



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 Jenning 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 dihidrocodeina 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, oxycodona, 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 oxycodona, 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 oxycodona, la RSL incluye seis estudios que incluyen globalmente 331 pacientes y se compara oxycodona 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 oxycodona 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 oxycodona presentaron alucinaciones y en un metanálisis en el que se incluyeron tres de estos cinco estudios⁴⁴, la sequedad de boca fue menos común con oxycodona (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 más 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