práctica clínica de los profesionales y de los procesos de atención a los pacientes antes de la implantación. Se aconseja recabar y analizar, los datos necesarios de los registros sanitarios sobre estructura, procesos o resultados de la atención sanitaria local.
 - Estudio de barreras y facilitadores en los clínicos, pacientes y personas cuidadoras, entorno social y en la organización sanitaria. Se aconseja utilizar técnicas cualitativas como entrevistas y/o grupos focales de personas a los que afectan las recomendaciones. También se aconseja utilizar técnicas de consenso como la técnica Delphi o el método Rand para lograr la participación y el consenso del mayor número de profesionales posible (Anexo 6).
 - Elección de estrategias de actuación acordes con las barreras detectadas y el conocimiento científico de la efectividad de las mismas, teniendo en cuenta los posibles costes de aplicar las recomendaciones. Se aconseja adaptar las estrategias a las barreras detectadas y elegir las de mayor efectividad de acuerdo con estudios de referencia como los del grupo EPOC⁷⁸ (Anexo 6).

- Diseño de la evaluación de la implantación de la guía, con indicadores de proceso y resultado y de los posibles cambios a realizar en los registros clínicos y/o electrónicos. Su objetivo es permitir la monitorización y mejora continua de las acciones que se necesitan para poner en marcha las recomendaciones. Se aconseja asesorarse por expertos en comunicación y tecnologías de la información y buscar la participación e implicación de los profesionales a los que la guía va dirigida.
- Aspectos de comunicación, formación en competencias (conocimientos, habilidades y actitudes) y recursos materiales necesarios para cambiar la práctica clínica y mantener dicho cambio dentro de las rutinas y procesos establecidos en la organización sanitaria. Se aconseja incluir en la formación continuada de los profesionales, en los materiales de información a los ciudadanos y en los objetivos de los acuerdos de gestión aspectos relacionados con las recomendaciones de la guía.
- Pilotaje de la implantación de la guía. Antes de la puesta en marcha de la implantación de la guía en el SSPA, está previsto realizar un estudio de investigación en un grupo de hospitales y centros de salud, que servirá de pilotaje para la implantación posterior de la guía en el conjunto del SSPA, que permitirá detectar barreras y facilitadores locales, diseñar las modificaciones a incorporar en los sistemas de registros, conocer el impacto de la implantación de la guía y realizar los ajustes y mejoras necesarios.

Posibles barreras y facilitadores para la implantación de esta guía

En el entorno local pueden existir barreras en algunos profesionales por desconocimiento de cómo hacer un uso más seguro de los opioides, de la existencia de variabilidad inadecuada, de las preferencias de los pacientes o del coste de las diferentes opciones.

También pueden estar presente: falta de habilidad en el manejo de los opioides, temores o mitos en el manejo de los mismos, que dificulta su uso.

Los datos de prescripción de estos fármacos en España¹³ indican que la prescripción de morfina es mucho menor que la de fentanilo transdérmico, en comparación con otros países europeos, lo que puede indicar una preferencia distinta de los profesionales frente a lo que se recomienda en esta guía. Aunque dichos datos no traducen la prescripción específica a los pacientes en situación terminal, se debe resaltar que aunque la calidad de la evidencia es débil, está a favor del uso de la morfina frente a fentanilo para iniciar el tratamiento con opioides en estos pacientes y que organizaciones de referencia como la OMS y las guías de práctica clínica de calidad recomiendan la morfina como el fármaco de elección por su seguridad y eficacia.

De igual manera en los pacientes, en sus cuidadores y en la sociedad en general, puede existir falta de información respecto a alguno de estos fármacos y temores o mitos respecto a que les puedan provocar efectos adversos graves, tolerancia o dependencia, o se de que se pueda dar un uso inadecuado o fraudulento de los mismos, se recomienda realizar una información veraz, sencilla y sin jergas sobre los distintos opioides a utilizar con suficientes garantías de seguridad para que estas personas entiendan los objetivos que se buscan, los beneficios a obtener con el tratamiento y los procedimientos para evitar las consecuencias no deseadas, pudiendo poner en marcha sus valores y preferencias para utilizar o no los distintos fármacos para el alivio de sus padecimientos.

En los gestores de la atención sanitaria a nivel local, pueden existir dificultades a aplicar las recomendaciones en relación con falta de priorización de los problemas que aborda la guía, dificultades de poner en marcha cambios en los sistemas de registro, dificultades legales y organizativas para la prescripción, la custodia y vigilancia de la prescripción de los opioides o falta de percepción de un balance favorable coste-efectividad de la puesta en marcha de las recomendaciones, el compromiso de los gestores a nivel autonómico y nacional en abordar el problema de los pacientes en situación terminal, su abordaje a través de leyes y normativas, planes integrales, procesos asistenciales integrados y su inclusión como objetivos en contratos programas o acuerdos de gestión, y el hecho desde el desarrollo a nivel regional de esta guía, pueden facilitar que los gestores locales en general y del SSPA en particular, puedan contribuir de forma decidida a la aplicación de las recomendaciones.

En las guías y revisiones evaluadas no hemos encontrado datos concluyentes sobre costes, no obstante el grupo opina que la aplicación de las recomendaciones de la guía debe suponer, de forma global, una reducción de los mismos.

Criterios e indicadores clave para la evaluación

- 1) Los pacientes en situación terminal, con dolor moderado o intenso, deben tener prescrito el opioide adecuado.
- 2) Los pacientes en situación terminal con dolor moderado o intenso, deben tener prescrito morfina oral, salvo causa justificada.
- 3) Los pacientes en situación terminal, con disnea no controlada deben tener prescrita morfina oral o parenteral.
- 4) Los pacientes en situación terminal que no pueden tomar o no toleran la morfina oral, deberán estar tratados con oxiconona, hidromorfona, fentanilo, o morfina SC.
- 5) Los pacientes en situación terminal, en tratamiento con un opioide, que sufran efectos adversos a este, deberán haber sido considerados para rotación de opioide, y/o tratamiento específico de estos efectos.
- 6) Los pacientes en situación terminal a los que se prescribe inicialmente un opioide, deben ser tratados simultáneamente, con medidas para prevenir el estreñimiento: dieta rica en residuos y laxantes.
- 7) Los pacientes en situación terminal a los que se prescribe inicialmente un opioide, deben tener prescrita simultáneamente tratamiento de rescate.
- 8) Los pacientes a los que se les reduce la dosis del opioide prescrito, deben ser valorados individualizadamente para evitar reaparición del dolor, dependencia y síndrome de abstinencia.
- 9) Los opioides fuertes son de elección en el tratamiento del dolor intenso, y moderado no controlado, de los pacientes en situación terminal. El uso relativo de opioides fuertes respecto del total de analgésicos debe tender a aumentar.
- 10) La morfina oral es el opioide de primera elección. Su uso relativo, respecto al total de opioides mayores, debe tender a aumentar.

Anexos

ANEXO 1 / Metodología y Tablas GRADE

En el proyecto GRADE están implicadas las principales organizaciones e instituciones científicas, además de los principales grupos elaboradores de GPC y su metodología se detalla en el Manual metodológico de elaboración de GPC³², por lo que el grupo decidió seguirla para elaborar esta guía.

La propuesta del sistema GRADE¹⁶ plantea:

- > **Definiciones explícitas de la clasificación de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.**
- > **Juicios explícitos sobre qué resultados son claves, importantes pero no claves, poco importantes y que incluso pueden ser ignorados**
- > **Juicios secuenciales explícitos. El sistema clarifica cada uno de estos juicios y reduce el riesgo de introducir errores o sesgos que pueden surgir cuando los juicios se realizan implícitamente.**
 - Consideración sistemática y explícita en los juicios sobre la calidad de la evidencia sobre diseño del estudio, calidad del estudio, consistencia y si la evidencia es directa o indirecta. Además de tener consideración explícita de los datos imprecisos o escasos, sesgo de factores información, fuerza de la recomendación evidencia sobre el gradiente dosis respuesta y posibles factores de confusión.
 - Consideración explícita del balance entre beneficios y riesgos, la calidad de la evidencia de éstos, la traslación de la evidencia a las circunstancias específicas e incertidumbre del riesgo basal. Consideración explícita sobre preferencias de los pacientes y los costes (3-5).

La metodología GRADE aborda de forma rigurosa y explícita tres etapas o pasos que describimos a continuación:

1.1 Clasificación de la importancia relativa de las variables de resultado

En esta etapa y desde la formulación de las preguntas en el formato PICO (**P**aciente, **I**ntervención, **C**omparación y **O**utcome o resultado) (plantilla 1), se detalló de forma explícita las variables de resultado de interés para las preguntas, se consensuó y clasificó su importancia relativa. Se elaboró en un listado los posibles resultados de interés para los pacientes y se utilizó una escala de 9 puntos para clasificar a cada uno de los resultados según su importancia en tres grupos:

1 - 3	no importante para tomar la decisión (no incluir en el perfil GRADE).
4 - 6	importante pero no crítico para tomar la decisión (incluir en el perfil GRADE).
7 - 9	crítico para tomar la decisión (incluir en el perfil GRADE).

Plantilla 1: Pacientes, intervención y comparación.

Pacientes	
Intervención	
Comparación	

Plantilla 2: Resultados de salud relevantes e importancia relativa de los mismos.

Resultado	Importancia (1 - 0)
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
4.	

(Añadir filas en caso necesario)

1.2 Evaluación de la calidad de la evidencia científica

En esta etapa se evalúa la calidad de los estudios científicos para cada uno de los resultados definidos en la etapa anterior, para cada una de las preguntas que la guía trata de contestar y teniendo en cuenta todas las comparaciones posibles, se otorga un nivel de evidencia de partida según la jerarquía en el diseño de los estudios:

MUY ALTA 	(ensayos aleatorizados y controlados) Es muy improbable que la aparición de nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en la estimación del efecto y esta pueda cambiarse.
MODERADA 	(ensayos cuasiexperimentales) Es probable que la aparición de nuevos estudios tenga un impacto importante en la confianza que tenemos en la estimación del efecto y pueda cambiarla.
BAJA 	(estudios observacionales) Es muy probable que la aparición de nuevos estudios tenga un impacto importante en la confianza que tenemos en la estimación del efecto y es probable que cambie.
MUY BAJA 	(cualquier otra evidencia) Cualquier estimación del efecto es muy incierta.

Se tienen en cuenta aspectos para bajar (5 criterios) o subir (3 criterios) la calidad de los estudios para determinar finalmente la calidad de los estudios, para este proceso se utiliza la plantilla nº 3.

Aspectos que pueden disminuir la calidad:

- > **Limitaciones en el diseño o en la ejecución:** por ejemplo, en el caso de un ECA, la ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento inadecuado, pérdidas importantes, ausencia de análisis por intención de tratar, finalización del estudio antes de lo previsto por razones de beneficio. Si la ejecución de los estudios es muy baja de forma generalizada y presentan limitaciones importantes, el grupo puede decidir bajar la calidad desde alta hasta baja. En otros casos, ciertas limitaciones en algunos estudios pueden penalizar la calidad y calificarla como moderada en lugar de como alta.
- > **Resultados inconsistentes:** estimaciones muy diferentes del efecto del tratamiento (heterogeneidad o variabilidad en los resultados) en los estudios disponibles sugieren diferencias reales en dichas estimaciones. Estas pueden deberse a diferencias en la población, en la intervención, en las variables de resultado o en la calidad de los estudios. Cuando exista heterogeneidad no explicada de manera razonable la calidad disminuye.

- > **Ausencia de evidencia científica directa:** puede presentarse en varias circunstancias.

Por ejemplo, si se da la ausencia de comparaciones directas entre dos tratamientos, la evidencia científica disponible puede provenir de una “comparación indirecta” de cada uno de ellos frente a placebo. La extrapolación de los resultados de un estudio con un determinado fármaco al resto de fármacos de su misma familia en ausencia de un efecto de clase demostrado, también se considera evidencia científica indirecta. La forma más clásica de evidencia científica indirecta se da cuando existen grandes diferencias entre la población donde se aplicará la GPC y la incluida en los estudios evaluados. Por último, en esta etapa deben ser también valorados los aspectos de la potencial aplicabilidad en nuestro entorno o la validez externa de la evidencia científica disponible.

- > **Imprecisión:** cuando los estudios disponibles incluyen relativamente pocos eventos y pocos pacientes y, por tanto, presentan intervalos de confianza amplios, la evidencia científica puede considerarse como de menor calidad.
- > **Sesgo de notificación:** la calidad, y por tanto la confianza, pueden disminuir si se tiene la duda razonable sobre si los autores han incluido o no todos los estudios (por ejemplo, el sesgo de publicación en el contexto de una revisión sistemática) o si los autores han incluido o no todas las variables relevantes de resultado (sesgo de notificación). Un ejemplo de esto sería, en el primer caso, disponer de pocos ensayos, de pequeño tamaño y financiados por la industria.

Aspectos que pueden aumentar la calidad en los estudios observacionales:

- > **Efecto importante:** cuando el efecto observado muestra una asociación fuerte ($RR > 2$ o $< 0,5$) o muy fuerte ($RR > 5$ o $< 0,2$) y consistente, basada en estudios sin factores de confusión, es improbable que éste sea debido únicamente al diseño más débil del estudio. En estas ocasiones se puede considerar la calidad como moderada o incluso alta.
- > **La presencia de un gradiente dosis respuesta**
- > **Situaciones en las cuales todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido la asociación observada.** Por ejemplo, si los pacientes que reciben la intervención de interés presentan un peor pronóstico y, aún así, presentan mejores resultados que el grupo control, es probable que el efecto observado real sea mayor.

Plantilla 3: Perfil de la evidencia para cada resultado de salud relevante

Importancia	Evaluación de la calidad										Resumen de los resultados				Calidad				
	N° de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	N° de pacientes		Magnitud del efecto		RAR (IC 95%)							
								Grupo experimental	Grupo control	RRR (IC 95%)									
Resultado:																			
Resultado:																			
Resultado:																			

CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA

Alta ●●●●

Moderada ●●●○

Baja ●●○○

Muy baja ●○○○

1.3 Puntuaciones y graduación de la importancia de los resultados

Tabla 1. Tipo de resultado y puntuaciones otorgadas por los miembros del grupo.

RESULTADO ESPERADO	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13
Dolor	9	9	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9
Pérdida de adherencia	8	1	2	5	3	3	4	1	6	2	2	7	4
Abandono del tratamiento	7	9	9	5	6	8	7	3	5	7	6	9	7
Neurotoxicidad	7	9	8	7	8	7	6	7	9	7	7	8	8
Depresión	7	9	8	9	8	7	9	9	7	7	7	7	8
Estreñimiento	6	9	9	8	4	6	5	6	6	6	5	7	6
Náuseas/vómitos	6	9	8	8	4	6	5	6	7	6	5	6	6
Errores de medicación	8		6	9	5	5	3	1	9	5	5	2	5
Otros efectos adversos graves	8	1	3	3	8	6	9	9	8	6	6	8	6
Uso medicación de rescate	7	9	9	8	5	6	7	1	6	7	4	6	6
Uso medicación coadyuvante	7	9	9	7	6	4	7	1	6	4	4	7	6
Mejora ánimo	7	1	7	5	3	3	8	8	8	3	8	5	6
Mejora CVRS*	8	9	7	9	4	9	9	9	9	6	7	6	8
Mejora CF**	7	1	7	7	3	6	8	9	6	6	5	6	6
Satisfacción con el tratamiento	9	9	8	9	6	7	8	8	6	6	5	8	7
Control disnea	7	9	8	9	8	7	4	9	9	7	8	9	8
Preferencia de vía administración	8	1	3	7	1	6	2	1	7	4	3	2	4
Índice de rotación	6	1	6	6	5	4	4	7	4	2	4	5	5

* CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud, **CF: capacidad funcional
M1 a M13: miembros del equipo elaborador de la guía

Tabla 2. Priorización según valores de estadísticos descriptivos

Resultados	Media	Mediana	Graduación
Dolor	8,91	9	Críticos
Pérdida adherencia	3,36	3	Poco importantes
Abandono del tratamiento	6,55	7	Críticos
Neurotoxicidad	7,45	7	Críticos
Depresión	7,91	8	Críticos
Estreñimiento	6,36	6	Importantes no críticos
Náuseas/vómitos	6,36	6	Importantes no críticos
Errores de medicación	5,60	5	Importantes no críticos
Otros efectos adversos graves	6,09	6	Importantes no críticos
Uso de medicación rescate	6,27	7	Importantes no críticos
Uso de medicación coadyuvante	5,82	6	Importantes no críticos
Mejora del estado de ánimo	5,55	7	Importantes no críticos
Mejora CVRS*	7,82	9	Críticos
Mejora capacidad funcional (CF)	5,91	6	Importantes no críticos
Satisfacción con el tratamiento	7,36	8	Críticos
Control de la disnea	7,73	8	Críticos
Preferencia de vía de administración	3,91	3	Poco importantes
Índice rotación	4,45	4	Poco importantes

*CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

Graduación de la importancia relativa de cada resultado según GRADE

1.4 Graduación de las evidencias

1 - 3	no importante para tomar la decisión (no incluir en el perfil GRADE).
4 - 6	importante pero no crítico para tomar la decisión (incluir en el perfil GRADE).
7 - 9	crítico para tomar la decisión (incluir en el perfil GRADE).

Tabla 3. Perfil de evidencias

Importancia	Evaluación de la calidad							Resumen de resultados				Calidad
	Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Consistencia	Evidencia directa/indirecta	Otras consideraciones	Nº de pacientes			Efecto		
							Grupo experi.	Grupo control	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		
Dolor 9. Crítico (G1)												
Furlan 2006	41 ECA							Codeína LR 61	Placebo 65			
	2 ECA codeína							Tramadol 563	PI 559			
	6 ECA tramadol	RSL-MA			-2	-1		Oxicodona 156	PL 151			
	3 ECA oxicod							Morfina fLR 213	PI .215			
	5 ECA morfina											
Martell 2007	5 ECA	RSL-MA	-2 *	-1	-2	-1	Opioides	Opioides				
Deshpande 2008	4 ECA	RSL-MA			-2	-1	Tramadol	Tramadol				
Cepeda 2008	2 ECA	RSL-MA		-1	-2	-1	opioides	Placebo				
Nicholson 2008	9 ECA	RSL	-1			-1	metadona	Morfina/diaM				
Hollingshead 2008	6 ECA	RSL-MA		-1	-2		Tramadol 150	Placebo 152				
Quingley 2005	11 ECA	RSL	-2	-1		-1	hidromorfona	Morf/oxico				
Eisenberg 2007	6 ECA	RSL-MA			-2	-1	Opioides	Placebo				
Noble 2008	17 SERIE CASOS	RSL-MA	-2	-1		-1						
Wiffen 2008	13 ECA	RSL			-1	-1	Morfina	Otros OP				
Disnea. 8. - G1												
Jennings AL 2002	18 ECA	RSL-MA		-1		-1	Morfina nebulizada o no	Placebo				
Calidad de vida. 9. G1												
Devulder 2005	11 ECA	RSL	-1	-1	-2	-1	Morfina SR, Fentanilo, tramadol	placebo				
Abandono del tratamiento 7. G1												
Wiffen 2008	13 ECA	RSL			-1	-1	Morfina	Otros OP				
Neurotoxicidad y Efectos adversos graves, importante pero no críticos, 7. G2												
Deshpande 2008	4 ECA	RSL-MA			-2	-1	tramadol	placebo				
Capacidad funcional, 6 G2												
Deshpande 08	4 ECA	RSL-MA			-2	-1	tramadol	placebo				

Efectos adversos digestivos, 6_G2

Furlan 2006		RSL-MA									Codeína LR 61 Tramadol 563 Oxicodona 156 Morfina LR 213	Placebo 65 Pl. 559 PL. 151 Pl. 215	Estreñimiento 16% (10%-22%); náusea 15% (11%-19%)		+++
Deshpande 2008	4 ECA	RSL-MA									tramadol	placebo	3% 0-14%		+++
Cepeda 2008	3 ECA	RSL-MA									Tramadol 223	Placebo 219	+2,27 (: 1,77 a 2,66)	NNDT 5	+++
Moore 2005	34 ECA	RSL									Opioides	Placebo	Naus 21% Estreñito 15		+++
Kalso 2004	15 ECA	RSL-MA									opioides	Placebo	Naus 32% Estreñito 41		+++
Hollingshead 2008	6 ECA	RSL-MA									tramadol	Placebo	5.37 [1.62, 17.75]		+++ Efectos 2's con abando- no
Eisemberg 2007	7 ECA	RSL-MA									opioide	placebo	Nausea 33% opiáceo vs 9% Estreñ 33% vs 10%	NND 4,2 Y 4,6	+++
Wiffen 2008	13 ECA	RSL									Morfina	Otros OP	No datos agregados		+++

Nota: No se incluyen en esta plantilla resultados como la preferencia de la vía de administración que habitualmente no se incluye en estudios de diseño cuantitativo de investigación y que ha sido valorado a través del estudio cualitativo realizado con personas en situación terminal y sus cuidadoras, tampoco se han incluido resultados como la depresión, el estado de ánimo, la satisfacción con el tratamiento, los errores de medicación, el uso de medicación de rescate o de medicación coadyuvante, no se han encontrado revisiones sistemáticas o metanálisis de calidad que incluyeran los resultados referidos en pacientes en situación terminal o en pacientes con dolor de origen oncológico o no oncológico. Se deberían realizar estudios de investigación que incluyeran estos resultados en las variables a medir en estos pacientes.

ECA: ensayo clínico aleatorizado

RSL: revisión sistemática de la literatura

MA: metanálisis

RSL-MA: revisión sistemática de la literatura - metanálisis

Tablas 4-5: Evaluación de la calidad de las GPC con el instrumento AGREE y de las RSL con guías JAMA y FL-crítica

	GPC (Productor)	Año/ Idioma (n° páginas)	AGREE1	AGREE2	AGREE3	AGREE4	AGREE5	AGREE6	EVALUACIÓN GLOBAL
1	Control of pain in adults with Cancer (SIGN)	2008/I (72)	1,00	0,79	0,79	0,92	0,83	0,75	Muy Recomendada
2	Opioids in the Management of Chronic Non-Cancer Pain: An update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP Guidelines)	2008/I (52)	1,00	0,42	0,62	0,75	0,11	0,75	Recomendada
3	The Management of Dyspnea in Cancer Patients: A Clinical Practice Guideline (ONTARIO)	2006/I (42)	1,00	0,75	0,76	0,71	0,17	0,92	Recomendada
4	Guideline for the management of cancer pain in adults and children. American Pain Society (APS)	2005/I (16)	0,89	0,46	0,71	0,75	0,00	0,75	Recomendada
5	Evidence-Based Interventions to Improve the Palliative Care of Pain, Dyspnea, and Depression at the End of Life: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians (ACP)	2008/I (8)	0,89	0,29	0,76	0,79	0,28	0,75	Recomendada
6	Evidence for Improving Palliative Care at the End of Life: A Systematic Review	2008/I RS (15)	1,00	0,75	0,67	0,83	0,00	1,00	Recomendada
7	Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. (MSC-Osteba)	2008/E (308)	1,00	0,79	0,90	1,00	0,00	0,92	Recomendada
8	Interagency Guideline on Opioid Dosing for Chronic Non-cancer Pain: an educational pilot to improve care and safety with opioid (Washington State Agency Medical Directors' Group)	2007/I (14)	1,00	0,00	0,10	0,88	0,44	0,50	No recomendada
9	Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults; recommendations for best clinical practice (British Pain Society)	2008/I (40)	0,89	0,67	0,79	0,58	0,83	1,00	Muy recomendada
10	Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain (British Pain Society)	2004/I (30)	0,72	0,58	0,26	0,63	0,22	0,50	No recomendada

AREAS AGREE

1: Alcance y objetivos

2: Participación de los implicados

3: Rigor

4: Claridad y presentación

5: Aplicabilidad,

6: Independencia Editorial

Autor y año	A. Validez					B. Resultados			C. Aplicabilidad				Calidad FL Crítica
	1. Claridad	2. Tipo de artículos	3. Artículos relevantes	4. Valoración de la calidad	5. Combinación de resultados	6. ¿Cuáles fueron?	7. Precisión	8. ¿Son aplicables?	9. Importancia de los resultados	10. Balance beneficios-riesgos	Calidad JAMA/CASPE		
Ballantyne, 2008	1	0	1	1	1	NP	NP	1	1	1	7	Alta	
Quigley, 2008	1	1	0,5	1	1	NP	NP	0,5	0,5	0,5	6	Media	
Jennings, 2008	1	1	1	1	1	NP	NP	1	1	1	8	Alta	
Polosa	1	1	1	0	0	NP	NP	0	0	0	3	Baja	
Quigley, 2003	1	1	0,5	1	0	NP	NP	0,5	0,5	0,5	5	Media	
Sandoval, 2005	0	0	0	1	0	NP	NP	0	0	0	1	Baja	
Wiffen PJ, 2007	1	1	1	1	0	NP	NP	1	1	1	7	Alta	
Chou, 2003	1	1	0	1	0	NP	NP	1	1	0	5	Media	
Craigintrateal, 05	1	1	0	1	0	NP	NP	0	1	0	4	Baja	
McNichol, 03	1	1	0	1	0	NP	NP	1	0	1	5	Baja	
Noble, 08	1	1	0	1	1	NP	NP	1	0	1	6	Media	
Eisenberg, 07	1	1	1	1	1	NP	NP	1	1	1	8	Alta	
Quigley, 03	1	1	0,5	1	0	NP	NP	0,5	1	1	6	Media	
Devulder, 2005	1	1	0,5	0,5	0,5	NP	NP	0,5			4	Media	
Hollingshead, 2008	1	0	1	1	1	NP	NP	0	0,5	0,5	5	Media	
Kalso, 2004	1	1	0	1	0	NP	NP	0	0	0	3	Baja	
Moore, 2005	0,5	0,5	0	1	0	NP	NP	0,5	0	0	2,5	Baja	
Nicholson, 2008	1	1	1	1	1	NP	NP	0	1	0	6	No clasificable	
Cepeda, 2008	1	1	1	1	1	NP	NP	0,5	1	0,5	7	Alta	
Deshpande, 2008	1	1	1	1	1	NP	NP	1	1	1	8	Alta	
Turner, 2007	0,5	0,5	0,5	0	0	NP	NP	0,5	0,5	0,5	3	Media	
Martell, 2007	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	NP	NP	0,5	0,5	0,5	4	Media	
Furlan, 2006	1	1	1	1	1	NP	NP	0,5	0,5	0,5	6,5	Alta	

1.5 Graduación de las recomendaciones

Tabla 6. Valoración de la calidad de los ECA y RSL, incluidos con posterioridad a diciembre de 2009 y que se han tenido en cuenta para la elaboración de las recomendaciones.

Importancia	Evaluación de la calidad										Resumen de los resultados			Calidad
	Nº de estudios	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Nº de pacientes		Magnitud del efecto		RAR (IC 95%)		
								Grupo experimental	Grupo control	RRR (IC 95%)				
Resultado: DISNEA (Hay dos outcomes que miden la disnea en este estudio: "Alivio de la Disnea - dicotómica" "Episodios Disnea- escala ordinal"														
Navigante 2006	1	ECA	-2	-1	-	-1	-	33 Morfina + midazolán	35Morfina 33Midazolán	Reducción Disnea:92% Nº Episodios 21,2%	Reducción Disnea:69%-46% NºEpisodios 34,33%-36,4%		Baja +	
Resultado: Efectos adversos														
Navigante 2006	1	ECA	-2	-2	-	-2	-	33 Morfina * midazolán	35Morfina 33Midazolán	-	-		Muy Baja	
Resultado: Estreñimiento														
Portenoy 2008	1	ECA	-2	-1	-	-2	-	22 Metilnaltrexona varias dosis	Entre si	Reducción de estreñimiento a las 24 horas entre el 49-63%			Muy Baja	
Thomas 2008	1	ECA	-2	-1	-	-2	-	62 metilnaltrexona	71 placebo	Defecación a las 4 horas de la 1ª dosis 48%	Defecación a la 4 h de 1ª dosis: 15%		Muy Baja	
Chamberlain 2009	1	ECA, análisis post-hoc del estudio de Thomas	-2	-1	-	-2	-	62 metilnaltrexona	71 placebo	Defecación tras tres dosis 75% de los pacientes	Defecación tras tres dosis 29% de los pacientes		Muy Baja	
Resultado: Alivio dolor irruptivo														
Devulder 2009	48	ECAS estudios prospectivos controlados	-1	-1	-1	-1	-	Opioides con liberación prolongada más opiode de rescate	Opioides con liberación prolongada más opiode de rescate	-4,5 (IC-15,3 a 6,4)			Muy Baja	
Resultado: Efectos adversos agrupados: náuseas, vómitos, estreñimiento														
Devulder 2009	48	ECAS estudios prospectivos controlados	-1	-1	-1	-1	-	Opioides con liberación prolongada más opiode de rescate	Opioides con liberación prolongada más opiode de rescate	-4,7 (IC -162,6 a 0,43)			Muy Baja	

Plantilla 4: Formulación de las recomendaciones

FACTORES	Impacto en la fuerza de la recomendación	Decisión	Sentido	Recomendación
Balance entre beneficios y riesgos	<p>¿Existe una diferencia pequeña o poco clara (a favor o en contra de una intervención) entre efectos deseables y no deseables? ¿estamos poco seguros de que el balance es claramente +?</p> <p>Balance equilibrado (Beneficios >=riesgos)... Si Beneficio Neto (Beneficios>>>riesgos)..... No</p>	Si__ No__	Hacer__ No H __	<input type="checkbox"/> Fuerte a favor <input type="checkbox"/> Débil a favor <input type="checkbox"/> Débil en contra <input type="checkbox"/> Fuerte en contra Pregunta N°. Recomendación:
Calidad de la evidencia	¿Es baja la calidad de la evidencia (a favor o en contra)?	Si__ No__	Hacer__ No H __	Comentarios en relación con la construcción de la recomendación:
Valores y preferencias	<p>¿Habría alta variabilidad en las preferencias sobre hacer (o no hacer) por parte de pacientes/profesionales?</p> <p>Alta variabilidad= >10% escogen no hacer.....Si Baja variabilidad= >90% escogen hacer.....No. mas del 90% condiciona una recomendación fuerte, menos del 90%, débil)</p>	Si__ No__	Hacer__ No H __	
Costes (uso de recursos)	¿Hacer la recomendación consume muchos recursos y costes (e inconvenientes) en relación al beneficio que provoca?	Si__ No__		

ANEXO 2 / Incorporación de la voz de la ciudadanía. Estudio cualitativo.

La voz de la ciudadanía se incorpora en la elaboración de esta GPC, a partir de una investigación cualitativa sobre valores y preferencias de los pacientes y las personas cuidadoras, realizada por el Área de Ética y Ciudadanía de la EASP de Granada (EN PRENSA).

Sus objetivos específicos son:

- > **Indagar sobre las motivaciones de los pacientes en situación terminal y sus cuidadoras/es para elegir o rechazar las distintas opciones de tratamiento con opioides mayores (morfina oral, parches de fentanilo...).**
- > **Identificar cuáles son los resultados sobre el uso de opioides mayores que les interesan más, cuáles son los más deseados y cuáles los más temidos.**
- > **Averiguar las razones que justifican la continuación del tratamiento o su abandono.**
- > **Conocer cuáles son los valores y preferencias de pacientes en situación terminal y personas cuidadoras en cuanto al uso de opioides mayores.**
- > **Saber cuáles son las vías de administración mejor y peor valoradas.**

Debido a las características y condiciones de las personas con quienes se ha realizado este estudio, la técnica elegida ha sido la **entrevista semiestructurada**.

Las personas participantes han sido pacientes en situación terminal con indicación terapéutica de uso de opioides y personas cuidadoras de estos pacientes (se definieron una serie de perfiles distintos teniendo en cuenta una serie de variables: (edad, sexo, tipo de enfermedad, paciente o persona cuidadora...)).

Se realizó una **estrategia** de trabajo de campo **intensiva combinando la visita a centros hospitalarios** (donde estos pacientes estaban hospitalizados) con el desplazamiento a **domicilios particulares**.

La muestra fue de **42 personas** de edades comprendidas entre 22 y 85 años, de distintas provincias andaluzas (Sevilla, Málaga, Granada y Córdoba).

Tabla: Características de la muestra

		PACIENTES	CUIDADOR/AS	TOTAL
Sexo	Varón	10	4	14
	Mujer	12	16	28
Edad	Intervalo	(45 - 85) años	(22-81) años	22 - 85
	Media	67años	54 años	60
Provincia	Sevilla	Capital	8	15
		Provincia	7	
	Córdoba	Capital		3
		Provincia	3	
	Málaga	Capital	2	8
		Provincia	6	
	Granada	Capital	16	16
		Provincia	0	
Patología	Oncológica	26		
	No oncol.	16		
Total		22	20	42

En todo momento, se han cuidado los aspectos éticos del estudio:

- > No se ha incluido en el estudio a ninguna persona cuyo estado físico o emocional no aconsejara su participación.
- > Se ha cuidado y cuidará la **confidencialidad** de los datos de las personas participantes.
- > Se pidió autorización a todas las personas para proporcionar sus datos de contacto al equipo investigador.
- > Se ha realizado **Consentimiento Informado** con todas las personas participantes: recibieron información verbal sobre el estudio, tanto de sus profesionales (cuando les preguntaron si querían participar) como del equipo investigador (antes de realizar la entrevista). Así mismo, recibieron información por escrito: en el momento de realizar la entrevista se les proporcionó una carta informativa. Finalmente, firmaron un documento de aceptación de su participación en el estudio.
- > Si las entrevistas se realizaron en centros sanitarios, a éstos se les ofreció participar en este estudio y se pidió permiso a los mismos para realizar entrevistas en sus dependencias.

Destacan entre los resultados que uno de los síntomas más extendidos y

preocupantes entre las personas entrevistadas es el dolor. Los opioides permiten aliviar o controlar ese dolor. La mayoría de las personas entrevistadas muestran gran satisfacción con este tratamiento precisamente porque experimentan el mencionado alivio, incluso, aunque padezcan alguno de los efectos secundarios asociados.

Conforme avanza el deterioro producido por la enfermedad es más probable que no sea el/la paciente quién se autoadministre la medicación, sino que asuma esa función su persona cuidadora o profesionales sanitarios (si se encuentra hospitalizado/a). Las dosis se van ajustando en función de la intensidad del síntoma, bien elevándola, bien reduciéndola. En el transcurso del estudio se ha observado, sin embargo, cierta variabilidad en este sentido. Algunas personas han narrado cierta intolerancia al opioide que fue paliada comenzando el tratamiento con una dosis ínfima que fue aumentando de forma muy paulatina. Otras personas han contado cómo tuvieron que abandonar el tratamiento por la intolerancia al mismo, sin manifestar que se intentara hacer ese ajuste tan fino y progresivo.

Tras la realización de las 42 entrevistas, se puede afirmar que muchas personas no tienen conocimientos sobre la medicación que toman y sus efectos. Reciben una información muy general sobre la utilidad del fármaco (para aliviar el dolor), sobre el modo de administración (a las personas cuidadoras) y sobre la habituación al mismo. Este nivel de información para algunas personas es escaso porque manifiestan que “quieren saberlo todo”, mientras que para otras personas es más que suficiente porque afirman que no necesitan saber más y confían en el criterio facultativo. La mayoría de las personas limitan su participación en la toma de decisiones a realizar una descripción de los síntomas y no cuestionan las decisiones de los y las profesionales.

Es interesante indagar en las creencias que expresan las personas entrevistadas sobre los opioides. Creen que crea adicción, que está indicada en situación de terminalidad, especialmente, de cáncer terminal, que produce daño de órganos, deterioro físico, pérdida de capacidades físicas y psíquicas e, incluso, que conlleva una muerte prematura. Incluso, personas que llevan un tiempo tomando este tratamiento mantienen estas creencias erróneas.

Parece necesario que una de las recomendaciones a incluir en la GPC sea proporcionar una información más exacta sobre los opioides que incluya desmontar todas estas falsas creencias. Así mismo, parece interesante proponer que se sondee sobre el modo de administración, ya que hay personas (cuidadoras especialmente) que manifiestan una clara preferencia por algunos en detrimento de otros (por ej. *“parches mejor que pastillas”*).

Su incorporación se produce en 2 momentos diferentes:

- > Inicialmente, en la definición de las variables de resultados en la intervención concreta del uso seguro de opiodes **para incorporar los resultados que interesen más a los/as pacientes**, además de las variables de resultados que incorpore el equipo elaborador de la GPC.
- > Posteriormente, **en la gradación de las recomendaciones**, según la metodología GRADE, ya que **es necesario incluir los valores y preferencias de la población diana** a la cual va dirigida la guía.

ANEXO 3 / Buenas prácticas y errores frecuentes en el uso de opioides en pacientes en situación terminal.

Buenas Prácticas

Errores Frecuentes

ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO		
1	Realizar una evaluación integral del paciente: <ul style="list-style-type: none"> • Intensidad y tipo del dolor • Respuesta previa a analgésicos (incluyendo opioides). • Consumo de tóxicos (alcohol, cocaína, heroína, cannabis). • Consumo de fármacos con acción sobre el SNC (hipnóticos, neurolepticos, antidepresivos). • Comorbilidad (insuficiencia hepática o renal, enfermedades respiratorias). 	Iniciar tratamiento con un opioide (cualquiera de ellos, incluido fentanilo) sin tener en cuenta las características y circunstancias del paciente.
2	Utilizar la escalera analgésica de la OMS.	Utilizar de entrada un opioide en dolor leve o moderado.
INICIO DEL TRATAMIENTO		
3	Titular las dosis con morfina oral, estableciendo controles frecuentes para ajustar la dosis.	Utilizar de entrada cualquier opioide y/o pautar dosis estandar de opioides desde el inicio sin titular la misma.
4	Utilizar siempre que sea posible morfina por vía oral.	Pensar que la morfina no es buen analgésico cuando se administra por vía oral.
5	Conocer las características (dosificación, farmacocinética, interacciones) de los opioides que precisamos utilizar y tener en cuenta la variabilidad individual de la respuesta de los pacientes.	Usar opioides con los que tenemos escasa experiencia, a las dosis teóricas descritas por el fabricante, y sin tener en cuenta las variaciones individuales en la respuesta.
6	Instruir al paciente y/o cuidadores sobre: <ul style="list-style-type: none"> • Características del tratamiento • Posibles efectos adversos • Manejo del dolor irruptivo 	No informar al paciente y/o cuidadores sobre las características de los opioides y el manejo del dolor.
7	Iniciar siempre medidas preventivas para anticiparse a los efectos adversos más frecuentes como el estreñimiento.	Prescribir el opioide sin medidas preventivas (consejo dietético, hidratación, actividad física) para el estreñimiento y sin prescripción de laxantes.
8	Prescribir siempre dosis de rescate para evitar el dolor innecesario.	No prescribir dosis de rescate
DURANTE EL TRATAMIENTO		
9	Utilizar fármacos coadyuvantes y medidas no farmacológicas para minimizar la dosis del opioide.	Los opioides no se pueden ser usados con otros analgésicos.
10	Prescribir siempre dosis de rescate para dar respuesta a la posible aparición del dolor irruptivo, y en el caso de la retirada evitar la aparición de síntomas de abstinencia	No prescribir dosis de rescate
11	Establecer controles periódicos evaluando la respuesta y posible aparición de efectos adversos	Pensar que no es necesario monitorizar estrechamente el tratamiento.
12	Disminuir la dosis o rotar el opioide cuando aparecen efectos indeseables graves	Suspender el tratamiento cuando aparecen efectos indeseables graves.
RECUERDA QUE:		
13	Todos los médicos deben estar familiarizados con el uso de opioides, manejando adecuadamente al menos la morfina.	Pensar que los opioides son fármacos que se utilizan exclusivamente en unidades específicas (oncología, cuidados paliativos o anestesia)
14	Usados de forma correcta y con un control adecuado los opioides son fármacos efectivos y seguros	Pensar que los opioides desarrollan rápidamente tolerancia, y son peligrosos porque causan depresión respiratoria.

ANEXO 4 / Características de los opioides

Nombre del principio activo		MORFINA
Tipo de Opioide		Opioide mayor, agonista puro, tipo fenantreno
Presentación, forma farmacéutica, dosis		Comprimidos de liberación inmediata de 10 y 20 mg. Solución oral monodosis 100mg/5ml 30mg/5ml 10mg/5ml Solución oral multidosis 2mg/ml (100ml) 2mg/ml (250ml) 20mg/ml (20ml) 20mg/ml (100ml) Comprimidos / cápsulas de liberación retardada de 5, 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg. Ampollas de 10mg/1ml (1%) 40mg/2ml (2%)
Vías de administración	Oral	Sí. La administración con comidas aumenta su absorción. Se puede tomar con o sin alimentos, pero siempre igual
	Sonda NG	Usar la solución oral. Las cápsulas de liberación retardada se pueden abrir, pero los comprimidos de liberación retardada no deben manipularse
	PARENTERAL:	Sí
	SC	Sí
	IM	Sí, aunque la absorción es más irregular que las demás vías parenterales
	IV directa	Sí (lentamente, en 4-5 minutos, para evitar depresión respiratoria)
	IV intermitente	Sí
	IV continua	Sí
	Espinal	Sí
Sueros compatibles		Suero fisiológico, glucosado 5%
Se puede cortar, machacar,...		Las cápsulas se pueden abrir. Los comprimidos de liberación retardada no se deben machacar
Tipo de receta		Estupefacientes + receta oficial del SNS
Excipientes de declaración obligatoria		Algunas presentaciones comerciales pueden contener lactosa, amarillo-naranja (E110), alcohol etílico, glucosa o sacarosa
Observaciones		Existe preparado rectal no disponible en España

Nombre del principio activo		FENTANILO
Tipo de Opioide		Opioide mayor, agonista puro, tipo fenilpiperidina
Presentación, forma farmacéutica, dosis		<p>Parche transdérmico de 12, 25, 50, 75 y 100 mcg/h.</p> <p>Comprimidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - transmucosos (para chupar) de 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 mcg - bucales: 100, 200, 400, 600 y 800 mcg - sublinguales: 100, 200, 300, 400, 600, 800 mcg <p>Ampollas de 0,05mg/mg (3ml) (Se usa como parte del tratamiento anestésico, no suele usarse como analgésico por su corta vida media)</p>
Vías de administración	Oral	<ul style="list-style-type: none"> - Transmucosa: Los comprimidos bucales se deben chupar y desplazar por la mucosa bucal con ayuda del aplicador, sin masticar ni tragar, consumiéndolo antes de 15 minutos - Bucal: colocar el comprimido en la cavidad bucal (cerca de un molar, entre la mejilla y la encía). Mantenerse dentro de la cavidad bucal durante el tiempo necesario para la disgregación del comprimido, que suele tardar unos 14-25 minutos - Sublingual: colocar debajo de la lengua, donde se disolverá rápidamente
	SNG	No
	PARENTERAL	No procede
Se puede cortar, machacar,...		<p>Los parches no se deben dividir, cortar o dañar puesto que esto llevaría a una liberación incontrolada de fentanilo.</p> <p>Los comprimidos no se deben masticar</p>
Tipo de receta		Estupefacientes + receta oficial del SNS
Excipientes de declaración obligatoria		No
Observaciones		<p>El aumento de la temperatura aumenta la absorción de los parches transdérmicos.</p> <p>Existen preparados no comercializados en solución para pulverización nasal y sistemas transdérmicos iontoforéticos.</p>

Nombre del principio activo		HIDROMORFONA
Tipo de Opioide		Opioide mayor, agonista puro, tipo fenantreno
Presentación, forma farmacéutica, dosis		Comprimidos de liberación retardada de 4, 8, 16, 32 y 64 mg.
Vías de administración	Oral	Sí
	SNG	No
	PARENTERAL	No
Sueros compatibles		No procede
Se puede cortar, machacar,...		No
Tipo de receta		Estupefacientes
Excipientes de declaración obligatoria		No
Observaciones		Existe preparado para vía parenteral no disponible en España

Nombre del principio activo		OXICODONA
Tipo de Opioide		Opioide mayor, agonista puro, tipo fenantreno
Presentación, forma farmacéutica, dosis		Comprimidos de liberación modificada: 5, 10, 20, 40 y 80 mg Cápsulas de liberación normal: 5, 10 y 20 mg Solución oral: 10mg/ml (envase 30 ml) Inyectable 10 mg/ml, ampollas de 1 y 2 ml
Vías de administración	Oral	Sí
	SNG	Usar la solución oral, las cápsulas se pueden abrir y administrar a través de la sonda
	PARENTERAL	Sí: IV y SC, tanto en bolus como en perfusión
Sueros compatibles		SSF, G5%
Se puede cortar, machacar,...		Los comprimidos de liberación modificada no se deben machacar.
Tipo de receta		Estupefacientes + receta oficial del SNS
Excipientes de declaración obligatoria		Algunas presentaciones comerciales pueden contener lactosa, amarillo-naranja (E110)
Observaciones		

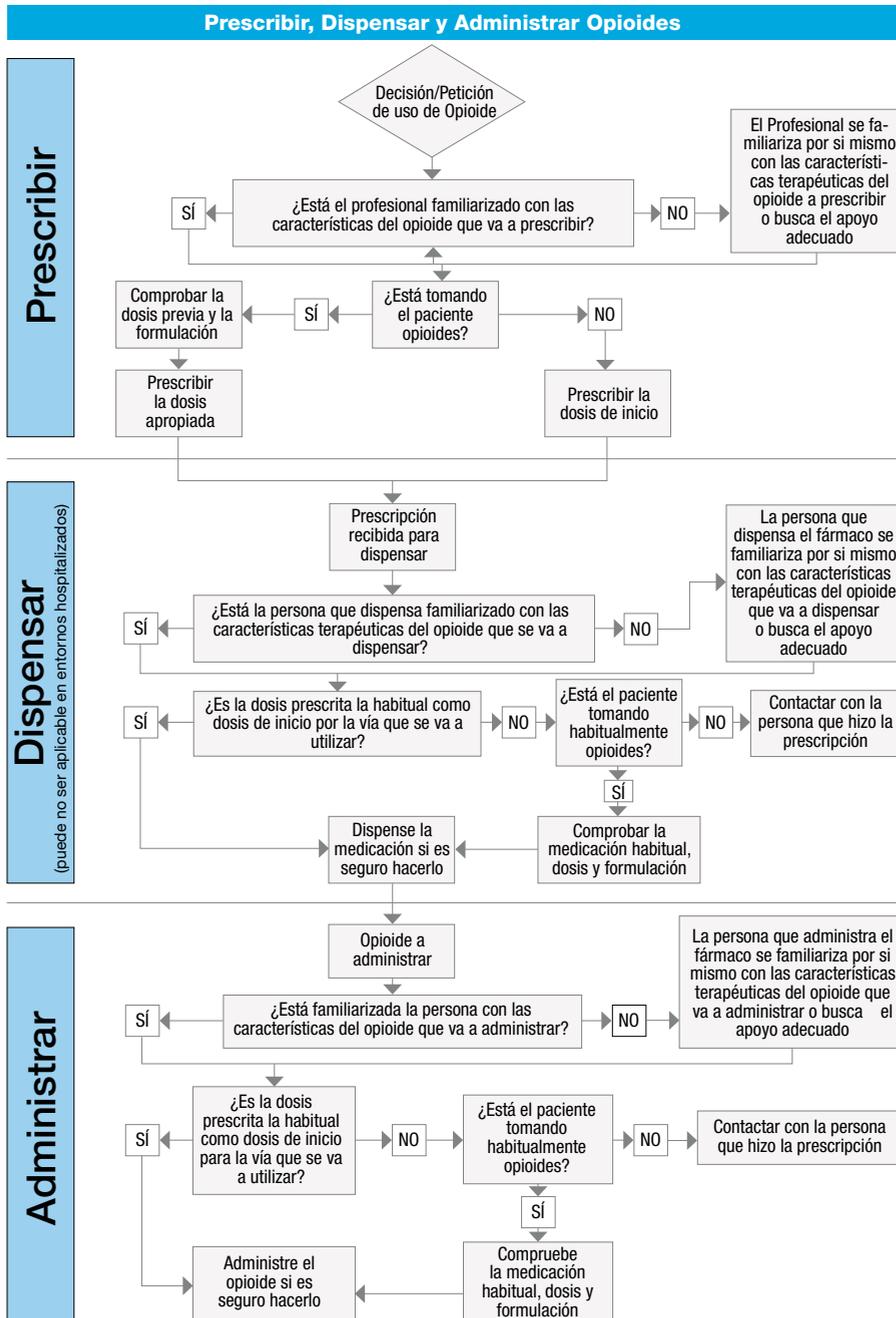
Nombre del principio activo		METADONA
Tipo de Opioide		Opioide mayor, agonista puro, tipo difenilheptano
Presentación, forma farmacéutica, dosis		Ampollas de 10mg/1ml Comprimidos y/o jarabe
Vías de administración	Oral	Sí
	SNG	Sí
	SC	Sí
	IM	Sí
	IV directa	No
	IV intermitente	No recomendada
	IV continua	No
Sueros compatibles		Suero fisiológico
Se puede cortar, machacar,...		Sí
Tipo de receta		Estupefacientes + receta oficial del SNS
Excipientes de declaración obligatoria		No
Observaciones		Vida media larga con riesgo de acumulación. Gran variabilidad interindividual en la dosis

Información procedente de:

- Fichas técnicas de los medicamentos
- Catálogo de especialidades farmacéuticas 2009
- Micromedex: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>

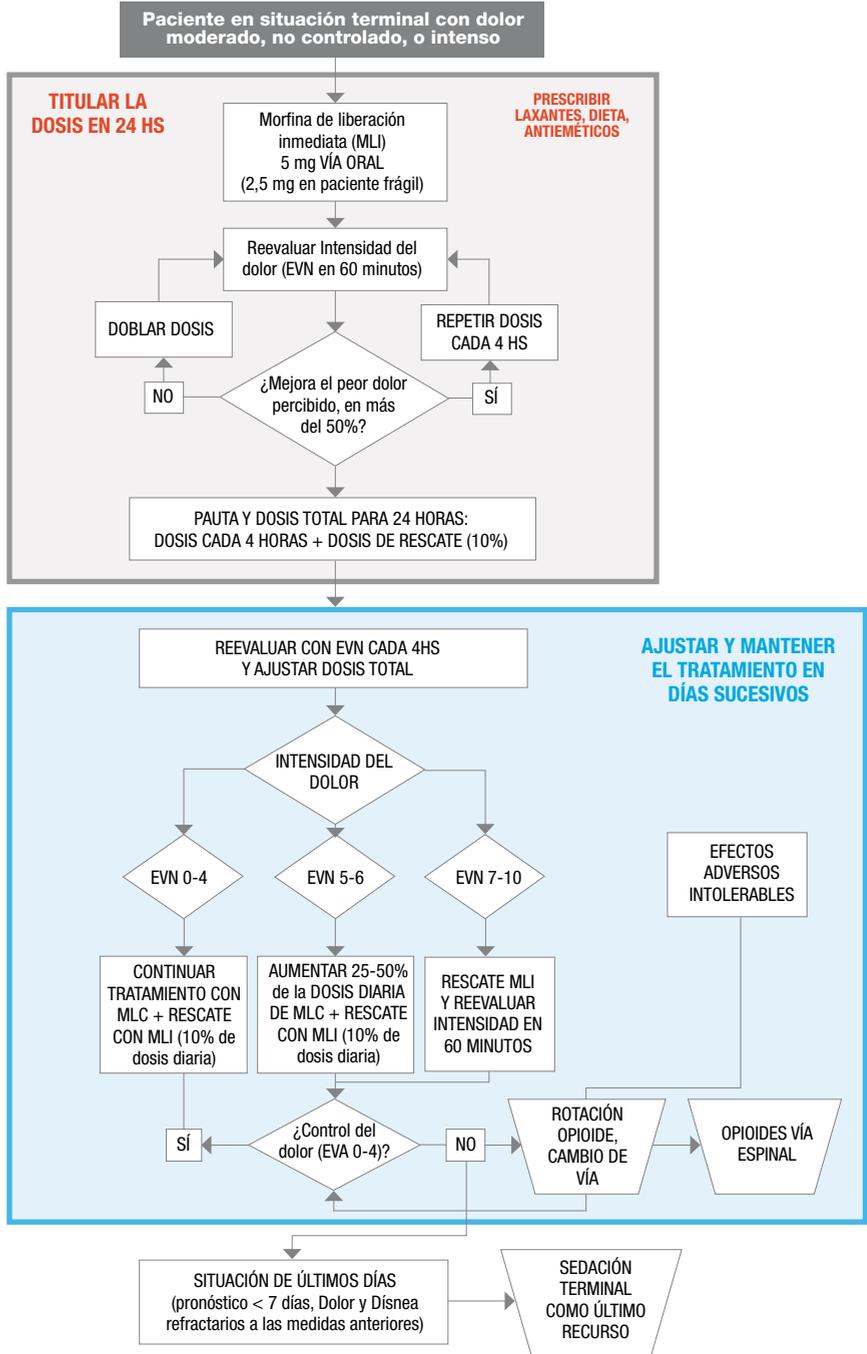
ANEXO 5 / Uso seguro de opioides

5.1 Algoritmo para evitar errores de medicación vinculados a la prescripción-dispensación y administración de opioides



Traducido y adaptado de RAPID RESPONSE REPORT: NPSA/2008/RRR05, July 2008: Reducing Dosing Errors with Opioid Medicines (con autorización expresa de los autores). Disponible en: <http://www.npsa.nhs.uk/patientsafety/alerts-and-directives>

5.2 Algoritmo de decisión para la titulación de opioides



Las dosis y ritmos de titulación que indica este árbol de decisión son aproximativos, así, dependiendo del ámbito (hospitalario o domiciliario) donde se encuentre el paciente que inicia por primera vez el tratamiento con opioide, se pueden adaptar los consejos y decisiones sobre la frecuencia de la evaluación del dolor y del ajuste de la dosis del fármaco, teniendo siempre en cuenta el objetivo de conseguir evitar por un lado el dolor y por otro los efectos adversos, logrando así una pauta de tratamiento efectiva y segura que siempre tiene que tener en cuenta las dosis pautadas y las de rescate que se han prescrito para calcular la dosis diaria total que el paciente necesita.

5.3 Tabla de conversión de opioides

Morfina oral. Dosis mg/día	Morfina sc. Dosis mg/día	Morfina iv. Dosis mg/día	Fentanilo TTS. Dosis mcg/hora (µg/hora)	Oxicodona oral. Dosis mg/día	Hidromorfona oral. Dosis mg/día	Buprenorfina TTS. Dosis mcg/hora (µg/hora)	Tramadol oral. Dosis mg/día
*Dosis de rescate (rojo)							
10-30 / 2,5-5	15 / 2,5-3	10 / 2	12	10-15 / 1,5-3	4		150
60 / 10	30 / 5	20 / 3	25	20-40 / 5	8	35	300
90 / 15	45 / 8	30 / 5	37	45/ 8	12	52,5	450
120 / 20	60 / 10	40 / 7	50	60 / 10	16	70	600
180 / 30	90 / 15	60 / 10	75	80-100 / 15	24	105	NO
240 / 40	120 / 20	80 / 15	100	120-135 / 20	32	140	NO
360 / 60	180 / 30	120 / 20	150	180 / 30	40	No dar dosis superiores	NO

Tabla de elaboración propia a partir de:

González-Barboteo J, Trellis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gómez-Batiste X. Rotación de opioides: una alternativa en el tratamiento del dolor refractario en pacientes con cáncer. Med Clin. 2010;135 (13):617-622.

Porta Sales J, Rodríguez Mesa D, Sala Rovira C. Dolor. En: Porta Sales J, Gómez- Batiste X, Tuca Rodríguez A, editores. Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal, 2ª ed. Madrid: Arán editores;2008. p. 45-107.

Uso de opioides en el tratamiento del dolor oncológico. Bol Ter Andaluz. 2007; 23(3):9-12. What are the equivalent doses of oral morphine to other oral opioids when used as analgesics in adult palliative care? Medicines Q and As. 2009. Disponible en <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Medicines-Q--A/What-are-the-equivalent-doses-of-oral-morphine-to-other-oral-opioids-when-used-as-analgesics-in-adult-palliative-care/?query=morphine&rank=100>

Conversión de Morfina a Metadona oral

Morfina 30-90 mg/día	: 4
Morfina 90-300 mg/día	: 8
Morfina > 300 mg/día	: 12

Consideraciones

- > Las tablas de conversión de opioides son sólo aproximativas. No se trata de un mero cálculo matemático, hay que tener en cuenta los motivos del cambio, individualizar la dosis en cada paciente dependiendo de su situación clínica, y realizar una monitorización estrecha, dando prioridad a la seguridad sobre la eficacia.
- > En la práctica diaria, a la hora de hacer una rotación de opioide y consultar las equivalencias, siempre iniciaremos con una dosis menor que la que recomiendan las tablas y ajustaremos en las siguientes 24-48 h con el tratamiento de rescate. Redondear siempre a la baja.
- > Realizar una monitorización estrecha, valorando tanto la eficacia analgésica como los efectos secundarios.
- > La rotación a la metadona debería ser utilizada por profesionales con experiencia en este opioide por la dificultad en su ajuste.

5.4 Interacciones clínicamente relevantes de los opioides mayores

Asociación contraindicada:

- > **Otros opioides:** no se deben usar a la vez dos opioides juntos, y debe tenerse en cuenta el posible antagonismo de los agonistas parciales (buprenorfina) o los agonistas-antagonistas (pentazocina) con un agonista puro si se utilizan conjuntamente.

La asociación puede aumentar los efectos secundarios de los opioides:

- > **IMAO** (selegilina, rasagilina, tranilcipromina): puede verse aumentada la depresión del SNC. También se han descrito casos de hipotensión, hipertermia, taquicardia
- > **Barbitúricos** (fenobarbital, tiopental): aumento importante del riesgo de depresión respiratoria.
- > **Inhibidores de la proteasa** (ritonavir, atazanavir, fosamprenavir, saquinavir,...): afectan al metabolismo de los opioides, aumentando la concentración de metabolitos activos que aumentan el riesgo de depresión respiratoria.
- > **Neurolépticos tipo fenotiazinas** (clorpromazina, levomepromazina, perfenazina,...): efecto aditivo sobre la depresión del SNC y aumento del riesgo de depresión respiratoria.
- > **Anestésicos generales** (tiopental, desflurano, etomidato, propofol,...): efecto aditivo sobre la depresión del SNC y aumento del riesgo de depresión respiratoria.
- > **Antifúngicos azólicos** (fluconazol, itraconazol, voriconazol, ...): disminuye el metabolismo de los opioides, por lo que puede aumentar o prolongar el efecto de depresión del SNC y de depresión respiratoria.
- > **Relajantes musculares** (carisoprodo): efecto aditivo sobre la depresión del SNC y aumento del riesgo de depresión respiratoria.
- > **Benzodiazepinas** (diazepam,...): efecto aditivo sobre la depresión del SNC y aumento del riesgo de depresión respiratoria.
- > **Antibióticos macrólidos** (eritromicina, claritromicina,...): disminuye el metabolismo de los opioides, por lo que puede aumentar o prolongar el efecto de depresión del SNC y de depresión respiratoria.
- > **Linezolid:** la asociación puede conllevar a un aumento severo e impredecible del efecto de los opioides.

- > **Aprepitant:** la asociación con fentanilo puede aumentar los niveles plasmáticos del opioide, aumentando el riesgo de depresión respiratoria. Se desconoce el efecto de la asociación con otros opioides.

La asociación puede disminuir la eficacia de los opioides:

- > **Rifampicina:** aumenta mucho el metabolismo de los opioides y reduce su efecto.
- > **Fenitoína:** puede aumentar el metabolismo de los opioides y reduce su efecto.
- > **Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos** (efavirenz, nevirapina): esta asociación reduce los niveles plasmáticos de metadona aumentando el riesgo de síndrome de abstinencia. Se desconoce el efecto sobre otros opioides.

Otros:

- > **ISRS** (fluoxetina, sertralina, paroxetina, sibutramina,...): la asociación aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico: hipertensión, hipertermia, mioclonía, trastornos mentales.
- > **Quinina y quinidina:** los opioides potencian el riesgo de estos fármacos de producir alteraciones cardíacas (aumento del intervalo QT)
- > **Bloqueantes de canales de calcio** (amlodipino, nimodipino, nifedipino, verapamilo, diltiazem): la asociación aumenta el riesgo de bradicardia e hipotensión.
- > **Ciclosporina:** el uso concomitante de ciclosporina y morfina aumenta el riesgo de alteraciones del sistema nervioso.

Precauciones para el uso de Opioides en presentación TTS:

- > Para evitar la liberación incontrolada, los parches no se deben dividir, cortar o doblar.
- > Para evitar una absorción irregular, los parches no se deben aplicar en zonas de piel sometidas a calor intenso por fiebre o exposición externa (sauna, infrarrojos, manta eléctrica...); ni deben aplicarse en zonas de piel irritada, lesionada o con cortes.

(Fuentes de información: bases de datos de interacciones: Micromedex; Lexi.com; Stockley)

Interacciones de los opiáceos descritas como graves (Documento de información a los Servicios de Farmacia del SSPA sobre la Base de datos de interacciones del sistema de ayuda del módulo de prescripción de DIRAYA. Servicio Andaluz de Salud. Servicio de Farmacia. Septiembre de 2009. Disponible en: <http://10.234.23.178:84/sites/Pruebas/modinterac/Documentos%20compartidos/Información%20sobre%20elaboración%20de%20la%20base%20de%20datos%20de%20interacciones.pdf>)

Fármacos implicados	Manejo	Efecto	Mecanismo
Fentanilo oral-bucofaríngea-sublingual-transdérmica/ Amiodarona clorhidrato oral	Monitorizar las complicaciones cardiovasculares y la excesiva depresión respiratoria y central. Puede ser necesario ajustar las dosis o suspender uno de los dos fármacos.	Mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y aumento del efecto tóxico del fentanilo (depresión SNC y respiratoria)	
Hidromorfona oral/Buprenorfina parenteral-transdérmica	Evitar asociación. Considerar otras combinaciones analgésicas. Si es necesaria la asociación, monitorizar los efectos indeseables.	Reducción del efecto analgésico, así como riesgo de síndrome de abstinencia: náuseas, vómitos, rinorrea	Farmacodinámico: Competición por los receptores opioides

5.5 Compatibilidad de opioides con otros fármacos, por vía subcutánea^{XIX}

Mezclas de 2 fármacos compatibles

Morfina + dexametasona	Morfina + ketamina	Morfina + octeótride
Morfina + escopolamina	Morfina + levomepromazina	Morfina + ondansetron
Morfina + haloperidol	Morfina + metoclopramida	
Morfina + hioscina	Morfina + midazolam	

Mezclas de 3 fármacos compatibles

Morfina + escopolamina + dexametasona	Morfina + midazolam + escopolamina
Morfina + escopolamina + haloperidol	Morfina + midazolam + haloperidol
Morfina + escopolamina + levomepromazina	Morfina + midazolam + hioscina
Morfina + hioscina + dexametasona ^{XX}	Morfina + midazolam + ketamina
Morfina + haloperidol + octeotride	Morfina + midazolam + levomepromazina
Morfina + ketamina + haloperidol	Morfina + midazolam + metoclopramida

Mezclas de 4 fármacos compatibles

Morfina + dexametasona + metoclopramida + hioscina *
Morfina + midazolam + escopolamina + metoclopramida
Morfina + midazolam + haloperidol + escopolamina
Morfina + midazolam + haloperidol + escopolamina
Morfina + midazolam + haloperidol + hioscina
Morfina + midazolam + hioscina + metoclopramida
Morfina + midazolam + levomepromazina + escopolamina
Morfina + midazolam + levomepromazina + hioscina

^{XX} Para poder consultar datos de compatibilidad y estabilidad de asociaciones de fármacos por vía subcutánea se pueden consultar entre otras páginas web como: <http://www.pallcare.info/mod.php?mod=sdrivers&sdop=searchform>
<http://www.palliativedrugs.com/syringe-driver-database-introduction.html>

^{XX} Esta asociación para algunos autores no es recomendada.

ANEXO 6 / Barreras y estrategias para la implantación

I. PRINCIPALES BARRERAS IDENTIFICADAS EN EL PAAD:

Recientemente se ha realizado un análisis de barreras y facilitadores de profesionales sanitarios, para el desarrollo de estrategias vinculadas a la mejora de la atención al dolor para el desarrollo del Plan Andaluz de Atención a las personas con dolor. Reproducimos en este anexo los resultados que el grupo considera que pueden extrapolarse, al menos en parte, al uso de opioides.

EN LOS PROFESIONALES:

- > Deficiencias de formación tanto en referencia a conocimientos sobre las distintas dimensiones a evaluar en el paciente terminal y las escalas y cuestionarios, así como de los tratamientos y recursos más efectivos tanto farmacológicos como no farmacológicos, y en particular del manejo de los distintos opioides.
- > Deficiencias de habilidades en el manejo de escalas de evaluación y en la administración de determinados tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.
- > Actitudes pasivas y motivación escasa a prescribir opioides por dificultades legales o del procedimiento de prescripción, por creencias erróneas sobre el dolor y los opioides (“el dolor como síntoma útil para el diagnóstico de algunas enfermedades”, la mayoría de pacientes presentan intolerancia a opioides por aparición de complicaciones o interacciones con otros tratamientos, “opiofobia”: miedo a la aparición de efectos adversos graves como la depresión respiratoria, o dependencia y tolerancia, uso fraudulento, litigios, etc).
- > Lagunas de conocimientos sobre efectividad sobre algunas intervenciones y sobre cual es el mejor abordaje en pacientes individuales o en problemas específicos.

EN LOS PACIENTES:

- > Pasividad en la comunicación del dolor, por creencias erróneas (el dolor es normal en ciertos procesos) o miedos a efectos secundarios o interacciones (opiofobia..) o por aspectos culturales.
- > Dificultades a la comunicación relacionadas con el lenguaje o la capacidad cognitiva.
- > Falta de información o desconocimiento de la existencia de recursos eficaces para el dolor y el sufrimiento innecesarios.

EN LA ORGANIZACIÓN Y GESTIÓN SANITARIA:

- > Escasa coordinación intra e interniveles por falta de estructuras que lo faciliten o por escasa capacidad de trabajo en equipo.
- > Carencia de protocolos o guías consensuadas.
- > Carencia de tiempo y otros recursos materiales.
- > Escasa presencia de indicadores sobre el dolor en los sistemas de evaluación y monitorización existentes.
- > Escasa presencia de aspectos relacionados con el dolor en los objetivos de los acuerdos de gestión o en la cartera de servicios, y por tanto en los incentivos relacionados con los mismos.
- > Escasa información y comunicación sobre los recursos y el abordaje integral del dolor en los medios y canales de difusión a pacientes y sociedad en general.

LISTADO DE BARRERAS Y FACILITADORES^{XXI}

PROFESIONALES

Conocimiento

- | | |
|---|---|
| > | De las recomendaciones de la GPC. |
| > | De la diferencia de la práctica clínica propia con la recomendada en la guía. |
| > | Conocimiento necesario para cumplir la recomendación. |
| > | Otros, (especificar). |

Habilidades

- | | |
|---|---|
| > | Para conseguir (localizarla, descargarla de Internet) la recomendación. |
| > | Habilidad individual para seguir la recomendación. |
| > | Habilidades del equipo de atención para seguir la recomendación. |
| > | Capacidad de la organización para cumplir el proceso. |
| > | Otros, especificar. |

^{XXI} Tomado y traducido de: Mäkelä M, Thorsen T (1999) A framework for guidelines implementation studies. In: Thorsen T, Mäkelä M (Edts) Changing professional practice Theory and practice of clinical guidelines implementation. Copenhagen, Capítulo 2, pg 36. Accesible en: <http://www.dsi.dk/projects/cpp/cpp.htm>

Actitudes

- > Hacia las guías en general.
 - > Hacia la guía en cuestión:
 - Contenido de la guía
 - Fiabilidad de la guía y fundamentación en la evidencia.
 - Utilidad de la guía.
 - Otros, especificar.
 - El grupo que lo ha desarrollado.
 - La organización que lo promueve.
 - Otros, especificar.
-

PACIENTES

Conocimiento

- > Conocimiento de la existencia de la guía.
 - > Comprensión del contenido de la guía.
 - > Otros, especifica
-

Habilidades

- > Comprensión de las recomendaciones por parte del profesional.
 - > Capacidad del profesional para seguir las recomendaciones.
 - > Otros, especificar.
-

Actitudes

- > Los valores de los pacientes son diferentes de los del profesional o de los que refleja la guía.
 - > Los valores de los familiares son diferentes de los del profesional o de los que refleja la guía.
 - > Los valores de los grupos sociales son diferentes de los del profesional o de los que refleja la guía.
 - > Otros, especificar.
-

Otros recursos

- > Dinero.
 - > Asistencia.
 - > Otros, especificar.
-

ENTORNO

Factores sociales

> Apoyo u oposición al cambio por parte de otras personas:

- Colegas en el lugar de práctica.
- Otros miembros del equipo profesional.
- Gestores.
- Otros proveedores locales de asistencia sanitaria.
- Líderes de opinión.
- Pacientes.
- Organizaciones de profesionales.
- Organizaciones de pacientes.
- Otros, especificar.

> Otros, especificar.

Factores relativos a la organización

> Disponibilidad de las recomendaciones en el lugar de trabajo.

> Utilidad dentro del entorno de práctica o de las rutinas existentes.

> Infraestructura o normas locales.

> Otros, especificar.

Factores económicos

> Disponibilidad / carencia de recursos (tiempo, personal, etc.).

> Cambio en los ingresos del profesional.

> Cambio en el coste para el paciente.

> Cambio del coste de la organización de la práctica.

> Cambio del coste del sistema de asistencia sanitaria.

> Otros, especificar.

II. ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN^{xxii}

INTERVENCIONES DIRIGIDAS A LOS PROFESIONALES SANITARIOS

> **Distribución de materiales educativos:**

Distribución de recomendaciones clínicas ya publicadas o impresas, incluyendo guías de práctica clínica, materiales audio-visuales y publicaciones electrónicas. Estos materiales pueden suministrarse de forma personal o a través de distribución masiva por correo.

> **Conferencias, participación de los profesionales en cursos, jornadas o talleres fuera del propio lugar de trabajo:**

- Cursos o talleres en grupos pequeños (participación activa).
- Cursos o talleres en grupos grandes (participación pasiva).

> **Procesos de consenso local:**

Incluir a los profesionales participantes en grupos de discusión para asegurar que se ponen de acuerdo en que el problema clínico es importante y en la forma más apropiada para manejar el problema.

> **Visitas educativas**

Uso de una persona entrenada que se reúne con los profesionales en su lugar de trabajo para darles información. Esta puede incluir retroalimentación del desempeño de la práctica clínica de los profesionales.

> **Líderes de opinión local**

Intervención que utiliza profesionales designados por sus colegas por su influencia educativa. Debe especificar de forma explícita como fueron identificados los líderes de opinión (por sus colegas) y como fueron reclutados.

> **Intervenciones mediadas por pacientes**

Cualquier intervención dirigida a cambiar el desempeño de los profesionales sanitarios en las que se obtiene o suministra a los pacientes a través de otros, se suministra materiales a los pacientes o se ubican en las salas de espera.

^{xxii} Tomado y traducido de: Mäkelä M, Thorsen T (1999) A framework for guidelines implementation studies. In: Thorsen T, Mäkelä M (Edts) Changing professional practice Theory and practice of clinical guidelines implementation. Copenhagen, Capítulo 2, pg 36. Accesible en: <http://www.dsi.dk/projects/cpp/cpp.htm>

> **Audit-feedback o retroalimentación**

Cualquier información o resumen de desempeño clínico en atención sanitaria durante un periodo de tiempo concreto. La información se puede suministrar en formato escrito u oral. La información del desempeño profesional se puede haber obtenido a partir de registros médicos, bases de datos computarizadas, observación o a partir de los pacientes.

- Auditoría interna, ej. Auditoría realizada por los propios profesionales.
- Auditoría externa, ej. Los profesionales obtienen los datos de su desempeño a partir de otros profesionales.

La intervenciones siguientes no deberían considerarse dentro del audit.-feedback:

- Suministro de información clínica que no refleja directamente el desempeño recogido directamente de los pacientes por los investigadores. Ej puntuaciones de un cuestionario de la depresión.
- Retroalimentación a partir de la información de los registros de pacientes individuales en un formato alternativo (ej, computador).

> **Recordatorios**

Cualquier intervención, manual o a través de computador que recuerda al profesional el realizar una actuación clínica. Se incluyen las siguientes intervenciones:

- Sistemas por ordenador de apoyo a la toma de decisiones (uso de un sistema activo de conocimiento que utiliza uno o dos ítems de datos de pacientes para generar un consejo específico de caso).
- Informes concurrentes coadyuvantes. Dirigidos a los profesionales en el momento de una reunión para recordarles las acciones deseables en pacientes concretos.
- Recordatorios intervisitas. Dirigidos a los profesionales entre dos visitas cuando se tiene evidencia de cuidados subóptimos a pacientes concretos, ej, cuando una prueba es anormal y no se ha realizado el seguimiento apropiado en la historia o registro médico.
- Informes de laboratorio optimizados. Informe de laboratorio tras un resultado anormal dirigido al profesional que incluye información adicional sobre recomendaciones de seguimiento específicas.
- Apoyo administrativo. Sistemas de citas y seguimientos o notas adhesivas en las historias.
- Recordatorios implícitos: Valores predictivos de resultados anormales de pruebas sin una recomendación explícita de actuación.

> **Intervenciones a medida**

Uso de entrevista personal, grupos de discusión (grupos focales) o un informe de profesionales diana para identificar las barreras al cambio y el consiguiente diseño de una intervención para abordar las barreras identificadas.

- Revisión por pares o colegas
- Estrategias combinadas: especificar utilizando la anterior clasificación de intervenciones, si es aplicable.
- Otras, especificar.

INTERVENCIONES FINANCIERAS

> **Proveedor/institución**

- Pago proveedor por servicio: Se paga al proveedor una cantidad fija según el número y tipo de servicios realizados.
- Capitación: Se paga al proveedor una cantidad fija por persona de la población diana por unidad de tiempo, por suministrar un servicio específico.
- Salario: se paga al proveedor un salario básico por suministrar servicios específicos.
- Incentivos al proveedor: Los proveedores individuales obtienen retribuciones directas o indirectas u otros beneficios por realizar acciones específicas.
- Incentivos a la institución: Las instituciones o grupos de proveedores obtienen retribuciones directas o indirectas u beneficios por realizar acciones específicas.
- Becas a proveedores: los proveedores individuales obtienen retribuciones directas o indirectas o beneficios por realizar una acción específica.
- Becas a instituciones: Las instituciones o grupos de proveedores obtienen retribuciones directas o indirectas o beneficios por realizar una acción específica.
- Sanciones a proveedores: Los proveedores individuales reciben una sanción financiera directa o indirecta por realizar una acción inapropiada.
- Sanciones a instituciones: Las instituciones o grupos de proveedores reciben una sanción financiera directa o indirecta por realizar una acción inapropiada.
- Cambios de contrato: Inclusión o retirada de productos re-embolsables.
- Otros, especificar.

> **Paciente**

- Premios, copago, tarifa de uso.
- Incentivos, becas.
- Sanciones.

ORGANIZATIVAS

> Estructurales

- Cambios en el lugar de trabajo (ej, trasladando un servicio de planificación familiar de un hospital a una escuela).
- Telemedicina (suministrar instrumentos de comunicación y discusión de casos a profesionales sanitarios distantes).
- Cambios en los sistemas de registro (ej, cambiar de registros en papel a registros electrónicos).
- Otros cambios en los medios para mantener o recuperar información (ej, sistema de registro para pacientes).
- Otros cambios en la estructura física, equipamientos, etc.
- Cambios en el alcance y la naturaleza de los servicios (ej, iniciar cirugía ambulatoria).
- Cambios en la introducción y organización de los mecanismos de gestión de la calidad.
- Cambios en la propiedad o el estado de vinculación de hospitales y otros centros.
- Otros cambios estructurales en la organización excluyendo los de personal (especificar).

> Orientada al staff (personal)

- Revisión de roles y competencias profesionales (cambios en los contenidos de rol entre los profesionales sanitarios, también conocidos como sustitución profesional o invasión de fronteras, ej. Matronas que suministran cuidados obstétricos o farmacéuticos que dan consejo sobre fármacos que anteriormente daban las enfermeras y los médicos).
- Equipos multidisciplinarios (profesionales sanitarios de diferentes disciplinas que trabajan juntos como equipo para cuidar a un grupo de pacientes o población).
- Gestión de casos (un profesional toma la responsabilidad de coordinar el cuidado que se da a un paciente por parte de varios profesionales sanitarios y/o unidades).
- Otros tipos de integración de servicios (mecanismos de seguimiento y coordinación de cuidados de pacientes a lo largo de la organización o de los límites de las unidades, a veces denominado atención sin fisuras).
- Intervenciones mixtas en habilidades (cambios en números, tipos o cualificación de los profesionales).
- Intervenciones para mejorar la satisfacción del consumidor con las condiciones de trabajo sus incentivos materiales o psicológicos (ej, intervenciones para subir la moral).
- Otras, especificar.

> **Orientada al paciente**

- Intervenciones facilitadoras individuales (ej, herramientas de ayuda a la toma de decisiones)
- Intervenciones facilitadoras de la participación de grupos de pacientes (ej, grupos focales, paneles).
- Otras, especificar.

REGULADORAS

Cualquier intervención que trata de cambiar la provisión de servicios sanitarios o los costes a través de leyes o normativas. Estas intervenciones pueden solaparse con intervenciones organizativas y financieras, o una intervención puede tener elementos de varias categorías.

- Cambios la responsabilidad médica
- Gestión de reclamaciones del paciente
- Acreditación
- Concesión de licencias
- Otras, especificar.

Tomado y traducido de: Mäkelä M, Thorsen T (1999) A framework for guidelines implementation studies. In: Thorsen T, Mäkelä M (Edts) Changing professional practice Theory and practice of clinical guidelines implementation. Copenhagen, Capítulo 2, pg 36. Accesible en: <http://www.dsi.dk/projects/cpp/cpp.htm>

ANEXO 7 / Abreviaturas y glosario

7.1 Abreviaturas

AAD:	Asociación Andaluza del Dolor.
AAFAP:	Asociación Andaluza de Farmacéuticos de AP
AINE:	Antiinflamatorios no esteroideos.
AGREE:	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe.
ACP:	American College of Physicians.
AP:	Atención Primaria.
APS:	American Pain Society.
ASANEC:	Asociación Andaluza de Enfermería Comunitaria.
ASENHOA:	Asociación de Enfermeras de Hospitales de Andalucía.
CASPe:	Critical Appraisal Skills Programme Español.
CRD:	Centro para la Revisión de la Universidad de York.
CUDECA:	Cuidados del cáncer (Fundación).
ESDCP:	Equipo de soporte domiciliario de cuidados paliativos.
EVA:	Escala visual analógica.
EVN:	Escala visual numérica
DDD:	Dosis diarias definidas.
DHD:	Dosis por cada 1000 habitantes y día.
FDA:	Food and Drug Administration.
GRADE:	The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.
GPC:	Guía de práctica clínica.
ISRS:	Inhibidor selectivo de recaptación de serotonina.
INAHTA:	Red Internacional de Agencias de Evaluación.
MA:	Metaanálisis
NHLBI:	National Heart, Lung and Blood Institute.
NICE:	National Institute of Clinical Excellence.
NGC:	National Guideline Clearinghouse.
UCAMI:	Unidad clínica de atención médica integral.
PICO:	Paciente, intervención, comparación y outcome o resultado.
SAC:	Sociedad Andaluza de Cancerología
SAMFYC:	Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria.
SAS:	Servicio Andaluz de Salud.

SEFAP:	Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria.
SECPAL:	Sociedad Española de Cuidados Paliativos.
SNS:	Sistema Nacional de Salud.
SSPA:	Sistema sanitario público de Andalucía.
SEOM:	Sociedad Española de Oncología Médica.
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
MSC:	Ministerio de Sanidad y Consumo.
OHSJD:	Orden hospitalaria de San Juan de Dios.
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OSTEBA:	Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco
RSL:	Revisión sistemática de la literatura

7.2 Glosario

AGREE:

Iniciativa internacional para facilitar el diseño y evaluación de guías de práctica clínica

CASPe:

Critical Appraisal Skills Programme Español. CASP (Critical Appraisal Skills Programme) (Programa de habilidades en lectura crítica) es un programa creado por el Institute of Health Sciences de Oxford (Universidad de Oxford y NHS R&D) para ayudar a cualquier tipo de persona involucrada en las decisiones de salud a adquirir habilidades en la búsqueda de información y en lectura crítica de la literatura científica en salud.

En España existe una red CASP (CASP España - CASPe) con múltiples nodos distribuidos por el territorio y una sede coordinadora ubicada en Alicante. CASPe es una organización abierta, sin ánimo de lucro y que se basa en la colaboración entre personas. <http://www.redcaspe.org/homecasp.asp>.

Disnea refractaria:

Se asume en la literatura que la disnea refractaria es aquella que no se controla con el tratamiento específico de la enfermedad de base y es tributaria de tratamiento con opioides. No se debe confundir con la presencia de disnea como síntoma refractario (ver) que es la tributaria de sedación paliativa.

Dolor moderado:

Dolor cuya intensidad corresponde, en la EVN a 5, 6 o 7, y se define como el que produce una limitación importante de la actividad física.

Dolor intenso:

Dolor intensidad corresponde, en la EVN a 8, 9 ó 10, y se define como el que afecta al estado general del paciente e imposibilita llevar a cabo una actividad habitual.

Dolor refractario:

se entiende aquél que no puede ser adecuadamente controlado a pesar de los esfuerzos para hallar un tratamiento tolerable, que no comprometa la conciencia, y en un plazo de tiempo razonable por lo que es tributario de sedación paliativa.

Dolor Irruptivo:

Exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de gran intensidad (EVA >7) y de corta duración (inferior a 20-30 minutos), aparece sobre la base de un dolor estable, cuando este se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA <5) mediante el uso fundamental de opioides mayores.

GRADE:

En esta guía se utiliza el sistema de clasificación GRADE con el objetivo de facilitar la valoración de los juicios que hay detrás de las recomendaciones (ver recomendación).

Neurotoxicidad:

Los efectos neurotóxicos son los efectos adversos de los opioides causados por acción directa en el sistema nervioso central. Los más comunes son: delirio, alucinaciones, mioclonia y sedación. Guía para el manejo clínico. Cuidados Paliativos. <http://www.paho.org/common/Display.asp?Lang=5&RecID=7131>

El síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides abarca alteraciones cognitivas, confusión y delirio, alucinaciones, mioclonías, convulsiones e hiperalgesia.

Opioides:

Los opioides son un grupo de sustancias que alivian el dolor fijándose a receptores opioides específicos del sistema nervioso central, periférico y entérico. Existen numerosos receptores de opioides y algunos de ellos se diferencian en subtipos.

Según la forma de interactuar con el receptor opioide, se clasifican en:

- **Agonistas puros:** son fármacos que interactúan fundamentalmente con el receptor mu.
 - Opioides mayores: se caracterizan por no tener techo analgésico. Se incluyen en este grupo la morfina, el fentanilo, la oxycodona y la metadona.
 - Opioides menores: se caracterizan por poseer techo analgésico. Se incluye en este grupo la codeína, la dihidrocodeína y el tramadol.
- **Agonistas parciales:** se caracterizan por su aumentada afinidad por el receptor opioide, pero con actividad intrínseca parcial. Tienen techo analgésico. Se incluyen en este grupo opioides como la buprenorfina.
- **Agonista/antagonistas:** se caracterizan por activar al receptor opioide Kappa y por comportarse como agonistas/antagonistas débiles del receptor mu. Tiene techo analgésico bajo. Por ejemplo la pentazocina.
- **Antagonistas puros:** presentan alta afinidad por los receptores opioides y no tienen actividad intrínseca. Se incluyen en este grupo opioides como la naloxona y naltrexona.

Con frecuencia el término opioides se utiliza de manera indistinta con el de opiáceos, que hace referencia a los derivados del opio, mientras que el de opioides incluye los derivados del opio y los fármacos sintéticos y semisintéticos.

Recomendación Fuerte a Favor:

De acuerdo con el grupo GRADE, una recomendación fuerte a favor significa que la mayoría de los pacientes se beneficiarán; más del 90% lo elegirían si fueran informados y se espera poca variabilidad en la práctica clínica;

Recomendación Débil a Favor:

De acuerdo con el grupo GRADE, una recomendación Débil a Favor de una intervención, significa que es dudoso que sea lo más adecuado para todos, que un 10% o más elegirían una alternativa, se necesita ayuda para tomar la decisión y es probable variabilidad en la práctica clínica.

Recomendación Fuerte o Débil en Contra:

De acuerdo con el grupo GRADE de una intervención habría que interpretarlo en sentido inverso.

Sedación paliativa:

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.

Síntoma refractario:

Es aquél que no puede ser adecuadamente controlado a pesar de los intensos esfuerzos para hallar un tratamiento tolerable en un plazo de tiempo razonable, sin que comprometa la conciencia del paciente, por lo que es tributario de sedación paliativa.

Situación Terminal:

Se define situación terminal como la presencia de una enfermedad avanzada, incurable y progresiva, sin posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico y, con un pronóstico de vida limitado. Concurren síntomas multifactoriales intensos y cambiantes, gran impacto emocional en pacientes y familiares y demanda de atención. La enfermedad Terminal no oncológica vendrá definida, además, por la presencia de fracaso orgánico y deterioro progresivo irreversible: Tomada del PAI Cuidados paliativos 2º edición. Cía Ramos R y cols. Consejería de Salud. Sevilla 2007.

Vía espinal:

Dentro de las terapias neuroaxiales la vía más utilizada es la espinal. El tratamiento intracerebroventricular es, más agresivo y costoso que las terapias espinales y se desconocen la eficacia comparativa, los efectos adversos y la duración de este sistema. En las terapias espinales existen básicamente dos opciones: epidural e intratecal (o intradural). El catéter epidural que es un procedimiento directo y de bajo costo. Los catéteres epidurales sin reservorios son relativamente sencillos, baratos fáciles de colocar y de utilizar y se les puede colocar una bomba externa para administrar la medicación con infusión continua o en forma de analgesia controlada por el paciente.

Las bombas internas se colocan en un bolsillo abdominal subcutáneo y van conectadas a un catéter intratecal tunelizado bajo la piel. Pueden ser programadas de forma externa y funcionan con baterías por lo que deben ser sustituidas cuando se agotan.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. WHO definition of palliative care. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
2. Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34:94-104
3. Van den Beuken-van Everdingen M, de Rijke J, Kessels A, Schouten H, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007; 18:1437-1449
4. Solano J P, Gomes B, J. Higginson I. A Comparison of Symptom Prevalence in Far Advanced Cancer, AIDS, Heart Disease, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Renal. *J Pain Symptom Manage* 2006;31: 58-69
5. World Health Organization: Cancer pain relief and palliative care. WHO Technical Report Series 1990, 804
6. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987;59(4):850-6.
7. Zech D, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann K. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63(1):65-76.
8. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA.* 1995;274(23):1870-3.
9. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08
10. Groth-Clausen T, Eriksen J, Borgbjerg FM. Legal opioid consumption in Denmark 1981-1993 *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48:321-5
11. Hudec R, Tisonová J, Bozeková L, Foltán V. Trend in consumption of opioid analgesic in Slovak Republic during 1998-2002. *Eur J Clin Pharmacol F G* 2004; 60:445-8
12. Borgsteede SD, Deliens L, Zuurmond W W A ., Schellevisk, Willems DL, Van der Wal G, van Eijk J Th M. Prescribing of pain medication in palliative care. A survey in general practice. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2009; 18: 16-23
13. Garcia del Pozo J, Carvajal A, Vilorio JM, Velasco A, Garcia del Pozo V. Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *Eur J Clin Pharmacol* (2008) 64:411-415
14. Informe de la Subdirección de Farmacia del Servicio Andaluz de Salud. Sevilla, 2010.
15. Grupo de trabajo sobre GPC, *Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico.* Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud -I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/01 Disponible en: <http://www.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/index-02.html> [Consultado por última vez en Marzo 2010]
Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/society/index.htm> [Consultado por última vez en Marzo 2010]
16. Manual de elaboración SING 50. 2008. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/full-text/50/index.html>, [Consultado por última vez en Marzo 2010]
17. Manual metodológico para revisiones sistemáticas del CRD de la Universidad de York. 2009 Disponible en: http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf [Consultado por última vez en Marzo 2010]

18. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA N° 2006/02.
19. Grupo de trabajo sobre actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2007/02-01
20. Wiffen PJ, McQuay HJ. Morfina oral para el dolor por cáncer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 21 de agosto de 2007.
21. Nicholson AB. Metadona para el dolor por cáncer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 14 de agosto de 2007
22. Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opiáceos para el dolor neuropático (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 03 de mayo de 2006.
23. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, and Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ 2006;174(11):1589-94.
24. Sandoval JA, Furlan AD and Mailis-Gagnon A. Oral methadone for chronic noncancer pain. A systematic literature review of reasons for administration, prescription patterns, effectiveness, and side effects. Clin J Pain 2005; 21:503-12.
25. Quigley C. Hidromorfona para el dolor agudo y crónico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 27 de noviembre de 2001
26. Quigley C and Wiffen Ph. A Systematic Review of Hydromorphone in Acute and Chronic Pain. J Pain Symptom Manage 2003;25:169-78.
27. Chou R, Clark E and Helfand M. Comparative Efficacy and Safety of Long-Acting Oral Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review. J Pain Symptom Manage 2003;26:1026-1048
28. Devulder J, Richarz U, Nataraja SH. Impact of long-term use of opioids on quality of life in patients with chronic, non-malignant pain. Curr Med Research and Opinion. 2005;21: 1555-68.
29. SIGN. Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline. Edimburgh. 2008. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
30. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey DE Jr, Cross JT Jr, Owens DK, Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians, Dallas P, Dolan NC, Forciea MA, Halasyamani L, Hopkins RH Jr, Shekelle P. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008 Jan 15;148(2):141-6.
31. Jenning AL, Davies AN, Higgins JPT, Gibbs JSR, Broadley KE.- A systematic review of the use of opioids in the Management of dyspnoea. Thorax. 2002; 57(11): 939-944
32. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas BS, McHugh A, Bui C.- Randomised double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the Management of refractory dyspnoea. BMJ. 2003; 327(7414): 523-528
33. Navigante AH, Cerchietti LCA, Castro MA, Lutteral MA, Cabalar ME. Midazolam as Adjunct Therapy to Morphine in the Alleviation of Severe Dyspnea Perception in Patients with Advanced Cancer. Journal of Pain and Symptom Management. 2006; 31(1): 38-47.

34. Viola R, Kiteley C, Lloyd N, Mackay JA, Wilson R and Supportive Care Guidelines Group. The Management of Dyspnea in Cancer Patients: A Clinical Practice Guideline. A Quality Initiative of the Program in Evidence-based Care(PEBC). Disponible en www.cancercare.on.ca/
35. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(10):3222-9.
36. Ferrell B, Wisdom C, Wenzl C, Brown J. Effects of controlled released morphine on quality of life for cancer pain. *Oncology Nursing Forum* 1989;16(4):521-6
37. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997;73(1):37-45.
38. Heiskanen TE, Ruismaki PM, Seppala TA, Kalso EA. Morphine or oxycodone in cancer pain?. *Acta Oncologica* 2000;39(8):941-7.
39. Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *British Journal of Cancer* 2003;89(11):2027-30.
40. Mucci LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: A randomized, double-blind, parallel-group study. *European Journal of Pain* 1998;2:239-49
41. Reid CM et al. Oxycodone for cancer related pain – meta-analysis of 8. randomised controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166: 837-43 (MA).
42. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 1997;13(5):254-61.
43. Van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, Wicks MA, Zuurmond WW. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Current Medical Research and Opinion* 2003;19(6):457-69.
44. Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiologica Sinica* 1997;35(1):25-32.
45. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R, Patel S, Manchikanti L. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) guidelines. *Pain Physician* 2008 Mar-Apr;11(2S):S5-62.
46. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;CD004847
47. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(4):304-15.
48. Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx RL, Buchser E, Catala E, Bryce DA, Coyne PJ, Pool GE. Implantable drug delivery systems study group. Randomised clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain; impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4040-9.
49. Ballantyne JC, Carwood CM. Eficacia comparativa de los opiáceos epidurales, subaracnoideos e intracerebroventriculares en pacientes con dolor debido al cáncer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
50. Turner JA, Sears JM, Loeser MD. Programmable intrathecal opioid delivery systems for chronic noncancer pain: a systematic review of effectiveness and complications. *Clin J Pain.*2007; 23: 180-195
51. The British Pain Society 2004. Intrathecal drug delivery for the management of pain and spasticity in adults; recommendations for best clinical practice. Prepared on behalf of the British Pain Society in consultation with the Association for Palliative Medicine and the Society of British Neurological Surgeons. Disponible en http://www.britishpainsociety.org/book_ittd_main.pdf

52. Mattia C, Savoia G, Paoletti F, Piazza O, Albanese D, Amantea B, et al. SIAARTI recommendations for analgo-sedation in intensive care unit. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72(10):769-805.
53. Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage.* 2008 Feb;35(2):214-28.
54. Washington State Agency Medical Directors' Group. Interagency guideline on opioid dosing for chronic non-cancer pain: an educational pilot to improve care and safety with opioid treatment. Olympia (WA): Washington State Department of Labor and Industries; 2007 Mar. www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=1243&nbr=6327&ss=15
55. De Conno F, Ripamonti C, Saita L, MacEachern T, Hanson J, Bruera E. Role of rectal route in treating cancer pain: A randomized crossover clinical trial of oral versus rectal morphine administration in opioid-naïve cancer patients with pain. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13 (4): 1004-8
56. Mizuguchi K, Takeda F, Igaga K, Nakashima M. Utility evaluation of morphine hydrochloride suppository, AN-631, in the treatment of cancer pain. *Rinsho Igaku* 1990; 6 (11):2357-76
57. Bruera, Pereira J. Neuropsychiatric toxicity of opioids. In: TS Jensen, JA Tumer, Z Wiesenfeld-Hallen, eds. *Proceedings of the 8th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, Vol 58.* Seattle: IASP Press 1997; 717-38.
58. Pereira J, Bruera E. Emerging neuropsychiatric toxicities of opioids. In: AG Lipman, ed. *J Pharm Care in Pain and Symptom Control - Innovations in Drug Development, Evaluation and Use.* New York: The Haworth Press, Inc. 1997; 5: 3-29.
59. Gallagher R. Opioid-induced neurotoxicity. *Can Fam Physician* 2007; 53: 426-27.
60. Fallon M, Hanks G and Cherny N. ABC of palliative care Principles of control of cancer pain. *BMJ* 2006; 332: 1022-4.
61. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid. Complications and Side Effects. *Pain Physician* 2008; Opioid Special Issue: 11:S105-S120.
62. Thomas J., Karver S., Cooney GA., Chamberlain BH., Watt CK., Slatkin NE., et al.: Methylal-trexone for Opioid-Induced Constipation in Advanced Illness. *N Engl J Med.* 2008;358:2332-43.
63. Portenoy RK., Thomas J., Boatwright MLM., Tran D., Galasso FL., Stambler N., Von Gunten CF, Israel RJ. Subcutaneous Methylal-trexone for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Advanced Illness: A Double-Blind, Randomized, Parallel Group, Dose-Ranging Study. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35:458-68
64. Chamberlain BH., Cross K., Winston JL., Thomas J., Wang W.1, Su C. 1, Israel RJ. 2: Methylal-trexone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38:683-90.
Disponible en: http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/opinion/Relistor_19859908en.pdf
Disponible en: <http://www.easp.es/web/documentos/FNT/00015764documento.pdf>
65. Campora E., Merlín L., Pace M., et al: The incidence of narcotic-induced emesis. *J Pain Symptom Manage.* 1991;6:482-30
66. Quigley EM., Hasler WL., Parkmann HP: AGA Technical Review of Nausea and Vomiting. *Gastroenterology.* 2001;120:263-86.
67. Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R1046- R1051.
68. Mercadante S. Breakthrough pain: On the road again. *Eur J Pain* 13 (2009) 329-330
69. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, Chavez J, Ashley J, Lebo D, McCracken M, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Douleurs* 2002;3(1):26-35.
70. Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004311.
71. Devulder J, Jacobs A, Richarz U, Wiggert H: Impact of opioid rescue medication for breakthrough pain on the efficacy and tolerability of long-acting opioids in patients with chronic non-malignant pain. *Pain. Br J Anaesth.* 2009;103:576-585
Disponible en: <http://www.nice.org.uk/search/rchType=all>
Disponible en: <http://www.epoc.cochrane.org/en/index.html>

