

6. Control de síntomas

6.1. Introducción

Las preguntas que se van a responder son:

- ¿Cuál es la prevalencia de los distintos síntomas en el paciente en FFV?
- ¿Cuál es la validez de las escalas que valoran la intensidad de los síntomas en el paciente en FFV?
- ¿Cómo debe ser el uso de fármacos en cuidados paliativos?

6.1.1. Principios generales del control de síntomas

Los pacientes en FFV pueden presentar múltiples síntomas, dependiendo de la naturaleza y el estadio de su enfermedad. En el caso de los pacientes con cáncer, la localización del tumor, su grado, extensión local y metástasis determinan la sintomatología.

Los estudios nacionales sobre prevalencia de síntomas se refieren sobre todo a los pacientes oncológicos (1). En estas series, el dolor, la astenia y la anorexia aparecen en más del 70% de los pacientes.

Los estudios sobre prevalencia de síntomas en pacientes en FFV presentan una serie de problemas que dificultan su comparabilidad: variabilidad en la definición de síntomas, uso de diferentes definiciones y escalas (algunas no validadas), estadio de la enfermedad (situación de agonía, por ejemplo), presencia de enfermedad oncológica, tipo de profesional que recoge la información, ámbito de la atención (unidad especializada o atención primaria), etc.

Una reciente RS (79) estudió la prevalencia de síntomas en pacientes oncológicos y no oncológicos (ver tabla 2), ordenando los 11 síntomas más frecuentes. El dolor aparece con una elevada frecuencia en todos los tipos de pacientes.

RS de
estudios de
prevalencia
3

Tabla 2. Prevalencia de síntomas según tipo de paciente en CP

Síntomas*	Cáncer	SIDA	Insuficiencia cardiaca	EPOC	Enfermedad renal
Dolor	35%-96% N = 10.379	63%-80% N = 942	41%-77% N = 882	34%-77% N = 372	47%-50% N= 370
Depresión	3%-77% N = 4.378	10%-82% N = 616	9%-36% N = 80	37%-71% N = 150	5%-60% N = 956
Ansiedad	13%-79% N = 3.274	8%-34% N = 346	49% N = 80	51%-75% N = 1.008	39%-70% N = 72
Confusión	6%-93% N = 9.154	30%-65% N = ?	18%-32% N = 343	18%-33% N = 309	—
Astenia	32%-90% N = 2.888	54%-85% N = 1.435	69%-82% N = 409	68%-80% N = 285	73%-87% N = 116
Disnea	10%-70% N = 10.029	11%-62% N = 504	60%-88% N = 948	90%-95% N = 372	11%-62% N = 334
Insomnio	9%-69% N = 5.606	74% N = 504	36%-48% N = 146	55%-65% N = 150	31%-71% N = 351
Náuseas	6%-68% N = 9.140	43%-49% N = 689	17%-48% N = 146	—	30%-43% N = 362
Estreñimiento	23%-65% N = 7.602	34%-35% N = 689	38%-42% N = 80	27%-44% N= 150	29%-70% N= 483
Diarrea	3%-29% N = 3.392	30%-90% N = 504	12% N = 80	—	21% N= 19
Anorexia	30%-92% N = 9.113	51% N = 504	21%-41% N = 146	35%-67% N = 150	25%-64% N = 395

* Porcentaje y número total de pacientes evaluados por cada síntoma.

La evaluación de los síntomas, como se ha comentado en la introducción de la GPC, tiene que realizarse de una forma global en el contexto donde se realiza la atención, y teniendo en cuenta sus repercusiones en la persona y en su entorno familiar. Es importante señalar que la valoración de la importancia de los síntomas puede diferir entre la persona que los sufre y los profesionales que la atienden (80).

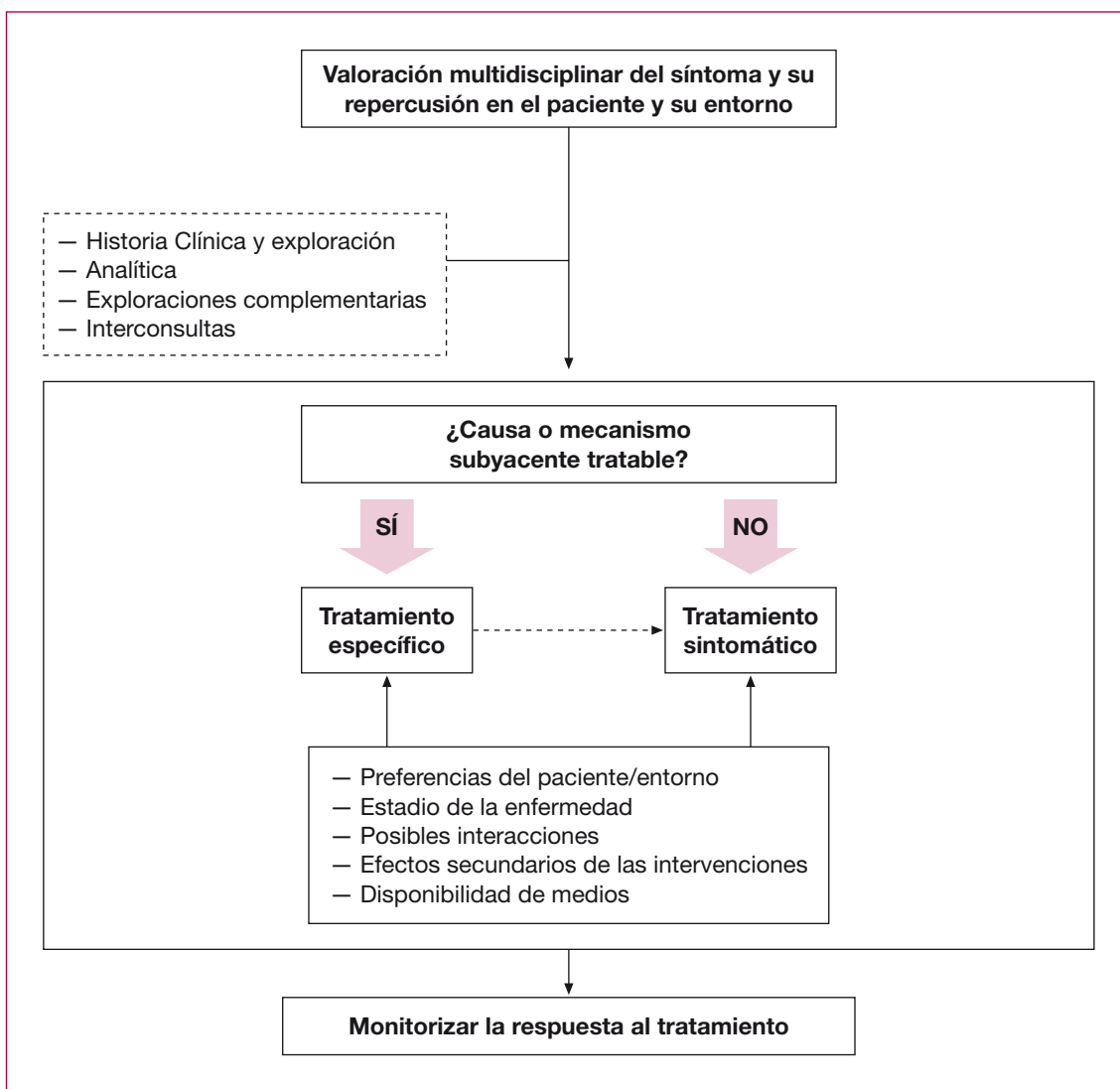
Es necesario que la valoración sea multidisciplinar. Existe abundante literatura que demuestra que los médicos (oncólogos, médicos de familia, médicos de unidades especializadas, etc.) valoran de forma más imprecisa que otros profesionales, personal de enfermería o personal auxiliar, la intensidad de los síntomas de sus pacientes.

La forma en que se recogen los síntomas es importante. La *búsqueda intencionada* de síntomas a través de preguntas dirigidas sobre lo que preocupa o molesta al paciente puede favorecer una mejor valoración del conjunto de síntomas.

Los síntomas son cambiantes en el tiempo, debido a la evolución de la enfermedad, a los efectos adversos de las terapias utilizadas (cirugía, radioterapia, quimioterapia), a la respuesta al soporte paliativo del equipo y a las propias vivencias del paciente y sus cuidadores. Todo ello determina que la evaluación y reevaluación constante del paciente y de su entorno sea una necesidad y una característica esencial de los CP.

En la figura 6 se resume el abordaje general de los síntomas.

Figura 6. Algoritmo de tratamiento de síntomas



6.1.2. Valoración de síntomas. Uso de escalas

El uso de escalas validadas puede ser una estrategia útil para estandarizar la evaluación de síntomas y monitorizar la respuesta de una forma objetiva. Esta práctica, exigible en los ensayos clínicos sobre tratamientos en CP, no se realiza de forma generalizada en nuestro medio. La proliferación de instrumentos, la ausencia de validación de muchos de ellos y, sobre todo, la falta de estudios sobre su impacto real pueden explicar este hecho.

Una reciente RS de calidad evaluó 21 instrumentos de medida de síntomas en pacientes con cáncer (81). La revisión no incluyó escalas que medían un único síntoma, los instrumentos de calidad de vida ni los que valoraban la respuesta tumoral. Las escalas MSAS, Rotterdam Symptom Checklist, Worthing Chemotherapy Questionnaire, Oncology Treatment Toxicity Scale y The Computerized Symptom Assessment Instrument fueron apropiadas para la valoración inicial y para el seguimiento. Otros instrumentos adecuados para el seguimiento fueron: MDASI; ESAS (Edmonton), SDS CAMPAS-R y Condensed MSAS. Entre los instrumentos con cinco o menos síntomas, HADS, Index of Nausea and Vomiting, y MANE fueron apropiados para determinados síntomas o toxicidad. Las escalas Symptom Monitor, The Camberra Symptom Score Card, Pain and Symptom Assessment Record, The Symptom Reporting Tool, y The Symptom Experience Scale requieren evaluación adicional. La valoración de los síntomas por parte de los allegados es importante en pacientes incapaces, pero la fiabilidad disminuye, especialmente cuando se trata de síntomas psicosociales. No se ha evaluado el impacto del uso de estas escalas en la práctica clínica.

RS de estudios de validación de cuestionarios
3

La escala Rotterdam Symptom Checklist está validada al castellano y puede ser utilizada en el contexto de la investigación o en estudios sobre evaluación del impacto de los CP (16). La escala ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) (82) resulta más apropiada para uso clínico por su sencillez. Este instrumento se encuentra actualmente en fase de validación en España (83). Para más información, consultar el anexo 2.

6.1.3. Uso de fármacos para el tratamiento de síntomas en CP

Los principios de un control efectivo de síntomas incluyen (84):

- Elaborar una historia clínica y realizar una exploración detallada que permitan un diagnóstico del mecanismo o causa subyacente de cada síntoma.
- Tratamiento individualizado.
- Tratamiento de las causas reversibles.
- Informar al paciente y a su familia.

Opinión de expertos
4

- Valorar las opciones de tratamiento, tanto farmacológicas como no farmacológicas.
- Simplificar las pautas de tratamiento.
- Monitorizar la respuesta.

En el anexo 5 (vademécum, por síntomas y por fármacos) se recogen los fármacos más utilizados en CP, su posología, e información relevante.

La utilización de fármacos en CP tiene algunas características especiales que deben tenerse en cuenta (84). Los pacientes con enfermedad avanzada o terminal constituyen una población especialmente vulnerable. Su entorno y los diferentes factores psicológicos pueden ejercer gran influencia en su bienestar físico y en la respuesta al tratamiento farmacológico, respuesta que en ocasiones será impredecible.

Estos pacientes son a menudo de edad avanzada, frágiles o con afectación multiorgánica y polimedicados, con el consiguiente riesgo de interacciones e yatrogenia.

El reto para profesionales y cuidadores consiste en tratar los síntomas de forma efectiva, manteniendo el máximo confort del paciente y minimizando los efectos adversos y los inconvenientes del tratamiento o las pautas muy complejas.

Otro problema frecuente en CP es el uso de fármacos en indicaciones o condiciones de uso distintas a las aprobadas en la ficha técnica. En el Reino Unido afecta alrededor del 15% de las prescripciones realizadas en unidades de CP (84).

A la hora de prescribir un fármaco en indicaciones o condiciones de uso no autorizadas se debe considerar:

- El balance riesgo-beneficio para el paciente.
- La solidez de la evidencia que apoya su uso.
- La disponibilidad de vías o fármacos alternativos y sus ventajas e inconvenientes.

Para consultar la información sobre aspectos legales, ver anexo 4.

6.1.4. Vías de administración de fármacos en CP

La elección de la vía de administración depende de factores relacionados con el paciente, con el fármaco y de factores de tipo organizativo (disponibilidad de formulaciones, recursos humanos, etc.).

La principal vía de administración en CP es la oral (formas líquidas o sólidas), ya que es una vía simple, no invasiva y aceptable para los pacientes.

Otra alternativa para el uso de fármacos analgésicos es la vía transdérmica, disponible solamente hasta ahora para fentanilo y buprenorfina.

Algunos fármacos, como buprenorfina, pueden administrarse por vía sublingual.

La vía subcutánea (SC) se utiliza con mucha frecuencia para el control de síntomas como alternativa a la vía parenteral (intramuscular o endovenosa) cuando no es posible utilizar la vía oral. La vía SC es de fácil acceso, se tolera bien y no requiere hospitalización. Se emplea en medicina paliativa tanto para la administración de fármacos como para la hidratación de los pacientes. Además, el uso de infusores permite la mezcla de fármacos y su administración simultánea.

Una barrera para la utilización de la vía SC es la falta de autorización de muchos fármacos de uso habitual para su uso por esta vía, con un desfase entre la actualización de las fichas técnicas y el uso de esta vía de acuerdo con el mejor interés del paciente. Por ello, es importante revisar las evidencias acerca de los fármacos utilizados frecuentemente por vía SC.

Una RS examinó la evidencia de la administración de fármacos y fluidos por vía SC en ancianos. La mayoría de los fármacos fueron utilizados en el contexto de los CP. Morfina y la hidratación tienen la indicación aprobada y amplia evidencia que lo sustenta. Entre los fármacos no autorizados, cuentan con buena evidencia (ECA o estudios experimentales controlados no aleatorizados o cohortes) por vía SC: butilescopolamina, ceftriaxona, clorpromazina, fentanilo, hidromorfona y petidina. Otros fármacos que cuentan con estudios observacionales (estudios controlados con posibilidad de sesgo, estudios retrospectivos o series de casos) son: amikacina, buprenorfina, clodronato, gentamicina, ketorolaco, metadona y midazolam. No se encontraron estudios para atropina, haloperidol, levomepromazina, metoclopramida y diazepam, pero existen revisiones no sistemáticas que apoyaban su uso. No se encontró información sobre el uso de clonazepam, clorazepato, furosemida, lorazepam y metilprednisolona. Los revisores concluyen que es necesario realizar estudios con fármacos de uso frecuente por vía SC y que los laboratorios deberían registrar esta vía en caso de contar con suficientes datos (85).

RS de
distintos
tipos de
estudio
1+/2+/3

Para más información sobre la administración de fármacos por vía SC y la compatibilidad de mezclas puede consultarse el anexo 6, así como la dirección <http://www.pallcare.info>.

Resumen de evidencia

3	<p>Las escalas MSAS, Rotterdam Symptom Checklist, Worthing Chemotherapy Questionnaire, Oncology Treatment Toxicity Scale y The Computerized Symptom Assessment Instrument son apropiadas para la valoración inicial y seguimiento.</p> <p>Las de MDASI; ESAS (Edmonton), SDS CAMPAS-R y Condensed MSAS son apropiadas para el seguimiento (81; 82).</p>
---	---

Recomendaciones

D	La valoración de los síntomas del paciente en FFV debe ser multidisciplinar, individualizada, adaptada al enfermo y su familia y continuada en el tiempo.
D	En el caso de que se opte por el uso de escalas de valoración de síntomas, se recomienda el uso de instrumentos validados. En nuestro medio puede utilizarse la escala ESAS. La escala Rotterdam Symptom Checklist (validada en lengua española) puede ser utilizada en el contexto de la investigación o en estudios sobre evaluación del impacto de los CP.
D	Los principios de un control efectivo de síntomas incluyen una valoración individualizada y, si fuera posible, el tratamiento de la etiología o mecanismo subyacente a cada síntoma; una evaluación de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos disponibles; la elección de la pauta de tratamiento más sencilla, efectiva y cómoda; la información al enfermo y a su familia, y la consideración de sus preferencias.
D	La vía de administración preferente debe ser la vía oral. Cuando la vía oral no es posible, se recomienda utilizar la vía subcutánea. En algunos casos (fentanilo y buprenorfina) puede utilizarse la vía transdérmica.

6.2. Tratamiento del dolor

Las preguntas que se van a responder son:

- ¿Cuál es la prevalencia del dolor en la FFV?
- ¿Cuál es la validez de las distintas escalas para valorar el dolor?
- ¿Cuál es la eficacia de los distintos analgésicos (analgésicos simples, AINE, combinaciones de los anteriores, opioides, etc.) y de los fármacos adyuvantes en el dolor?
- ¿Cuál es la eficacia de los distintos opioides para el dolor irruptivo?
- ¿Cuál es la eficacia analgésica de la radioterapia, quimioterapia paliativa, bisfosfonatos y calcitonina en el paciente oncológico con metástasis óseas?
- ¿Cuál es la eficacia de los fármacos en el tratamiento del dolor neuropático en la persona en FFV?

6.2.1. Introducción

La International Association for the Study of Pain (IASP) define el *dolor* como «una sensación o experiencia desagradable, sensorial y emocional que se asocia a una lesión tisular verdadera o potencial» (86).

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes en FFV. Puede afectar hasta al 96% de los pacientes con cáncer (79).

Los pacientes pueden presentar dolor debido a su enfermedad (infiltración tumoral, lesiones nerviosas); como consecuencia de algunos tratamientos (cirugía, quimioterapia, técnicas diagnósticas), o relacionados con su situación de inmovilidad y debilidad general (dolores óseos, úlceras, herpes zóster, etc.). No hay que olvidar otras posibles causas de dolor no directamente relacionadas con la enfermedad del paciente (artrosis, etc.).

6.2.2. Principios generales del tratamiento del dolor en CP

El dolor en los pacientes en CP representa algo más que una sensación nociceptiva e incluye aspectos que tienen que ver con la condición humana, como la personalidad, la afectividad y las emociones, y las relaciones psicosociales (87).

La naturaleza multidimensional del dolor en CP requiere un modelo de intervención multifactorial que comprenda medidas farmacológicas, psicoterapéuticas y rehabilitadoras, entre otras. Los aspectos psíquicos y físicos de dolor están íntimamente relacionados. Los tratamientos psicosociales orientados a resolver variables de la esfera psicológica mejoran el dolor mientras que los tratamientos dirigidos a la nocicepción tienen efectos psicológicos beneficiosos (87).

Algunos autores han propuesto el concepto de *dolor total* para referirse a la suma de la sensación nociceptiva junto a los aspectos psicológicos, sociales y espirituales de cada persona (87).

Los profesionales que atienden a pacientes en CP tienen que tener en cuenta este hecho, que explica la variabilidad en la respuesta analgésica a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Los abordajes parciales de la persona con dolor pueden explicar muchos fracasos en el tratamiento (87).

La comunicación con el paciente y su familia es determinante para el éxito del tratamiento. Proporcionar información adaptada para cada situación sobre el dolor y la forma de tratarlo, involucrando al paciente en su manejo, se acompaña de una mejor respuesta al tratamiento (88).

Antes de iniciar un plan de tratamiento analgésico es necesaria una evaluación integral del paciente, teniendo en cuenta su entorno. En la tabla 3 se recogen los principios generales que deben guiar la actuación de un equipo profesional.

La evaluación de la intensidad del dolor se puede realizar mediante una escala validada. Han sido múltiples los instrumentos utilizados hasta ahora. Carr (89), en su revisión sistemática, encontró 25 escalas diferentes, aplicando el criterio de que al menos fueran empleadas en cinco ECA distintos. La reciente GPC de SIGN (88), en base a un consenso europeo (90) específico sobre escalas del dolor, recomienda el uso de escalas visuales analógicas (EVA), escalas numéricas o escalas verbales de clasificación de dolor.

RS de
estudios de
validación
de
cuestionarios
3

Tabla 3. Principios generales para atender al paciente con dolor en la FFV

- 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.

El cuestionario específico Brief Pain Inventory (BPI) o Cuestionario Breve del Dolor (CBD) en pacientes con dolor de causa neoplásica se encuentra validado en castellano e incluye dos dimensiones: intensidad del dolor e interferencia en las actividades; cada una de ellas se mide mediante una escala numérica de 1 a 10 (ver anexo 2).

En caso de deterioro cognitivo, una RS reciente (91) concluyó que las escalas PACSLAC (Pain Assessment Checklist for Senior with Limited Ability to Communicate) y DOLOPLUS 2 son las más apropiadas en esta situación. Sin embargo, por el momento estas escalas no están validadas en castellano. Estas escalas se basan en la observación del comportamiento del paciente en un período breve de tiempo y en la respuesta a la aplicación de cuidados (curas, movilizaciones, etc.).

6.2.3. Clasificación del dolor

Según la duración:

- Agudo: producido por estímulos nociceptivos somáticos o viscerales de inicio brusco y corta duración.
- Crónico: dolor que persiste, sea cual sea su intensidad, más de un mes.
- Irruptivo: dolor de intensidad moderada o intensa que aparece sobre un dolor crónico. Puede ser de inicio inesperado o previsible (desencadenado por determinadas maniobras conocidas por el paciente).

Según su fisiopatología:

- Dolor somático: se produce por la estimulación de los receptores del dolor en las estructuras musculoesqueléticas profundas y cutáneas superficiales. Por ejemplo, el dolor óseo metastático.
- Dolor visceral: causado por infiltración, distensión o compresión de órganos dentro de la cavidad torácica o abdominal. Es frecuente que se asocie a náuseas, vómitos y sudoración. También puede tener un componente referido, manifestándose en lugares distantes al órgano que lo origina.
- Dolor neuropático: causado por lesión directa de estructuras nerviosas, ya sea por invasión directa tumoral, como consecuencia de la quimioterapia o por infecciones en un paciente debilitado (herpes zóster, etc.). El paciente lo describe como sensaciones desagradables, quemantes o punzantes, o como sensación de acorchamiento, hormigueo, tirantez, prurito o presión. Puede llegar a ser de difícil control, ya que responde mal a los analgésicos habituales.
- Mixto: coexistencia de varios de los mecanismos anteriores en un mismo paciente.

6.2.4. Eficacia de los tratamientos farmacológicos

A pesar de la elevada prevalencia del dolor en los pacientes en FFV, sobre todo en los enfermos con cáncer, los resultados sobre la eficacia del tratamiento analgésico presentan dificultades para aplicarlos en la clínica. Los ECA recogidos en diferentes RS tienen problemas de validez y aplicabilidad. Los estudios están basados en pocos pacientes, se realizan durante períodos cortos de tiempo, con dosis únicas de fármacos en muchas ocasiones, o utilizando distintas formas para evaluar la eficacia, por lo que algunos resultados deben tomarse con cautela. En la mayoría de las RS Cochrane no es posible agrupar los resultados en forma de metaanálisis debido a la heterogeneidad (92-94).

La escalera analgésica de la OMS ha sido aplicada universalmente, aunque sus propuestas no han sido evaluadas mediante ECA (88). Sin embargo se sabe que con su uso se consigue un elevado porcentaje de alivio del dolor. Jadam (95), en base a estudios prospectivos y retrospectivos sin grupo control, encontró que el alivio del dolor era adecuado entre un 69% y 100% de los casos. Otra revisión más reciente, con mayor número de estudios, situó estos porcentajes entre el 45% y 100% (96). Esta GPC propone basar el tratamiento analgésico en la escalera analgésica de la OMS (ver tabla 4).

Algunos autores proponen añadir un cuarto escalón a la escalera analgésica de la OMS (97). Este último paso se añadiría en caso de persistencia del dolor a pesar del uso correcto de la escalera, incluido el uso de la vía

Opinión de
expertos
4

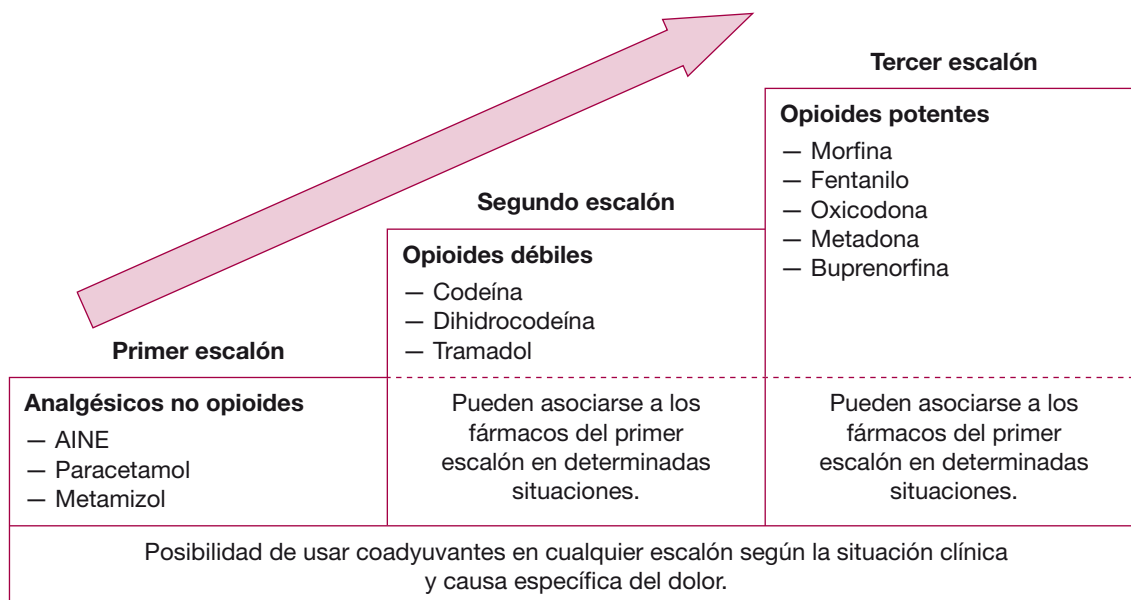
subcutánea y de los adyuvantes, y comprendería técnicas instrumentales, como la administración epidural de opioides, bloqueos simpáticos y otras técnicas de analgesia quirúrgica.

La administración epidural de analgésicos es una técnica especialmente controvertida. Esta forma de administración no había sido suficiente evaluada hasta fechas recientes (98). En el año 2002 se publicó un primer ensayo (99) en pacientes oncológicos con dolor refractario, en el que la administración espinal de morfina se mostró eficaz. Se trata de una técnica que puede valorarse en estos casos (89; 100).

ECA
1+

Estas medidas deben considerarse en pacientes seleccionados y requieren la participación de unidades especializadas, como las unidades del dolor. Como se ha señalado en la introducción, la evaluación de su efectividad no es objeto de esta GPC.

Tabla 4. Escalera analgésica de la OMS modificada



Primer escalón: corresponde a los analgésicos no opioides (AINE, metamizol y paracetamol). Los AINE y el paracetamol se han mostrado eficaces frente a placebo (92). No se han encontrado diferencias significativas entre los diferentes AINE (92).

Segundo escalón: corresponde a los opioides débiles; en nuestro medio, codeína, dihidrocodeína y tramadol (101). Las presentaciones disponibles en España de dihidrocodeína no se adecúan bien a las dosis analgésicas.

Existe un amplio acuerdo sobre la posibilidad de asociar los fármacos del primer escalón con los fármacos de los escalones siguientes. Sin embargo, la

RS que estudia el papel del paracetamol y AINE (92) asociados a opioides no encontró datos ni a favor ni en contra de la asociación. Las características del dolor y una evaluación cuidadosa de cada caso determinan la decisión sobre el uso de esta asociación. Los AINE son la primera opción en el dolor de etiología ósea, como es el caso de las metástasis.

Tercer escalón: está constituido por los opioides potentes. El fármaco de elección es morfina, que puede utilizarse por vía oral tanto de liberación rápida (solución o comprimidos) como de liberación retardada, por vía IM, IV o subcutánea (con posibilidad de usarla en bombas de infusión).

Se debe comenzar con morfina oral cada cuatro horas hasta conseguir una analgesia adecuada. Una vez alcanzada, puede cambiarse a la dosis equivalente de morfina retardada en dos dosis. En caso de no conseguir una analgesia adecuada es necesario realizar incrementos de dosis del 25%-50%. En situaciones de dolor estable puede plantearse la utilización de la presentación retardada de 24 horas (88). Una explicación más detallada sobre aspectos prácticos del uso de opioides se presenta en el anexo 7.

GPC
4

Metadona se comparó con morfina en una RS y la eficacia fue similar (93). Esta RS incluyó ECA de breve duración y con diferentes pautas de dosificación.

RS de ECA
1+

Metadona tiene una vida media larga, con el riesgo de acumulación, y una respuesta muy variable, lo que dificulta su dosificación. Oxicodona no aporta ventajas frente a la morfina oral como opioide de primera elección (102).

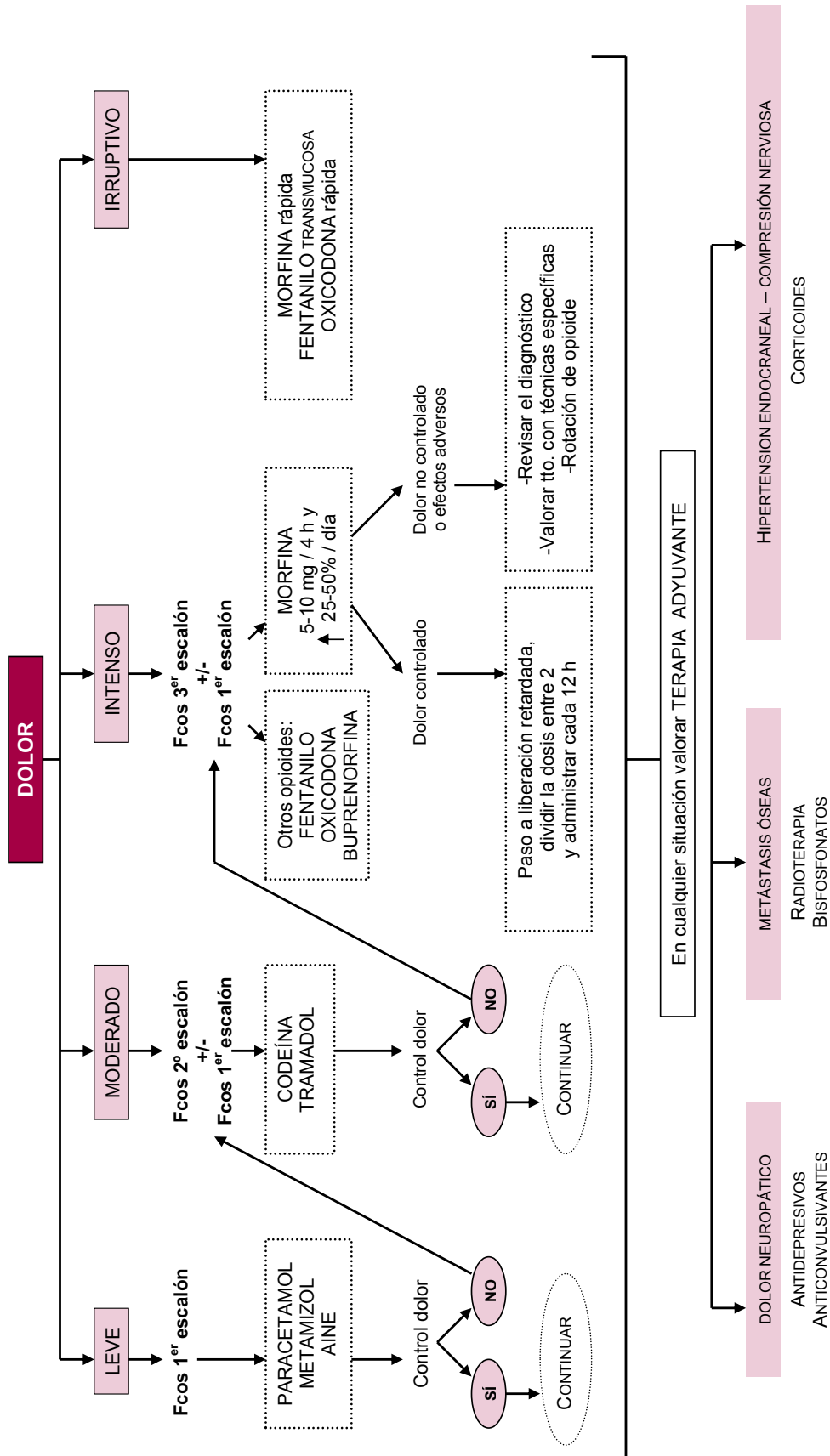
Fentanilo no es más eficaz que morfina oral (94). Tiene la ventaja de la administración en forma de parches transdérmicos, lo que permite su utilización en caso de dificultades para la deglución (aunque no se ha evaluado en este caso frente a morfina por vía subcutánea), problemas de cumplimiento o por preferencias de los pacientes. Su efecto dura 72 horas; ello dificulta los ajustes de dosis, por lo que no se recomienda en el caso de dolor inestable ni se recomienda iniciar su uso en los últimos días de la vida (ver anexo 7).

ECA
1+

Buprenorfina puede administrarse por vía oral, parenteral y también mediante administración transdérmica. Su efecto por esta vía también dura 72 horas. Existe menos evidencia sobre su uso y no ha sido evaluada frente a otros opioides.

En la figura 7 se resume el uso de la escalera analgésica en la atención al paciente con dolor en CP.

Figura 7. Algoritmo de tratamiento del dolor en CP



Efectos secundarios de los opioides

La estimulación de los receptores de opioides es la causa de los efectos sistémicos de éstos. Algunos de los efectos secundarios, como la depresión respiratoria o el mareo, desaparecen al producirse tolerancia al fármaco. Otros, como el estreñimiento, persisten durante el tratamiento.

En una RS (103) sobre los efectos adversos de los opioides en el dolor crónico no maligno, 25% de los pacientes presentaron boca seca; 21%, náuseas y 15%, estreñimiento. El 22% de los pacientes abandonaron el tratamiento por los efectos adversos.

En la población con dolor crónico maligno, la incidencia de efectos adversos es superior. En la tabla 5 se resumen los efectos secundarios más frecuentes de los opioides (104; 105).

Tabla 5. Efectos secundarios de los opioides

	Síntomas	% Incidencia
Gastrointestinales	Náuseas, vómitos Estreñimiento	15-30 40-70
Sistema nervioso autónomo	Xerostomía, retención urinaria, hipotensión postural	Sin datos
Sistema nervioso central	Sedación, deterioro cognitivo mioclonias, alucinaciones, delirium, hiperalgesia, convulsiones	20-60 Sin datos
Cutáneos	Prurito Hipersudoración	2-10 Sin datos

Las estrategias terapéuticas posibles en el manejo de los efectos adversos de los opioides son: reducción de la dosis o supresión del fármaco, cambio de la vía de administración, rotación de opioide y tratamiento sintomático de los efectos adversos. La primera de ellas puede ser eficaz siempre que se utilice analgesia alternativa, pero esta situación es poco frecuente. No existen muchos estudios que evalúen la eficacia del cambio de la vía de administración del fármaco (105) o de la rotación de opioides (106).

El tratamiento sintomático del estreñimiento, el delirium y el prurito se describe en los apartados correspondientes de la presente GPC.

La RS (103) 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.

RS de series
de casos
3

La familiaridad del clínico con los fármacos, su perfil de efectos adversos e interacciones con otros fármacos determinan su elección. En nuestro medio, metoclopramida, haloperidol o los corticoides pueden ser opciones razonables (103).

No existen ECA que evalúen el tratamiento de las mioclonias producidas por los opioides. La evidencia se deriva de series de casos; 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 cuenta.

Rotación de opioides

En caso de no lograr una analgesia adecuada o ante la presencia de efectos secundarios que obliguen a suspender el fármaco, se propone la estrategia de sustitución del fármaco inicial por un segundo opioide. Esta estrategia no está evaluada aún en ensayos clínicos. Existen dos revisiones de series de casos prospectivas y retrospectivas que mostraron una mejoría con el cambio de opioide (106; 107). Puede ser una alternativa para los efectos secundarios. El segundo opioide utilizado con mayor frecuencia en ambas RS es metadona; su principal inconveniente es la farmacocinética imprevisible y la variabilidad en la respuesta, lo que requiere personal experto para su manejo. Otras alternativas menos evaluadas pero de más fácil manejo incluyen fentanilo, oxiconona e hidromorfona. Fentanilo presenta la ventaja añadida de su administración transcutánea.

Existe una amplia variabilidad individual en la respuesta a los opioides. Las tablas de conversión de dosis son orientativas y su uso requiere una valoración cuidadosa, monitorizando la respuesta individual al tratamiento.

Al inicio del tratamiento con opioides es necesario pautar laxantes; en ocasiones puede estar indicado pautar antieméticos. En caso de que sea un síntoma de difícil control se puede ensayar el cambio a fentanilo, ya que se ha relacionado con una menor incidencia de estreñimiento (108; 109).

Opinión de expertos
4

Analgésicos adyuvantes

Los analgésicos adyuvantes son fármacos cuya principal acción no es la analgésica, pero que funcionan como tales en algunos tipos de dolor. En CP se utilizan para potenciar el efecto de los analgésicos, habitualmente de los opioides, para disminuir la dosis de los mismos, o en cuadros de dolor complejos (110). Su uso es casi obligado en el dolor neuropático o en las metástasis óseas dolorosas. También se emplean para tratar la comorbilidad del paciente en CP; por ejemplo, antidepresivos para la depresión o ansiedad asociada al dolor.

ECA
1+

Esta opción terapéutica la componen un grupo muy heterogéneo de fármacos. En la tabla 6 se resumen los más utilizados, con sus principales indicaciones.

Tabla 6. Analgésicos coadyuvantes para el tratamiento del dolor

Fármacos	Indicaciones
Antidepresivos Tricíclicos: amitriptilina, imipramina Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN): duloxetina, venlafaxina Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram Otros: trazodona	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor neuropático* (tricíclicos, duloxetina) • Dolor asociado a depresión o ansiedad
Anticonvulsivantes Carbamazepina, gabapentina, pregabalina	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor neuropático*
Anestésicos locales Lidocaína, capsaicina	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor neuropático* • Dolor musculoesquelético (capsaicina)
Antagonistas de N-metil-D aspártico Ketamina	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución dosis de opioides • Dolor neuropático refractario
Corticoides Dexametasona, metilprednisolona, otros	<ul style="list-style-type: none"> • Astenia, anorexia, compresión medular, SCS, metástasis óseas, aumento de presión intracraneal, obstrucción intestinal
Relajantes musculares Ciclobenzapirina, metocarbamol, baclofeno	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor musculoesquelético • Espasmos musculares
Benzodiazepinas**	<ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad asociada al dolor**
Bisfosfonatos Pamidronato, ácido zoledrónico	<ul style="list-style-type: none"> • Útiles en caso de metástasis óseas ***
Radioisótopos Estroncio-89, lexidronam, samario-153	<ul style="list-style-type: none"> • Útiles en caso de metástasis óseas ***

* Ver sección Dolor neuropático; ** ver sección Ansiedad; *** ver sección Dolor óseo metastático.
SCS: síndrome de compresión medular.

Aunque el uso de adyuvantes está muy extendido, no existen muchos ensayos clínicos que hayan estudiado su eficacia en CP. En muchos casos se cataloga como adyuvantes a fármacos de uso habitual para el tratamiento de los múltiples síntomas que presentan los pacientes. Esta es una de las razones que explican la variabilidad en los fármacos adyuvantes en la literatura sobre CP (110).

El tratamiento de los síntomas también mejora el dolor, sin que pueda saberse con seguridad si es por un efecto analgésico independiente del fármaco. Por ejemplo, los corticoides son ampliamente utilizados en CP por su acción antiinflamatoria y tienen como resultado un alivio de síntomas, entre ellos el dolor.

En la RS de la AHRQ del año 2004 (89) se localizaron 17 ECA sobre el uso de fármacos adyuvantes en pacientes con cáncer, entre ellos trazodona, amitriptilina, metilfenidato, fenitoína o ketamina; no se encontró ningún ECA sobre los corticoides. Un ECA posterior (111) sobre el uso de los corticoides como terapia añadida a los opioides puso de manifiesto la necesidad de mayor investigación en esta área.

RS de ECA
1+

Ketamina es un anestésico general que tiene efecto analgésico central por producir un bloqueo del receptor N-metil aspártico. Una RS Cochrane estudió el efecto de ketamina (112) como tratamiento adyuvante a morfina. La RS seleccionó dos ECA. En uno de ellos, ketamina se administró de forma intratecal a 20 pacientes, a dosis de 1 mg/kg; en el otro se utilizó la vía IV a dosis de 0,25-0,5 mg/kg en 10 pacientes. En ambos estudios ketamina se mostró eficaz. Los efectos secundarios son frecuentes: delirio, alucinaciones, etc. Estos efectos pueden ser más frecuentes en pacientes en CP, por lo que su uso debe limitarse a casos seleccionados y su manejo a personal experto en el uso del fármaco.

Las pruebas que apoyan el uso de fármacos adyuvantes en CP provienen fundamentalmente de estudios realizados en otros contextos distintos (110; 113); incluso en éstos, la evidencia sobre la eficacia analgésica de fármacos como los relajantes musculares es escasa y contradictoria (110).

Series de
casos
3

Terapias alternativas y complementarias

Acupuntura: una RS (114) y un informe de la Agencia Andaluza de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (115) abordaron este tema. Ambos incluyeron dos ECA sobre la auriculopuntura en el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer sin que puedan extraerse resultados concluyentes.

RS de ECA
1+

Musicoterapia: la RS de la Cochrane (116) que estudió el efecto analgésico de la música en el dolor en general incluyó también estudios en pacientes con dolor oncológico. Encontró un efecto estadísticamente significativo en el alivio del dolor y en la necesidad de analgesia, pero de importancia clínica incierta.

Aromaterapia y masaje: la RS Cochrane (117) estudió ambas intervenciones en pacientes con cáncer. Concluyen que existe limitada evidencia sobre su eficacia en la ansiedad en los pacientes en CP, sin hallazgo de pruebas suficientes respecto a su efecto sobre el dolor.

Otros tratamientos: diferentes revisiones encontraron escasa evidencia sobre otros tratamientos como la relajación muscular o la hipnosis (89; 118).

Otra RS (119) reciente evaluó los efectos de la meditación y del masaje en pacientes en la FFV. Aunque en algunos ECA se señalan efectos positivos sobre el dolor y otras variables, como la ansiedad, los sesgos en la selección de los pacientes y en los diseños de los estudios dificultan la generalización de estos hallazgos.

La evaluación de todas estas terapias constituye un área de futura investigación también en el campo de los CP.

6.2.5. Dolor neuropático

No existen ECA realizados específicamente en pacientes en CP con dolor neuropático. Por ello se requiere extrapolar los hallazgos de estudios realizados en otras poblaciones (88), fundamentalmente en la neuropatía diabética y en la neuralgia postherpética.

RS de ECA
1+

Existe evidencia consistente sobre la eficacia de los antidepresivos tricíclicos. Amitriptilina es el más estudiado (113; 120). Los antiepilépticos (carbamazepina, gabapentina, pregabalina) (121; 122) también se han mostrado eficaces. Existe evidencia sobre la eficacia de los opioides (123; 124). Una RS específica sobre el dolor neuropático en la diabetes (125) mostró una moderada eficacia de los opioides en estos pacientes.

Capsaicina tópica, aplicada a concentraciones de 0,075% 4 veces/día, es moderadamente eficaz en el dolor neuropático, pero presenta problemas de tolerancia local (125; 126). Puede utilizarse asociada a otros tratamientos o en caso de fracaso de la terapia inicial.

Lidocaína tópica puede utilizarse, pero su eficacia es más controvertida (120), por lo que constituye una alternativa en caso de fracaso de las opciones anteriores.

Un ECA (127) comparó la combinación de morfina con gabapentina frente a cada uno de los monocomponentes en pacientes con neuropatía diabética o neuralgia postherpética. El alivio del dolor fue mayor con la asociación; los efectos adversos más frecuentes de la combinación fueron estreñimiento, sedación y boca seca.

ECA
1+

Ante la sospecha de un dolor de origen neuropático en un paciente en FFV, los antidepresivos tricíclicos son la primera opción. En caso de intolerancia pueden utilizarse los antiepilépticos. Cuando el paciente presenta un dolor asociado que requiere analgesia con opioides, éstos son la primera opción. Puede contemplarse la asociación de morfina con gabapentina.

6.2.6. Dolor irruptivo

El fármaco más utilizado es morfina por vía oral, aunque esta práctica no se ha evaluado mediante ECA. Hasta hace poco, la presentación utilizada en nuestro medio ha sido morfina en comprimidos, mientras que en otros países se ha utilizado en forma de solución oral. Esta última presentación ya está disponible en España. La dosis recomendada de morfina en el dolor irruptivo es 1/6 de la dosis total diaria de morfina.

ECA
1+

Recientemente se ha desarrollado una preparación de fentanilo específica para el dolor irruptivo (fentanilo oral transmucosa), que ha sido evaluada en una RS (128). Esta publicación incluye los estudios de búsqueda de dosis del fármaco y el único ECA comparativo frente a morfina oral. La RS no realiza metaanálisis, pero demuestra la eficacia del fentanilo oral transmucosa. El estudio que lo compara con la morfina oral (129) muestra un alivio más rápido del dolor con fentanilo, pero con los inconvenientes de la dificultad en el ajuste de las dosis y de su elevado coste.

RS de ECA
1+

6.2.7. Dolor óseo metastásico

El dolor es la causa más común de presentación de las metástasis óseas. Se estima que dos tercios de las metástasis radiológicas cursan con dolor. Las metástasis óseas son muy comunes en las neoplasias de próstata, mama y pulmón. Además del alivio del dolor, el tratamiento de las metástasis óseas tiene como objeto la prevención de complicaciones, como la hipercalcemia, las fracturas y las lesiones neurológicas (sobre todo la compresión medular maligna). La elección del tratamiento más adecuado exige su evaluación sobre todas las variables anteriores.

Los tratamientos disponibles para las metástasis óseas, además de la analgesia (según la escalera analgésica con énfasis en la utilización de AINE), son los bisfosfonatos, la radioterapia, la quimioterapia, los radioisótopos y las técnicas quirúrgicas. No existen comparaciones directas entre las diferentes opciones.

La quimioterapia depende del tumor original. Las pautas usadas habitualmente en los tumores de mama y próstata alivian el dolor asociado a las metástasis óseas. No es objeto de esta GPC profundizar en los tipos de quimioterapia o en las técnicas quirúrgicas.

Calcitonina no se ha mostrado eficaz en el dolor metastásico (130).

La eficacia de los bisfosfonatos en pacientes con metástasis óseas ha sido objeto de dos RS (131; 132). Existen también revisiones específicas en cáncer de próstata (133) y de mama (134). **RS de ECA 1+**

La RS de Wong (131) se centró exclusivamente en el alivio del dolor. Incluyó a 3.582 pacientes, algunos ECA en enfermos con cáncer de mama, próstata y mieloma múltiple y 10 ECA en población con diferentes tipos de cáncer, éstos últimos en estadio más avanzado de la enfermedad. El tratamiento consiguió un alivio del dolor y disminución del consumo de analgésicos.

La revisión de Ross (132) incluyó pamidronato por vía IV, ácido zoledrónico IV, etidronato oral y clodronato oral en cáncer de mama, mieloma múltiple, próstata y población mixta. Los bisfosfonatos redujeron las fracturas, [OR 0,65 (IC 95%: 0,55 a 0,78)], la necesidad de radioterapia y la hipercalcemia; pero no la compresión medular maligna (CMM) o la necesidad de cirugía ortopédica. Los bisfosfonatos por vía IV fueron más eficaces que los orales en aumentar el tiempo hasta el primer evento óseo. No se observaron diferencias entre pamidronato y ácido zoledrónico. **RS de ECA 1+**

En la revisión específica de Pavlakis sobre cáncer de mama, más reciente y con más estudios, los bisfosfonatos (pamidronato, ácido zoledrónico, ibandronato, clodronato) redujeron en un 17% el riesgo de cualquier evento óseo (nuevas metástasis, fracturas patológicas, necesidad de radioterapia, aparición o progresión del dolor). Pamidronato IV (90 mg cada 3-4 semanas) y ácido zoledrónico (4 mg cada 3-4 semanas) fueron los más eficaces. En un

ECA que comparó ácido zoledrónico con pamidronato (135), en los análisis de subgrupos efectuados a posteriori en mujeres con lesiones líticas y en las que recibían tratamiento hormonal, los resultados fueron más favorables para el ácido zoledrónico. No obstante, los autores de la revisión (134) concluyen que estos datos no permiten afirmar la superioridad de ácido zoledrónico frente a pamidronato.

La RS sobre cáncer de próstata incluyó 10 ECA (1.955 pacientes) con clodronato (siete ECA) pamidronato, etidronato y ácido zoledrónico. La tasa de respuesta al dolor fue del 27,9% con los bisfosfonatos frente al 21,1% del grupo control, [OR 1,54 (IC 95%: 0,97 a 2,44)]; y los eventos óseos disminuyeron con el tratamiento, [OR 0,79 (IC 95%: 0,62 a 1,00)].

La duración del tratamiento tiene que ser al menos de seis meses. Este hecho es determinante para la selección de pacientes. Los bisfosfonatos orales se asociaron a efectos secundarios gastrointestinales, mientras que el pamidronato y ácido zoledrónico produjeron más reacciones agudas.

La radioterapia paliativa ha sido objeto de varias RS (136; 137), actualizadas a través de una publicación reciente (138). En ellas se estudia tanto la eficacia de la radioterapia paliativa como el esquema terapéutico (simple frente a fraccionada). La revisión de McQuay mostró una tasa de respuesta completa al dolor del 25% con radioterapia, comparada con la teórica del 1% sin tratamiento (137).

RS de ECA
1+

La revisión de Chow (138) incluyó siete nuevos ECA. La tasa de respuesta, definida como el alivio de al menos el 50% del dolor, fue similar con la dosis única (58%) y con dosis múltiples (59%). La necesidad de retratamiento fue superior con radioterapia simple (20%), en comparación con la fraccionada (8%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasa de fracturas (3,2% con radioterapia simple frente a 2,8% con la fraccionada) ni en las de compresión medular maligna (2,8% frente a 1,9%). Los efectos secundarios no se describieron en todos los estudios. En dos estudios hubo más efectos secundarios en el grupo de la terapia fraccionada. La RS no permite identificar qué subgrupo de pacientes se beneficia más de la terapia fraccionada.

La utilización de radioisótopos ha sido evaluada en tres RS: la publicada en 1999 por McQuay (136) y las más recientes de Roqué (139) y Finlay (140); esta última se realizó en el contexto de la elaboración de una GPC canadiense.

RS de ECA
1+

La revisión de Roqué incluyó cuatro ECA (325 pacientes), la mayoría con cáncer de próstata. Tres de los ECA utilizaron estroncio-89 y uno lexidronam. El tratamiento mostró una tendencia a la mejoría del dolor sin modificaciones en nuevos eventos óseos (como fracturas o CMM). Los efectos secundarios más frecuentes fueron la trombocitopenia y sobre todo leucopenia [RR 4,56 (IC 95%: 1,22 a 17,08)].

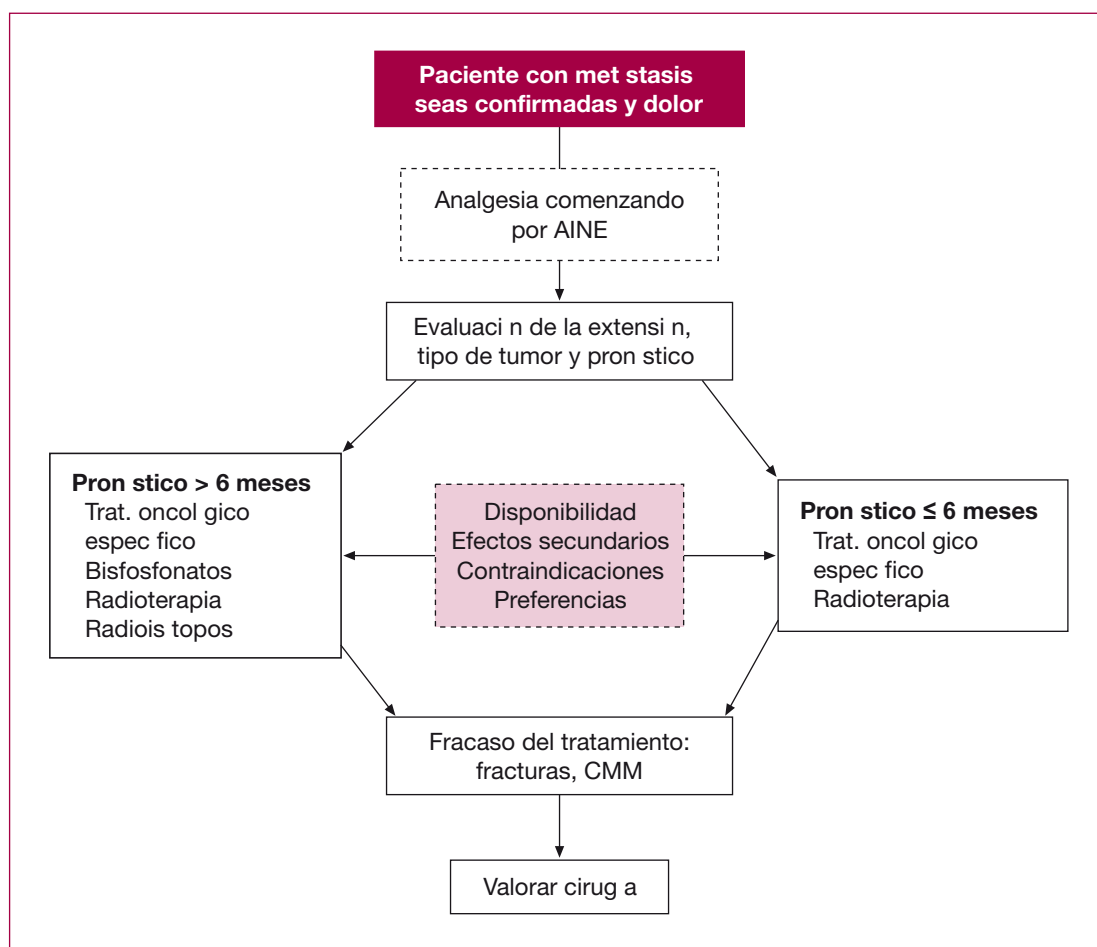
La RS canadiense utilizó unos criterios de selección más amplios e incluyó también ECA en fase II. La mayoría de los estudios se realizaron en pacientes con cáncer de próstata resistente al tratamiento hormonal (80%-90%),

cáncer de mama y de pulmón con múltiples metástasis óseas. La revisión no realizó metaanálisis. El estroncio-89 y el samario-153 se mostraron moderadamente eficaces.

En base a estos hallazgos, se concluye que es necesaria una mayor investigación antes de proponer el uso de radioisótopos como primera línea del tratamiento de las metástasis óseas.

En la figura 8 se resume el tratamiento de los pacientes con metástasis óseas dolorosas.

Figura 8. Tratamiento de los pacientes con metástasis óseas dolorosas



Resumen de evidencia

3	Con la escalera analgésica de la OMS se logra un control adecuado del dolor en un porcentaje que oscila entre el 45% y el 100 % de los pacientes oncológicos, aunque no ha sido evaluada con ECA (95; 96).
---	--

1+	No existen evidencias que apoyen o desaconsejen la asociación de opioides con AINE (92).
1+/3	Los fármacos adyuvantes son eficaces en el tratamiento del dolor en los pacientes en CP (89; 110).
1+	Fentanilo oral transmucosa es igual de efectivo que morfina oral para el dolor irruptivo (128) (129).
1+	Existe evidencia controvertida y escasa sobre la eficacia de las terapias alternativas en el tratamiento del dolor en CP (89; 115-118).
1+	Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) (113; 120), los antiepilépticos (carbamazepina, gabapentina, pregabalina) (121; 122) y los opioides (123-125) son eficaces en el alivio del dolor neuropático.
1+	Metadona, oxicodona o fentanilo no son más eficaces que morfina oral para el tratamiento del dolor en los pacientes en CP (93; 94; 102).
1+	Existe limitada evidencia de que el tratamiento combinado de fármacos con distintos mecanismos de acción pueda mejorar la respuesta al tratamiento, aumentando también los efectos adversos (127).
1++	Calcitonina no mejora el dolor ni la morbilidad asociada a las metástasis óseas (130).
1++	La radioterapia es eficaz en el alivio del dolor y la morbilidad asociada a las metástasis cerebrales (136-138).
1++	La radioterapia en dosis única es similar a la fraccionada en el alivio del dolor asociado a metástasis óseas, riesgo de fracturas y compresión medular, con un ligero aumento en la necesidad de retratamiento (138).
1++	Los bisfosfonatos son eficaces en el alivio del dolor y en la disminución de las complicaciones asociadas a las metástasis óseas (131;134). Estos hallazgos son más consistentes para el cáncer de mama (131) y, en menor medida, para el de próstata (133).
1++	Pamidronato IV y ácido zoledrónico IV son más eficaces que el resto de bisfosfonatos en el alivio de la morbilidad asociada a las metástasis óseas (131; 133).
1+	Los radioisótopos son moderadamente eficaces en el alivio del dolor asociado a las metástasis óseas (139).

Recomendaciones

D	En la atención al dolor en CP se recomienda realizar una evaluación integral del dolor, teniendo en cuenta su origen, etiología, intensidad y repercusión sobre el enfermo y su familia.
---	--

D	El equipo de profesionales que trata el dolor en CP debería instruir e involucrar al paciente y a su familia en el correcto uso de las medidas analgésicas propuestas.
C	En la valoración del dolor pueden utilizarse escalas validadas para la cuantificación del dolor. Se recomienda el uso de escalas visuales analógicas (EVA) o el Cuestionario Breve del Dolor (CBD).
D	Se recomienda utilizar la escalera analgésica de la OMS junto a fármacos adyuvantes, si fuera necesario, en el tratamiento farmacológico del dolor. Se deben utilizar los fármacos según la intensidad del dolor y la comorbilidad de cada paciente.
D	La administración de analgésicos debería ser pautada. Se debe monitorizar la respuesta al tratamiento y adecuar la dosis de forma individualizada.
A	Morfina oral es el tratamiento de elección en el tercer escalón de analgesia.
B	Los antidepresivos tricíclicos son los fármacos de elección en el dolor neuropático. En caso de intolerancia o contraindicación, pueden utilizarse anticonvulsivantes (gabapentina). Los opioides pueden utilizarse en el dolor neuropático, y son la primera opción a considerar en caso de dolor asociado de otra etiología que requiera un nivel de analgesia con dichos fármacos. Cuando la respuesta al tratamiento es insuficiente, se pueden asociar fármacos con distintos mecanismos de acción, monitorizando la respuesta y los efectos adversos.
B	Morfina es el fármaco de elección en el dolor irruptivo (1/6 de la dosis total diaria por dosis). El tratamiento alternativo es fentanilo oral transmucosa.
B	Las terapias alternativas no constituyen un tratamiento de primera línea para el dolor en pacientes en CP.
D	Los pacientes con metástasis óseas dolorosas deberían recibir analgesia conforme a la escalera de la OMS, comenzando por los AINE.
B	La radioterapia es el tratamiento de elección en las metástasis óseas dolorosas.
B	En los pacientes con metástasis óseas dolorosas y pronóstico superior a seis meses, dependiendo del tipo de tumor y de su extensión, se recomienda utilizar los bisfosfonatos (pamidronato y ácido zoledrónico).
B	Los radioisótopos no deberían utilizarse como primera línea del tratamiento de las metástasis óseas, aunque podrían ser útiles en casos seleccionados, como pacientes con cáncer de próstata con fracaso del tratamiento hormonal, o cáncer de mama o pulmón con contraindicación de radioterapia, quimioterapia y bisfosfonatos.

6.3. Astenia, anorexia-caquexia y deshidratación

Las preguntas que se van a responder son:

- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la astenia en la persona en FFV?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la anorexia-caquexia en la persona en FFV?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la deshidratación en la persona en FFV?

6.3.1. Astenia y anorexia-caquexia

Se entiende por *astenia* el estado que incluye cansancio ante mínimos esfuerzos, disminución de la capacidad funcional, sensación de debilidad definida como la sensación anticipada de incapacidad de iniciar cualquier actividad, disminución de la capacidad de concentración, alteración de la memoria y labilidad emocional (141).

La *anorexia*, definida como falta de apetito, y la pérdida de peso pueden acompañar a la astenia en estos pacientes.

La *caquexia* es el cuadro de desnutrición y pérdida de peso que puede asociarse a la astenia, sobre todo en la fase final del paciente en CP.

Hasta el 80% de los pacientes oncológicos con enfermedad avanzada puede presentar caquexia, debido a los cambios metabólicos que ocasionan tanto las sustancias secretadas por el tumor como la respuesta inmunológica al mismo (142).

Astenia

La astenia es el síntoma más frecuente en CP; puede presentarse hasta en el 90% de los casos (79). Son muchos los factores implicados y pueden aparecer en diferentes momentos en un mismo paciente (ver tabla 7).

La astenia puede tener un componente subjetivo individual muy importante. Es necesario que el equipo tenga en cuenta que cada paciente precisa adaptar sus actividades a su nueva situación. Una correcta comunicación, apoyo y consejo por parte del equipo puede reducir la carga que supone la disminución de la capacidad funcional para el paciente y sus cuidadores.

El segundo paso es la valoración y, en la medida de lo posible, el tratamiento de las causas de la astenia (tabla 7).

En muchos casos no se identifica ninguna causa tratable. Las terapias que pueden utilizarse pueden ser farmacológicas y no farmacológicas (143).

Opinión de
expertos
4

Tabla 7. Factores relacionados con la astenia en los pacientes en cuidados paliativos

- Dolor
- Anemia
- Infecciones
- Quimioterapia y radioterapia
- Depresión, insomnio y ansiedad
- Síndromes paraneoplásicos
- Caquexia
- Fármacos
- Trastornos metabólicos
- Morbilidad asociada: insuficiencia cardiaca, EPOC, etc.

De acuerdo con los resultados de una revisión que incluyó 15 estudios (cinco ECA), el ejercicio físico, sobre todo el aeróbico, mejoró la astenia (143). Se incluyeron programas domiciliarios y ambulatorios, pero fueron pocos los estudios realizados en pacientes con cáncer avanzado. El ejercicio requiere una cuidadosa selección de los pacientes y disponer de la infraestructura adecuada.

ECA
1+

Las intervenciones psicosociales también se han mostrado útiles en el tratamiento de la astenia.

La evidencia sobre la eficacia de la terapia farmacológica es escasa y constituye un área en la que se requiere más investigación. No existe ninguna revisión sistemática sobre los fármacos utilizados en la astenia. Eritropoyetina y darbepoetina se han utilizado en los pacientes con insuficiencia renal y en los oncológicos con anemia, sobre todo en la producida por quimioterapia. Una RS Cochrane (144) evaluó su eficacia en pacientes oncológicos, muchos de ellos en tratamiento con quimioterapia. Eritropoyetina y darbepoetina son eficaces en la disminución de las necesidades de transfusión y en la mejora de la calidad de vida, sin afectar a la supervivencia y con un aumento de eventos tromboembólicos.

ECA
1+

Los corticoides (prednisona 20-40 mg/día o dosis equivalente) han sido utilizados ampliamente, aunque son muy pocos los ECA realizados (145).

Anorexia y caquexia

La evaluación de la anorexia requiere un trabajo conjunto con el enfermo y su familia, del que la buena comunicación es un componente esencial. El equipo tiene que tener en cuenta el significado cultural y social de la falta de apetito y de las dificultades en la alimentación. En la RS de Shargge (146), basada sólo en artículos publicados en lengua inglesa, se examinó el significa-

do social y cultural de la pérdida de apetito y de las dificultades en la alimentación para pacientes y cuidadores. Estos últimos los consideran de mayor importancia y trascendencia que los propios pacientes.

La evidencia que evalúa las intervenciones se recoge en varias RS realizadas con enfoques diferentes (147-149).

Una RS Cochrane mostró que acetato de megestrol (AM), a dosis de 40-800 mg/día, es eficaz para aumentar el apetito y la ganancia de peso en pacientes con enfermedad avanzada y diagnóstico clínico de anorexia y caquexia. La RS incluyó 4.123 pacientes con cáncer, SIDA y otras enfermedades crónicas. La mediana de duración de los estudios fue de 12 semanas. El RR para el aumento del peso fue 2,79 (IC 95%: 1,56-5,00); para los pacientes con cáncer, RR 3,09 (IC 95%: 1,68-5,69) y una diferencia de peso de 3,56 kg (IC 95%: 1,27-5,85). No se observó efecto sobre la calidad de vida. Los efectos secundarios fueron los siguientes: impotencia, edema en miembros inferiores, trombosis venosa profunda e intolerancia gastrointestinal, aunque sólo en el caso de los edemas se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa.

RS de ECA
1++

En el subanálisis que comparó acetato de megestrol con corticoides no hubo diferencias entre ambas medidas en la mejoría del apetito o en el peso.

La RS de Yavuzsen se basa en 55 ECA (148) sobre la eficacia del tratamiento farmacológico en la anorexia, pérdida de peso y astenia. Sus resultados son consistentes con los de la revisión Cochrane con respecto al acetato de megestrol.

RS de ECA
1+

Los corticoides metilprednisolona (32-125 mg/día), prednisolona (10 mg/día) y dexametasona (3-8 mg/día) son también eficaces en la mejora del apetito y en el aumento de peso.

Respecto a otros fármacos, la evidencia es escasa y con resultados contradictorios para ciproheptadina, pentoxifilina y melatonina, por lo que no pueden realizarse recomendaciones sobre su uso. Respecto al sulfato de hidracina, la RS incluyó cinco ECA donde sólo en uno de ellos se mostró eficaz, por lo que se desaconseja su uso.

ECA
1 +

Los psicoestimulantes como metilfenidato o modafinilo requieren una mayor evaluación en esta indicación (145). En un ECA, tanto metilfenidato como placebo se asociaron a una mejora en la astenia, sin que se observaran diferencias significativas entre ambos tras una semana de tratamiento. En ambos grupos la intervención se acompañó de llamadas telefónicas diarias por parte de enfermería. Los autores concluyen que se requieren estudios de mayor duración y que se debería explorar el efecto de las llamadas telefónicas de enfermería como intervención terapéutica (150).

ECA
1+

Resumen de evidencia

1+	El ejercicio aeróbico adaptado mejora la astenia en los pacientes en CP (143).
1+	Los corticoides son eficaces en el tratamiento de la astenia y anorexia en pacientes en CP (147-149).
1++	Acetato de megestrol es más eficaz que placebo e igual que los corticoides en la mejora el apetito y en el peso (147-149).
1+	Los tratamientos farmacológicos con pentoxifilina, ciproheptadina o melatonina muestran resultados contradictorios en el tratamiento de la anorexia-caquexia (147-149).
1+	Hidracina no es eficaz en el tratamiento de la anorexia-caquexia (147-149).

Recomendaciones

D	La evaluación inicial por parte del equipo ante un paciente con astenia, anorexia-caquexia incluye la identificación y, si es posible, el tratamiento de las causas desencadenantes; el consejo sobre actividades diarias; reposo y sueño adaptados a cada situación, y una exploración de las expectativas y creencias sobre la alimentación de los pacientes y cuidadores.
A	En casos seleccionados en los que la anorexia sea un síntoma predominante se puede ensayar un tratamiento farmacológico, teniendo en cuenta los síntomas acompañantes, las interacciones farmacológicas y los posibles efectos secundarios de la medicación.
A	En caso de necesidad de tratamiento farmacológico, los corticoides, en primer lugar, y el acetato de megestrol, como segunda opción, son los fármacos de elección. No se recomienda el uso de hidracina. Se requieren más estudios con metilfenidato.

6.3.2. Deshidratación

La correcta hidratación del paciente en CP es una medida de soporte básica si tenemos en cuenta el desgaste que supone la evolución de la enfermedad y los tratamientos.

La necesidad de aporte de fluidos por vía parenteral puede plantearse en las fases muy avanzadas de la enfermedad y puede constituir una decisión difícil de tomar (151).

Las creencias y expectativas de los pacientes, cuidadores y profesionales sobre los beneficios del aporte de fluidos en esta fase tienen un peso determinante en la decisión. Para ello es necesario examinar los posibles beneficios y riesgos.

Existen dos RS (152; 153) que han evaluado la relación entre el aporte de fluidos y los síntomas de los pacientes en CP. La evidencia es escasa, dado que no existen ECA ni suficientes estudios prospectivos.

Existe una revisión narrativa reciente (154) que examina las diferentes formas de hidratación: intravenosa, subcutánea y rectal. La hipodermocclisis ha sido evaluada también en una RS publicada en 1997 (155) y actualizada en el año 2004 (156).

La revisión de Viola (152) estudió la relación entre la hidratación del paciente y el aporte de fluidos en la fase terminal en cualquier contexto de la atención sanitaria, la mayoría en oncología. La revisión se basó en seis estudios (532 pacientes) de mediana calidad con un pronóstico vital variable. La mejoría en algunos de los síntomas comúnmente atribuidos a la deshidratación (como la sed, la sequedad de boca o la confusión) con el aporte de líquidos no pudo demostrarse de forma consistente. Una de las razones es que estos síntomas tienen una etiología multifactorial en CP y la hidratación del paciente es sólo una de ellas.

RS de estudios observacionales
3

La confusión producida por los opioides se relaciona con situaciones de bajo aporte de fluidos. La posibilidad de aumentar las secreciones pulmonares, la insuficiencia cardíaca congestiva y la necesidad de sonda urinaria que puede suponer la sobrecarga de volumen deben tenerse en cuenta en esta situación (154).

Opiniones de expertos
4

La revisión de Burge (153) exploró los aspectos socioculturales y simbólicos del aporte de fluidos y el papel del cuidador en la hidratación y en la alimentación. Coincide con la revisión anterior, al mantener las mismas dudas sobre la relación entre síntomas y aporte de líquidos.

RS de estudios observacionales
3

Para tomar decisiones sobre la hidratación parenteral existe amplio consenso sobre la necesidad de una buena comunicación del equipo con la persona enferma y su familia, explicando la evidencia existente sobre sus ventajas e inconvenientes (154). Hay que tener en cuenta que en algunas situaciones esta medida puede suponer el ingreso hospitalario.

Al igual que en el tratamiento de la anorexia-caquexia, resulta obligada la exploración de las creencias sobre el significado de la hidratación para el paciente y su familia.

Otra cuestión que también puede influir en la decisión del uso de la vía parenteral es la elección del método más apropiado. En CP puede utilizarse la administración endovenosa de líquidos o la subcutánea (hipodermocclisis). En la tabla 8 se resumen las ventajas e inconvenientes de este método (154).

La evidencia sobre el uso de la hipodermocclisis está recogida en dos RS (155; 156), que incluyen ECA realizados con pacientes de edad avanzada, algunos en el contexto de los CP. La eficacia de la vía SC es comparable a la intravenosa. La hipodermocclisis requiere soluciones con electrolitos y salinas. Las soluciones sin electrolitos no pueden usarse por esta vía (155). Se puede

RS de ECA y series de casos
1+/3

administrar de forma continua durante 24 horas a un ritmo de 40-60 ml/hora, nocturna (80 ml/hora) o mediante infusión en bolos de 500 ml/hora 2 ó 3 veces/día.

Tabla 8. Ventajas e inconvenientes de la hipodermocclisis

Ventajas	Inconvenientes
<ul style="list-style-type: none"> • Bajo coste. • Menor necesidad de supervisión. • Se puede mantener 5-7 días. • Inserción menos dolorosa y uso más cómodo que la vía IV. • Posibilidad de uso domiciliario o en instituciones cerradas sin necesidad de ingreso hospitalario. • Ausencia de tromboflebitis y menor incidencia de efectos locales. • Ventajas en pacientes agitados, ya que se evita necesidad de nuevos abordajes venosos por autoretirada del catéter. 	<ul style="list-style-type: none"> • No es válida para la administración rápida. • El volumen máximo a administrar son 3 litros/día pero requiere dos accesos simultáneos (situación poco frecuente). • Edema y reacciones cutáneas locales (poco frecuentes). • Posible riesgo de hemorragia en pacientes con trastornos de la coagulación. • Falta de conocimiento y pericia de los profesionales sanitarios sobre la técnica.

Existe una tercera alternativa a la endovenosa e hipodermocclisis, la vía rectal. Ha sido descrita sólo en series de casos y permite la administración de líquidos de forma intermitente cada 4 horas; puede ser una alternativa en caso de imposibilidad de uso de cualquier otra vía (154).

Series de casos
3

Resumen de evidencia

3	Existe escasa evidencia que relacione el aporte de fluidos con el alivio de síntomas como boca seca, sed y estado confusional (152; 153).
1+	La hipodermocclisis es una alternativa válida a la administración de líquidos por vía endovenosa (154).

Recomendaciones

D	La vía oral es de elección para el aporte de líquidos; siempre que se pueda debe evitarse el uso de la vía parenteral.
D	La administración de líquidos por vía parenteral requiere una valoración individualizada, sopesando ventajas e inconvenientes. Esta valoración debería incluir las expectativas sobre la administración de fluidos del paciente y su familia.
B	Si se opta por la rehidratación parenteral, puede considerarse en primer lugar la vía subcutánea, siempre que se cuente con los medios necesarios y personal preparado.

D	En caso de imposibilidad de las vías SC y endovenosa, puede considerarse el uso de la vía rectal.
⊗	En caso de optar por la rehidratación parenteral fuera del ámbito hospitalario, la hipodermoclisis es la primera opción que debe considerarse.

6.4. Síntomas respiratorios

Las preguntas que se van a responder son:

- ¿Cuál es la eficacia de los opioides y de los tratamientos adyuvantes en el tratamiento de la disnea?
- ¿Cuál es la eficacia del oxígeno en el tratamiento de la disnea?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la tos en la persona en FFV?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la obstrucción de la vena cava superior?

6.4.1. Disnea

Según la American Thoracic Society, la *disnea* se define como una experiencia subjetiva de molestia para respirar que consiste en sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad. Para los pacientes, la disnea es tan difícil de sobrellevar como el dolor (157). Su prevalencia en CP es elevada; puede alcanzar el 85% en los pacientes con ICC y más del 90% entre los pacientes con EPOC (79).

Se deben tratar las causas reversibles de la disnea que tienen tratamiento específico, como la insuficiencia cardiaca, la exacerbación de la EPOC y el asma, el broncoespasmo, las arritmias cardiacas, la anemia, el derrame pleural o pericárdico, la infección bronquial, el embolismo pulmonar o el síndrome de la vena cava superior (158).

En muchas ocasiones, el uso de broncodilatadores mejora la disnea del paciente con obstrucción reversible de la vía aérea (159).

La radioterapia y la quimioterapia pueden ser útiles en la disnea producida por afectación neoplásica pulmonar primaria o metastásica. La evaluación de estas dos medidas en esta situación no es objeto de esta GPC.

Valoración de la disnea

En pacientes en CP se recomienda, en general, valorar la intensidad de los síntomas relatada por el paciente. Puede utilizarse una escala visual analógica para valorar la intensidad de la disnea o la efectividad de los tratamientos. La

Opinión de
expertos
4

correlación entre hipoxia y disnea es baja, y la corrección de la disnea es más compleja que la de la hipoxia. En general no se recomienda el uso rutinario de pruebas (radiografía de tórax, gases, pulsioximetría, etc.) (157).

Una revisión sistemática valoró la validez y fiabilidad de las escalas existentes para evaluar la disnea en CP, fundamentalmente en el contexto de la investigación (160). Numeric Rating Scale (NRS), la escala de Borg modificada, The Chronic Respiratory Questionnaire Dyspnoea Subscale (CRQ-D) y Cancer Dyspnoea Scale (CDS) parecen las más adecuadas, pero se requiere mayor investigación. Las escalas analógicas visuales han sido también evaluadas, aunque requieren mayor tamaño muestral para valorarlas.

RS de estudios observacionales 2+/3

Medidas generales

Las medidas generales son: mantener la habitación fresca, usar ventiladores, evitar irritantes —como el humo— o permanecer pocas personas en la habitación. En caso de ataque agudo de disnea es importante acompañar al enfermo (157).

Oxígeno

Una RS valoró la utilidad del oxígeno para aliviar la disnea en reposo en pacientes con enfermedad avanzada de cualquier causa (161), e incluyó cinco estudios con un total de 83 pacientes. La mayoría de los pacientes tenían hipoxia; se incluyeron estudios en cáncer de ovario, de pulmón, y en EPOC. La revisión concluye que hay evidencia débil de que el oxígeno puede mejorar la disnea en reposo en pacientes seleccionados, pero se desconoce qué pacientes son los que pueden beneficiarse. Un único estudio (N = 38) incluyó pacientes sin hipoxia, y tanto el oxígeno como el aire fueron eficaces, por lo que no hay evidencia concluyente que apoye el uso del oxígeno en pacientes sin hipoxia. La inclusión de pacientes con EPOC también puede influir en los resultados. Otro ensayo que incluyó 33 pacientes con cáncer sin hipoxia tampoco mostró diferencias entre oxígeno y aire en la reducción de disnea en esfuerzo (test al caminar seis minutos).

RS de ECA 1+

Otra revisión (162) realizada por un grupo de expertos en medicina paliativa analizó los estudios sobre la eficacia de oxígeno para tratar la disnea en pacientes con EPOC, cáncer avanzado e insuficiencia cardiaca.

RS de distintos tipos de estudio 1+/2+

- Pacientes con EPOC (la mayoría son ensayos pequeños con diseño cruzado): el oxígeno muestra resultados contradictorios en la disnea en reposo, y mejora de la disnea de esfuerzo en comparación con aire. La respuesta entre distintos pacientes es muy variable.
- Pacientes con cáncer (la mayoría son ensayos pequeños con diseño cruzado): algunos pacientes con cáncer avanzado pueden beneficiarse del oxígeno, pero no hay evidencia que permita predecir qué pacientes se van a beneficiar.
- Pacientes con insuficiencia cardiaca. Existe insuficiente evidencia para ofrecer recomendaciones.

Opioides

Un metaanálisis sobre la eficacia de los fármacos opioides en la disnea en enfermedades avanzadas (163) encontró que estos fármacos son efectivos por vía oral y parenteral, con una mejora de unos 8 mm (en una escala visual analógica de 100). Existe insuficiente evidencia acerca de su utilidad por vía nebulizada. La revisión incluyó 18 estudios, la mayoría cruzados; los resultados en el subgrupo de pacientes con EPOC no difirieron del resto. Los opioides estudiados fueron morfina, dihidrocodeína y diamorfina. Los efectos adversos descritos fueron los habituales (somnia, náuseas, vómitos, mareo y estreñimiento). No hay evidencia de que produzcan efectos perjudiciales sobre los gases arteriales o sobre la saturación de oxígeno. Un ensayo posterior (164) confirmó los beneficios de morfina en el tratamiento de la disnea en EPOC, cáncer y otras enfermedades respiratorias.

RS de ECA
1+

Fármacos adyuvantes: fenotiazinas, benzodiazepinas y corticoides sistémicos

Un reciente informe (165) encontró un total de siete ensayos controlados (seis aleatorizados y uno no aleatorizado) para estos fármacos en pacientes con cáncer. Encontró evidencia de efectividad para prometazina, y evidencia contradictoria para otras fenotiazinas en dos pequeños ensayos. La revisión concluye que prometazina puede utilizarse como fármaco de segunda línea cuando no pueden utilizarse opioides, o añadido a éstos.

RS de ECA
1+

Encontró cuatro ensayos con benzodiazepinas (alprazolam, diazepam, clorazepato y midazolam). En general, no se observó alivio de la disnea con estos fármacos. Un ECA comparó la eficacia de morfina, midazolam y la asociación de ambos en 101 pacientes con enfermedades en estadios muy avanzados (166). Una mayor proporción de pacientes presentó mejoría de la disnea en el grupo de la terapia combinada respecto a las monoterapias. No hubo diferencias en la intensidad de la disnea.

La disnea puede coexistir con síntomas como ansiedad o pánico en estos pacientes.

Tabla 9. Fármacos para la disnea en pacientes terminales (adaptado de Gallagher) (157)

Fármacos de primera línea	Fármacos adyuvantes
Pacientes en tratamiento con opioides: aumentar la dosis en un 25%-50%.	Prometazina : 25 mg/8-12 h o a demanda. Clorpromazina: 7,5-25 mg VO o SC cada 6-8 h, o a demanda.
Pacientes que no toman opioides: Morfina: 2,5-5 mg VO cada 4 h. Oxicodona: 2,5-5 mg VO cada 4 h.	Benzodiazepinas (si ansiedad o pánico asociado): lorazepam 0,5-1 mg cada 4-12 h, o a demanda, u otra BDZ.

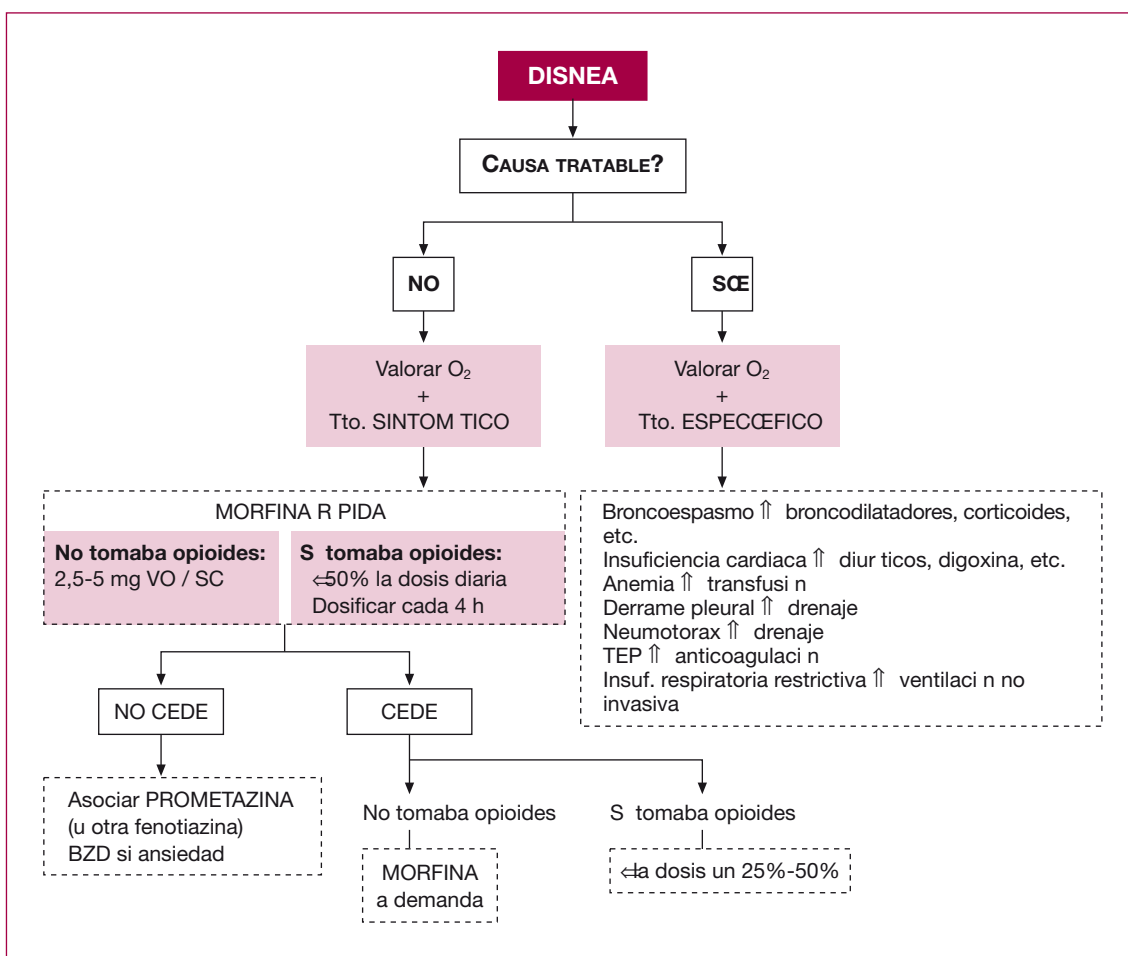
No se encontraron estudios con corticoides sistémicos.

Sin embargo, los corticoides son útiles en la disnea en determinadas situaciones: EPOC, asma, enfermos oncológicos con problemas obstructivos de la vía aérea de causa tumoral o en la linfangitis carcinomatosa (158). En la tabla 9 se presentan los fármacos utilizados en el tratamiento de la disnea.

Series de casos
3

En la figura 9 se resume el tratamiento de la disnea en el paciente en CP.

Figura 9. Algoritmo del tratamiento de la disnea en el paciente en CP



Ventilación no invasiva en pacientes con enfermedades neurológicas motoras

Una GPC (167) ha revisado la evidencia acerca de la ventilación no invasiva en pacientes con enfermedades neurológicas motoras tratados en su domicilio mediante dispositivos de presión positiva. Existe evidencia procedente de estudios observacionales y series de casos de que la ventilación no invasiva puede aliviar los síntomas, prolongar la supervivencia y mejorar la

Estudios observacionales y series de casos
2+/3

calidad de vida en pacientes con enfermedades neurológicas motoras en estadios avanzados (la mayoría de los estudios incluyen pacientes con capacidad pulmonar limitada y un pronóstico de vida corto). Sin embargo, no todos los pacientes la toleran ni la desean. La decisión de utilizar la ventilación no invasiva es muy compleja y debe discutirse con el enfermo y su familia. Debería realizarse por profesionales con entrenamiento adecuado.

Manejo de la disnea severa en las últimas horas de vida

Es importante que el médico esté presente. Se recomienda administrar opioides por vía parenteral (IV, SC o infusión continua); se pueden administrar además fenotiazinas. Pueden requerir sedación (157). La asociación de midazolam con morfina puede ser de utilidad (166).

Resumen de evidencia

2+	Existen distintas escalas para evaluar la disnea en CP, utilizadas fundamentalmente en el contexto de la investigación; se requieren más estudios para seleccionar la más adecuada (160).
1+	Hay evidencia de que el oxígeno puede mejorar la disnea en pacientes seleccionados con cáncer y EPOC, pero se desconoce qué pacientes son los que pueden beneficiarse más. La mayoría de los estudios incluyen pacientes con hipoxia (161; 162).
1+	Los opioides por vía oral o parenteral son fármacos eficaces en el tratamiento de la disnea en enfermedades avanzadas. Existe insuficiente evidencia por vía nebulizada (163; 164).
1+	En pacientes con cáncer, prometazina es eficaz para el alivio de la disnea. La evidencia para otras fenotiazinas es contradictoria o no existe. Las benzodiazepinas no son eficaces, salvo en la fase muy avanzada de la enfermedad (midazolam) como terapia añadida a la morfina (166). No se encontraron ECA para corticoides sistémicos (165).
2+/3	La ventilación no invasiva puede aliviar los síntomas, prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en pacientes con enfermedades neurológicas motoras en estadios avanzados. Sin embargo, no todos los pacientes la toleran ni la desean.
3	Los corticoides producen alivio de la disnea en pacientes con obstrucción tumoral de la vía aérea o linfangitis carcinomatosa, EPOC y asma (158).

Recomendaciones

D	Deben tratarse de forma específica las causas reversibles de la disnea, como la insuficiencia cardíaca, la exacerbación de asma o EPOC, las arritmias cardíacas, la anemia, el derrame pleural o pericárdico, la infección bronquial, el embolismo pulmonar o el síndrome de la vena cava superior.
---	---

D	Se recomienda valorar la intensidad de los síntomas relatada por el paciente.
B	En ausencia de evidencia adecuada que permita predecir qué pacientes pueden beneficiarse más del tratamiento con oxígeno para aliviar la disnea, se recomienda valorar la continuidad del tratamiento según la respuesta individual.
A	Los opioides por vía oral o parenteral son fármacos de primera elección en el tratamiento de la disnea.
B	Prometazina puede utilizarse como fármaco de segunda línea cuando no pueden utilizarse opioides, o añadido a éstos. No se recomienda el uso de benzodiazepinas para la disnea, salvo en situación de ansiedad o pánico, o en las fases muy avanzadas de la vida como terapia añadida a la morfina (midazolam).
D	Los corticoides están indicados en caso de disnea producida por asma, EPOC, obstrucción tumoral de la vía aérea o linfangitis carcinomatosa.

6.4.2. Tos

La tos está presente en el 4%-86% de los pacientes con cáncer de pulmón y en el 23%-37% en otros cánceres. En los pacientes con enfermedades crónicas pulmonares no malignas puede presentarse en el 59% de los casos (158).

Al igual que en la población general, la tos en CP puede ser productiva o no productiva. El tratamiento afecta a ésta última, ya que la tos productiva favorece la eliminación de secreciones bronquiales (168).

Los pacientes oncológicos pueden presentar tos debida a diferentes causas, relacionadas o no con su enfermedad principal (ver tabla 10).

Tabla 10. Causas de tos en el paciente con cáncer avanzado (modificado de 169; 170)

Relacionadas con el tumor	No relacionadas directamente con el tumor
<ul style="list-style-type: none"> • Masa tumoral • Derrame pleural • Derrame pericárdico • Atelectasias • Obstrucción de la vena cava superior • Infecciones • Fístulas en el esófago o en las vías respiratorias • Linfangitis carcinomatosa • Complicaciones de la radioterapia y quimioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> • Goteo postnasal • IECA y otros fármacos • Asma • EPOC • Bronquiectasia • Tromboembolismo pulmonar • Insuficiencia cardíaca • Reflujo gastroesofágico • Irritación timpánica

La primera medida en el abordaje de la tos en CP es el tratamiento, en la medida de lo posible, de sus causas.

En los casos de tos primaria producida por cáncer de pulmón, el tratamiento específico con quimioterapia y sobre todo con radioterapia (171) es una medida de probada eficacia (172).

En algunos casos de neoplasia de pulmón distintas de la de células pequeñas, la braquiterapia puede ser una opción a considerar si persiste la tos a pesar de la radioterapia paliativa (173).

En muchas ocasiones es necesario el tratamiento farmacológico. Existen múltiples series de casos que describen la tasa de respuesta al tratamiento con diversos antitusígenos, la mayoría pacientes con cáncer de pulmón (74; 172). Como en muchas otras áreas de los CP son muy pocos los ECA realizados.

Los antitusígenos pueden clasificarse, por su acción, en central (opioides y no opioides) o periférica (acción directa o indirecta) (169) (ver tabla 11).

Tabla 11. Clasificación de los antitusígenos según grupo y mecanismo de acción

Central	Periférica
Opioides	Directa
<ul style="list-style-type: none"> • Folcodina* • Dextrometorfano • Codeína • Dihidrocodeína • Morfina • Hidrocodona* 	<ul style="list-style-type: none"> • Levodropropizina • Benzonatato*
No opioides	Indirecta
<ul style="list-style-type: none"> • Clobutinol* • Cloperastina 	<ul style="list-style-type: none"> • Cromoglicato sódico • Antihistamínicos • Broncodilatadores

* No comercializado en España.

No todos los opioides han sido evaluados en el tratamiento de la tos en CP; es el caso de fentanilo, hidromorfona y oxycodona.

La elección del fármaco y de las vías de administración depende de la situación individual del paciente, de los efectos secundarios o interacciones, y de la experiencia de uso en CP. En caso de precisar un opioide puede optarse por dihidrocodeína (174). Morfina es el fármaco de elección en presencia de dolor o disnea asociados a la tos.

Series de casos
3

Como alternativa, puede utilizarse levodropropizina, que es igual de eficaz que la dihidrocodeína pero produce menos somnolencia (175).

ECA
1+

Cromoglicato sódico se ha mostrado eficaz en la tos en pacientes con cáncer de pulmón resistentes a tratamiento convencional (176).

ECA
1+

En caso de tos resistente a los diferentes antitusígenos, algunos autores recomiendan el uso de anestésicos nebulizados como bupivacaína o lidocaína (168). Opinión de expertos
4

En caso de precisar tratamiento para la tos debida a la EPOC puede utilizarse codeína, dihidrocodeína o dextrometorfano (177). Opinión de expertos
4

Resumen de evidencia

1+	Dihidrocodeína y levodropropizina se han mostrado igualmente eficaces en el alivio de la tos en pacientes oncológicos en CP. Levodropropizina produce menos somnolencia (175).
3	Los antitusígenos centrales opioides (folcodina, codeína, morfina, hidrocodona) y no opioides (clobutinol y cloperastina) mejoran la tos en pacientes oncológicos en CP (172; 174) (170).
1+	Cromoglicato disódico es eficaz en la tos de pacientes con cáncer de pulmón en los que ha fracasado el tratamiento convencional (176).

Recomendaciones

D	Los pacientes con tos en CP precisan una evaluación individualizada para diagnosticar y, en la medida de lo posible, tratar las causas específicas de la tos. En el caso del cáncer pulmonar debería valorarse la quimioterapia paliativa.
D	Para la elección de fármacos, se recomienda valorar otros síntomas acompañantes (dolor, disnea), el uso previo de opioides y posibles interacciones farmacológicas y la vía de administración.
B	Como fármacos iniciales pueden utilizarse dihidrocodeína, codeína, levodropropizina y cloperastina.
C	En pacientes con cáncer de pulmón en los que la tos no responde a los tratamientos habituales, puede utilizarse cromoglicato disódico.
D	En caso de precisar tratamiento para la tos debida a la EPOC puede utilizarse codeína, dihidrocodeína o dextrometorfano.

6.4.3. Obstrucción de la vena cava superior

El *síndrome de obstrucción de la vena cava superior* (OVCS) se presenta por un compromiso de espacio a nivel del mediastino debido a invasión tumoral primaria o metastásica. Habitualmente, la obstrucción se debe a adenopatías mediastínicas o a un tumor de origen bronquial (principal

derecho y lóbulo superior), ya que el cáncer de pulmón es la causa más frecuente de OVCS.

Entre el 2% y 4% de pacientes con carcinoma broncogénico presentarán un OVCS a lo largo de su evolución. El riesgo asciende hasta el 20% en el carcinoma de células pequeñas, debido a su origen central bronquial (178).

La OVCS puede aparecer también entre el 2% y 4% de los linfomas, que constituyen su segunda causa.

La obstrucción de la vena puede ser extrínseca, intraluminal, por fibrosis o trombosis (158). La clínica depende del ritmo de la obstrucción y refleja el efecto del aumento de la presión venosa. Habitualmente se inicia con edema facial, tos, ortopnea, cefalea y mareo. En situaciones más avanzadas aparece un cuadro florido de edema grave en cara y brazo derecho, cianosis, ingurgitación venosa en vasos del cuello e incluso edema cerebral.

Los tratamientos utilizados hasta ahora han sido la radioterapia (sobre todo para el carcinoma de células no pequeñas), la quimioterapia (carcinoma de células pequeñas), los corticoides y la colocación de stents. Estos últimos presentan la ventaja teórica de la rapidez en el alivio de los síntomas (178).

Series de casos
3

Una revisión Cochrane (179) evaluó la evidencia acerca de los tratamientos en pacientes con cáncer de pulmón y OVCS. La revisión no encontró estudios sobre el uso de corticoides, aunque existe un amplio consenso sobre su utilización en esta situación (dexametasona a dosis diaria de 16 mg) (158).

RS de ECA
1+
Opinión de expertos
4

En dos ECA se comparó la quimioterapia con la radioterapia, y en 44 estudios observacionales se valoraron los tratamientos individuales (quimioterapia, radioterapia y stents).

En la tabla 12 se muestra el porcentaje de mejoría en base a la RS Cochrane (179) y a otra publicación reciente sobre los stents (180).

RS de estudios observacionales
3

Tabla 12. Porcentaje medio de respuesta al tratamiento paliativo en estudios observacionales

Tratamiento		Mejoría %	Recidiva %
Radioterapia o quimioterapia	Carcinoma de células pequeñas	77	17
	Resto de cánceres pulmonares	60	19
Stent (todo tipo de tumores, incluidos los de pulmón)		80-95	13

La colocación de stents se acompaña de una mortalidad promedio del 3,3%.

Existe un debate no resuelto sobre si la colocación de stent debe ser un tratamiento inicial en la OVCS. Son necesarios estudios comparativos entre

la radioterapia y los stents con una selección apropiada de pacientes. Estos estudios son complicados de realizar (181), por lo que la situación individual del paciente y la disponibilidad técnica en el ámbito local son determinantes para decidir el tratamiento.

Resumen de evidencia

3	La quimioterapia, la radioterapia, la combinación de ambas y la colocación de stents mejoran el OVCS en estudios observacionales. No existen estudios comparativos entre las diferentes alternativas (179; 180).
3	La colocación de stents consigue un alivio más rápido de la OVCS (179; 180).
4	Existe consenso sobre la indicación de los corticoides en la OVCS (158).

Recomendaciones

D	Los pacientes con OVCS pueden ser tratados con corticoides, radioterapia, quimioterapia o implantación de stents, en función de su estado general, el tipo histológico de tumor y su extensión, y la disponibilidad de las técnicas.
---	--

6.5. Síntomas psicológicos y psiquiátricos

Las preguntas que se van a responder son:

- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado del delirium en la persona en FFV?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado del insomnio en la persona en FFV?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la ansiedad en la persona en FFV?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la depresión en la persona en FFV?

6.5.1. Delirium

El *delirium* se define como un estado confusional agudo que resulta de una disfunción cerebral difusa. Clínicamente se caracteriza por la alteración simultánea de la atención, la percepción, el pensamiento, la memoria, la conducta psicomotora, la emoción y el ritmo sueño-vigilia (182). En la tabla 13 se presentan los criterios diagnósticos DSM-IV para el delirium (183).

El delirium es un problema frecuente en los pacientes en la FFV; lo padece entre el 28% y el 83% de estos pacientes; varía según la población estu-

diada y los criterios diagnósticos utilizados, y es más frecuente en los pacientes con cáncer (79). Puede estar presente hasta en el 90% de los pacientes en los últimos días de vida (184) y su aparición se asocia a un peor pronóstico (34).

Tabla 13. Criterios DSM-IV para el diagnóstico de delirium

- A) Alteración de la conciencia con disminución de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
- B) Cambio en las funciones cognitivas (memoria, orientación, lenguaje) o alteración perceptiva que no se explica por la existencia de demencia previa o en desarrollo.
- C) Presentación en un periodo de tiempo (horas o días) y tendencia a fluctuar a lo largo del día.

Se debe sospechar un delirium ante cualquier cambio agudo en la conducta, el estado cognitivo o el estado de alerta del paciente, sobre todo cuando exista demencia, cirugía reciente, discapacidad auditiva o visual, consumo de alcohol, posibilidad de alteración del sodio, utilización de determinados fármacos, etc.

La intensidad del cuadro es muy variable, por lo que algunas formas leves, que se manifiestan como intranquilidad o dificultad para conciliar el sueño, por ejemplo, pueden pasar desapercibidas, ya que los síntomas se atribuyen a cualquier otra circunstancia del paciente. En el otro extremo están los casos graves con agitación intensa, que constituyen una urgencia médica (185).

Opinión de
expertos
4

Un delirio hipoactivo presenta problemas de diagnóstico, ya que puede confundirse con un cuadro depresivo. La valoración del estado cognitivo puede ayudar al diagnóstico diferencial entre delirium y depresión, ya que en la depresión el deterioro cognitivo es menos frecuente (185).

Existen instrumentos que pueden ayudar al diagnóstico. Confusion Assessment Method (CAM), especialmente en su forma reducida de cuatro criterios, es un instrumento validado y simple de detección del delirium (ver tabla 14). Evalúa el inicio agudo, el curso fluctuante, la falta de atención y el pensamiento desorganizado o nivel alterado de conciencia (186; 187).

En las unidades de cuidados intensivos o en pacientes incapaces de comunicarse verbalmente se recomienda el CAM-ICU (188).

Es importante identificar los factores causantes o precipitantes del delirium, ya que determinan la necesidad de utilizar alguna prueba complementaria y el correcto tratamiento. A menudo, la etiología es multifactorial. Los fármacos son la causa aislada más frecuente de delirium en CP (efectos adversos a dosis normales, intoxicación o abstinencia); esta circunstancia es especialmente importante en los pacientes en tratamiento con opioides (186).

La monitorización de los síntomas, aspecto esencial de los CP, puede prevenir la aparición de delirium, ya que el inadecuado control de algunos síntomas, como el dolor, puede desencadenar el cuadro.

Tabla 14. Confusion Assessment Method

<p>Punto 1. Inicio agudo y curso fluctuante</p> <p>Esta característica se suele obtener de un observador (familiar o personal de enfermería) y se demuestra por respuestas positivas a las siguientes preguntas: ¿Hay evidencia de un cambio agudo en el estado mental previo del paciente? ¿La conducta anormal oscila durante el día, es decir, va y viene? ¿Empeora y mejora?</p>
<p>Punto 2. Falta de atención</p> <p>Esta característica se demuestra por una respuesta positiva a la siguiente pregunta: ¿Ha tenido el paciente dificultad para mantener la atención; por ejemplo, se distrae fácilmente o tiene dificultad para seguir la conversación?</p>
<p>Punto 3. Pensamiento desorganizado</p> <p>Esta característica se demuestra por una respuesta positiva a la siguiente pregunta: ¿El pensamiento del paciente ha sido desorganizado o incoherente, como una conversación irrelevante, confusa o con un flujo ilógico de ideas, o con cambios impredecibles de un tema a otro?</p>
<p>Punto 4. Nivel de conciencia alterado</p> <p>Esta característica se demuestra por cualquier respuesta distinta de «alerta» a la siguiente pregunta: En conjunto, ¿cómo puntuarías el nivel de conciencia de este paciente: alerta (normal), vigilante (hiperalerta), letárgico (medio dormido, despierta fácilmente), estupor (difícil de despertar) o coma (incapaz de despertar)?</p>

En la tabla 15 se resumen las principales causas de delirium en CP en cáncer avanzado.

Tabla 15. Causas de delirium en el cáncer avanzado

Categoría causal		Causa
Enfermedades del sistema nervioso central		Neoplasias primarias y metastásicas del cerebro; enfermedad metastásica leptomenígea; postictus.
Tratamientos	<i>Oncológicos</i>	Quimioterapia, radioterapia.
	<i>Fármacos psicoactivos</i>	Opioides, benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos (oxibutinina, tolterodina), ISRS, neurolépticos, antihistamínicos, ortopramidas, anticonvulsivantes (primidona, fenobarbital, fenitofina), antiparkinsonianos.
	<i>Otros</i>	Corticoides, antihistamínicos anti-H2, ciprofloxacino.
Enfermedad sistémica	<i>Insuficiencia</i>	Cardiaca, respiratoria, hepática, renal.
	<i>Infección</i>	De cualquier localización, pero especialmente pulmonar y urinaria.
	<i>Hematológica</i>	Anemia, coagulación intravascular diseminada.
	<i>Metabólica</i>	Deshidratación, hipercalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hipoglucemia.
Psicosociales		Alteración de la vista u oído, dolor, ambiente extraño.
Evacuación		Retención urinaria o fecal.

Se estima que hasta en un 18% de los casos pueden encontrarse causas metabólicas. El equipo, dependiendo de la situación del paciente y su familia, puede determinar la necesidad de solicitar una analítica (hemograma, glucosa, creatinina, iones, calcio, fósforo, magnesio y analítica de orina) u otras pruebas, como TAC y ECG (188).

El tratamiento del delirium incluye la aplicación simultánea de medidas etiológicas, medidas generales y tratamiento sintomático.

La base de su tratamiento es la corrección, si es posible, de las causas precipitantes señaladas previamente (tabla 15).

Es especialmente importante la valoración del uso de determinados fármacos que pueden precipitar o agravar el delirium. Si no es posible su retirada, se puede valorar la reducción de la dosis o la rotación de opioides en el caso que sean la causa del cuadro.

El trabajo conjunto con el entorno familiar y cuidadores del paciente tiene que proporcionar una información y pautas de comportamiento adecuadas y favorecer un ambiente que contribuya a mejorar el cuadro y disminuir su impacto.

Si con las medidas generales no revierten los síntomas, está indicado el tratamiento farmacológico.

La investigación sobre el tratamiento farmacológico plantea problemas éticos en estos pacientes, ya que los ECA frente a placebo no son aceptables (184). Esta puede ser una de las razones de la falta de estudios aleatorizados sobre la evaluación de cualquier tratamiento del delirium en CP. La mayoría de las recomendaciones de este capítulo se extrapolan desde las evaluaciones del delirium fuera del contexto de los CP.

**RS de ECA
1+**

Sin embargo los neurolépticos (sobre todo el haloperidol), las benzodiazepinas (midazolam u otras como lorazepam, clonazepam o diazepam) (189) o la hidratación artificial se han utilizado ampliamente en estos pacientes. Es necesario tener en cuenta que las benzodiazepinas, a su vez, pueden desencadenar el delirium (tabla 15).

**Series de
casos
3**

Existe una RS Cochrane específica sobre el delirium en CP (190), pero se basa en un solo ECA en pacientes con SIDA. Haloperidol por vía oral o IM se ha mostrado eficaz con una buena tolerancia.

**RS de ECA
1+**

La hipodermoclisis puede ser útil en el caso de que la deshidratación precipite el delirium producido por los opioides (151). Al margen de esta indicación hay poca evidencia sobre su eficacia en el tratamiento del delirium en general (184).

**Series de
casos
3**

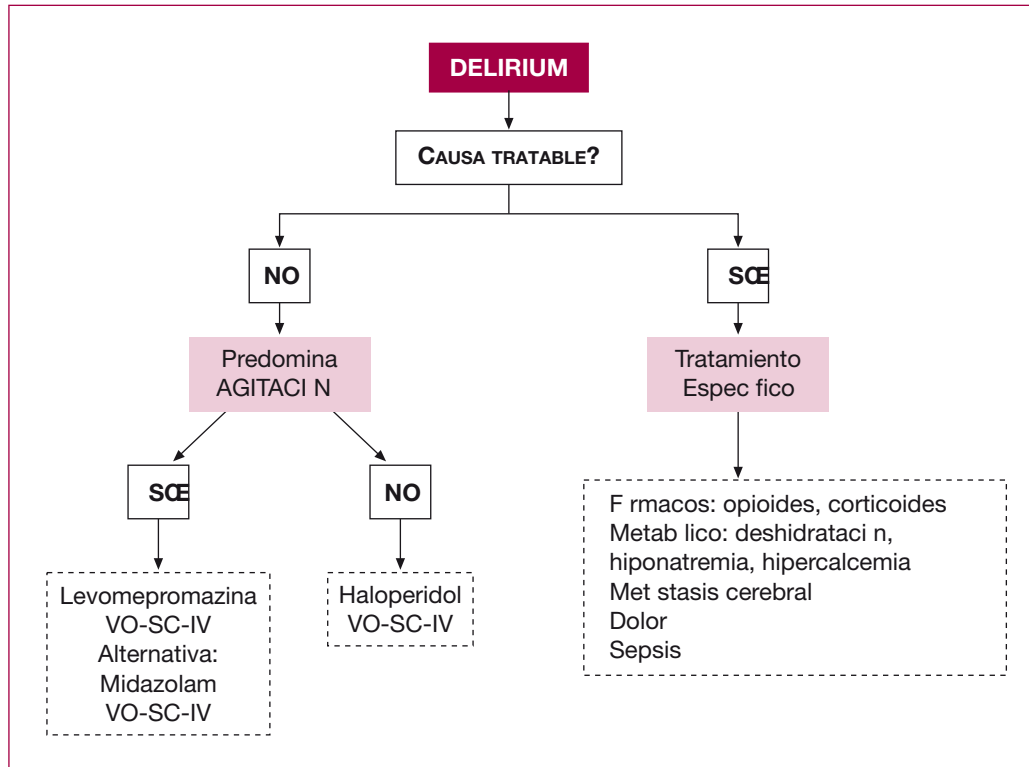
Algunos autores proponen la asociación de lorazepam con haloperidol en los casos de delirium con ansiedad o agitación, lo que podría contribuir a disminuir el riesgo de efectos extrapiramidales del haloperidol (191).

**Opinión de
expertos
4**

En los casos de delirium con agitación intensa se recomienda el uso de levomepromazina y, alternativamente, midazolam (191). Es precisa una valoración clínica y una atención cuidadosa de las repercusiones de la agitación en el paciente y su familia para evitar una sedación prematura (185).

En la figura 10 se resume el tratamiento del delirium en el paciente en CP.

Figura 10. Algoritmo de tratamiento del delirium en el paciente en CP



Resumen de evidencia

1+	Haloperidol es eficaz en el control del delirium en los pacientes en FFV, con una buena tolerancia (190).
4	Lorazepam puede ser útil como terapia añadida a haloperidol en el caso de delirium con ansiedad o agitación. Levomepromazina puede utilizarse en el delirium con agitación intensa (191).
1+/-	Hay insuficiente evidencia acerca de la hipodermocclisis en el delirium; puede ser útil en el caso de que sea un efecto secundario de los opioides (151).

Recomendaciones

D	La atención inicial al paciente con delirium debería incluir la identificación y tratamiento de las causas desencadenantes, con especial atención al consumo de determinados fármacos (opioides); la información adecuada a los familiares y cuidadores y la valoración de la necesidad del tratamiento sintomático farmacológico.
B	Haloperidol es el fármaco de elección para el tratamiento del delirium.
D	Se puede añadir lorazepam o haloperidol en caso de delirium con ansiedad o agitación.
D	En el delirium con agitación intensa no controlada se puede utilizar levomepromazina o, alternativamente, midazolam.
D	La hipodermoclisis puede utilizarse en caso de sospecha del delirium producido por opiodes en pacientes deshidratados.
D	Se recomienda reservar la utilización de antipsicóticos atípicos para casos seleccionados en los que haloperidol está contraindicado o no se tolera. En situaciones como las demencias con cuerpos de Lewy o en enfermos de parkinson, en las que no se recomienda el uso de haloperidol o risperidona, puede ser necesario recurrir a otros antipsicóticos, como olanzapina, clozapina o quetiapina.

6.5.2. Insomnio

El *insomnio* es un trastorno heterogéneo que incluye la dificultad en la conciliación del sueño (*insomnio inicial*), en el mantenimiento (*insomnio intermedio*), el despertar demasiado temprano (*insomnio tardío*), y el sueño no reparador. En la tabla 16 se exponen los criterios diagnósticos del insomnio (192). La repercusión del insomnio del enfermo en los familiares y cuidadores es importante.

Tabla 16. Criterios diagnósticos del insomnio

A) Dificultad para dormir caracterizada por cualquiera de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">a) Dificultad en la conciliación (30 minutos o más).b) Dificultad en el mantenimiento (más de 30 minutos despierto de noche) que afecta a la eficiencia del sueño (proporción de tiempo total de sueño/tiempo total en cama menor del 85%).
B) La alteración del sueño se produce al menos tres noches por semana.
C) La alteración del sueño ocasiona una alteración significativa del funcionamiento diurno (astenia) o un malestar notable.

El sueño está alterado en el 50% o más de los pacientes que sufren un cáncer avanzado (193) y puede llegar hasta el 70%, dependiendo de la enfermedad de base y el ámbito de atención (79).

El insomnio puede aparecer como reflejo de las complejas reacciones psicológicas que tienen lugar en personas que se encuentran en la FFV, por un control deficiente de los síntomas, o como consecuencia de los tratamientos. En la tabla 17 se resumen los factores implicados en la aparición del insomnio en CP.

Tabla 17. Factores implicados en el insomnio en CP (modificado de 192)

<p>Predisponentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento del nivel de excitación • Mujer • Edad • Antecedentes familiares de insomnio • Antecedentes personales de insomnio • Enfermedad psiquiátrica concomitante (ansiedad, depresión, etc.)
<p>Desencadenantes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Impacto psicológico de la enfermedad • Cirugía mutilante (con afectación estética o funcional) • Ingreso hospitalario • Radioterapia • Transplante de médula ósea • Quimioterapia (náuseas y vómitos) • Uso de fármacos (como corticoides) • Síntomas menopáusicos (sofocos) • Dolor • Delirium • Otros síntomas (reflujo, disnea, prurito, etc.)
<p>Mantenedores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conductas maladaptativas ante el insomnio <ul style="list-style-type: none"> – Permanencia demasiado larga en la cama – Horario sueño-vigilia irregular – Siestas – Actividades en la cama que interfieren con el sueño • Creencias y actitudes erróneas ante el insomnio <ul style="list-style-type: none"> – Expectativas poco realistas acerca de las necesidades de sueño – Valoración errónea de las dificultades para dormir – Atribución errónea de alteraciones diurnas – Ideas erróneas acerca de las causas del insomnio

El problema fundamental en la detección del insomnio radica en no preguntar al paciente y, cuando se queja, pasarlo por alto por ignorancia o nihilismo terapéutico del profesional.

Cuando el paciente refiere dificultad para mantener el sueño se deben buscar los factores precipitantes de los despertares. Entre los aspectos etiológicos se debe preguntar por 1) molestias físicas que le dificulten el sueño; 2) fármacos; 3) factores psicológicos: preocupaciones, ansiedad, depresión, expectativas acerca del sueño y creencias sobre cómo le puede

afectar al día siguiente; y 4) hábitos del sueño (siestas, permanencia en la cama, etc.).

El tratamiento del insomnio es multifactorial, debido a las numerosas causas que contribuyen a su aparición. Se debe comenzar por tratar de corregir los factores etiológicos. Sin embargo, muchas veces no se encuentran o no se pueden corregir. En este caso puede ser necesario recurrir a una higiene del sueño, a tratamientos no farmacológicos y al tratamiento farmacológico (2).

Las recomendaciones para la higiene del sueño para personas que reciben CP son (2):

- Mantener en lo posible un horario regular, sobre todo el despertar de la mañana.
- Evitar tiempos innecesarios en la cama durante el día.
- Dormir la siesta sólo cuando sea necesaria, evitando la última hora de la tarde si es posible.
- Llevar un horario con actividades durante el día.
- Minimizar las interrupciones del sueño durante la noche: ruidos, medicación, etc.
- Evitar permanecer despierto durante la noche por periodos prolongados en situaciones de tensión.
- Eliminar estímulos desagradables, tanto a la vista como al tacto, al oído o al olfato.
- Identificar antes de acostarse problemas o asuntos que le han preocupado durante el día, tratando de abordarlos con un enfoque activo de resolución.
- Evitar medicaciones estimulantes u otras sustancias (cafeína, nicotina) sobre todo en las horas previas a acostarse.
- Mantener un adecuado alivio del dolor durante la noche, preferentemente con analgésicos de vida media larga.
- Usar la medicación adecuada tras la evaluación del insomnio.

Aunque existen muchos ensayos sobre la eficacia de los tratamientos (psicológicos y farmacológicos) en la población general, la investigación en pacientes en CP es escasa, sobre todo en el caso de medidas no farmacológicas. Es preciso recurrir a estudios no experimentales o a la opinión de expertos, y extrapolar datos de otras poblaciones para elaborar recomendaciones sobre el tratamiento del insomnio.

Varias terapias cognitivo-conductuales se consideran el tratamiento de referencia del insomnio. Su eficacia, demostrada en varios metaanálisis en población general (194; 195), es comparable a la de los hipnóticos, sobre el tiempo de conciliación, calidad del sueño y duración de los despertares; y moderada sobre el tiempo total de sueño y número de despertares. Los tratamientos más eficaces son el control de estímulos, la restricción del sueño y

el tratamiento multifactorial (estrategias múltiples). La educación en higiene del sueño tiene beneficios modestos. Otros tratamientos de eficacia demostrada son la relajación —aunque a veces tiene un efecto paradójico— y el tratamiento cognitivo, aunque éste ha sido estudiado siempre en el contexto de una estrategia multifactorial.

Los estudios acerca de la eficacia de estos tratamientos siempre han excluido pacientes con otras enfermedades, por lo que se desconoce si sus resultados se pueden generalizar al área de los CP.

Respecto al tratamiento farmacológico, las benzodiazepinas son los fármacos más utilizados. Una revisión sistemática no encontró ningún ensayo aleatorizado con estos fármacos en CP (196).

En población general han demostrado eficacia a corto plazo. Los efectos secundarios más frecuentes son inestabilidad con riesgo de caídas, somnolencia, sedación, alteraciones cognitivas y psicomotoras, especialmente con los fármacos de acción prolongada. Otros riesgos son la tolerancia y dependencia, mayores con los de vida media corta.

Algunos antidepresivos sedantes (amitriptilina, trazodona, mirtazapina) también pueden utilizarse como hipnóticos, especialmente en pacientes con síntomas depresivos, aunque los efectos secundarios sedantes y anticolinérgicos también limitan su uso (ver anexo 5).

En cualquier caso, el tratamiento debe individualizarse en función del paciente (pronóstico de vida, riesgo de acumulación o interacción farmacológica, etc.).

Opinión de expertos
4

Resumen de evidencia

1+	No se han encontrado ECA sobre el insomnio en pacientes en CP (196).
----	--

Recomendaciones

D	La valoración de un paciente con insomnio debería realizarse mediante una entrevista semiestructurada dirigida a evaluar los factores relacionados con el insomnio: factores que predisponen, higiene del sueño, control de síntomas, efectos secundarios de la medicación y expectativas del paciente respecto al sueño.
D	Siempre que sea posible se deben intentar corregir los factores que predisponen al insomnio o lo desencadenan.
D	Se recomienda el abordaje inicial mediante una estrategia cognitivo-conductual en todos los pacientes con insomnio.

D	Se recomienda prescribir una benzodiazepina o un agonista de receptores benzodiazepínicos a los pacientes que no respondan bien al tratamiento no farmacológico o que no puedan esperar a la aplicación del mismo.
D	En los casos de depresión asociada o ante la falta de respuesta a las benzodiazepinas pueden utilizarse los antidepresivos con acción sedante para el tratamiento del insomnio.

6.5.3. Ansiedad

Los pacientes con enfermedad avanzada se ven obligados a afrontar varias agresiones psicológicas en poco tiempo: la mala noticia del diagnóstico de una enfermedad grave; la posibilidad de la muerte a corto plazo; la incertidumbre de cómo se desarrollará este proceso, los síntomas de la propia enfermedad, como dolor, disnea, insomnio, etc.; los efectos secundarios de los tratamientos, como alopecia, mutilaciones, etc. Aproximadamente la mitad de los pacientes consigue afrontar estas situaciones sin que sus reacciones psicológicas lleguen a cumplir criterios de enfermedad mental. Sin embargo, la otra mitad desarrolla síntomas constitutivos de un trastorno mental (189).

La ansiedad es un estado de malestar caracterizado por la presencia de una serie de síntomas somáticos, conductuales, cognitivos y emocionales:

- Síntomas somáticos: tensión muscular, temblor, disnea, palpitaciones, inestabilidad, sudoración anormal, diarrea, polaquiuria, etc.
- Síntomas conductuales: irritabilidad, inquietud, etc.
- Síntomas cognitivos: pensamientos negativos, miedo o preocupación por el futuro.

La ansiedad puede manifestarse como un estado normal cuando es proporcional en intensidad y duración a la causa que la generó; incluso es un estado adaptativo, que permite ponerse en alerta y responder adecuadamente en circunstancias difíciles. Los trastornos de ansiedad se caracterizan por una intensidad o duración excesiva, hasta el punto de alterar significativamente la vida de la persona.

Los criterios diagnósticos de la ansiedad en base al DSM-IV se recogen en la tabla 18 (183).

La ansiedad es frecuente en los pacientes en la FFV. Pueden presentarla entre el 13% y 79% de los mismos según el tipo de enfermedad de base y el momento de la evolución.

Son factores de riesgo para desarrollar un trastorno de ansiedad durante el tratamiento paliativo los siguientes: haber sufrido previamente un trastorno de ansiedad, la presencia de ansiedad en el momento del diagnóstico del cáncer, el dolor intenso, la limitación funcional, la edad (más riesgo en jóve-

nes), una red social de apoyo pobre y el empeoramiento de la enfermedad. En el paciente en FFV, la ansiedad no suele deberse tanto al miedo a la muerte como a otros factores ya mencionados, como el dolor no controlado, el aislamiento y la dependencia (197).

Tabla 18. Criterios DSM-IV para el diagnóstico del trastorno de ansiedad

A) Ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva).
B) Al individuo le resulta difícil controlar este estado de constante preocupación.
C) La ansiedad y preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (algunos de los cuales han persistido más de seis meses).
Nota: En los niños sólo se requiere uno de estos síntomas:
1. inquietud o impaciencia
2. fatigabilidad fácil
3. dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco
4. irritabilidad
5. tensión muscular
6. alteraciones del sueño (dificultad para conciliar o mantener el sueño, o sensación de sueño no reparador al despertarse)
D) La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
E) Estas alteraciones no aparecen en el transcurso de un trastorno del estado de ánimo, un trastorno psicótico o un trastorno generalizado del desarrollo.

El tratamiento de la ansiedad en el paciente en FFV depende de la causa, la forma de presentación y el contexto en que se produce la consulta (189).

Una RS Cochrane (198) sobre este tema no identificó ningún ECA realizado en CP por lo que las recomendaciones se basan en el consenso y la extrapolación de las pruebas a partir de la población general. **RS de ECA 1+**

Cuando los síntomas de ansiedad son leves, proporcionados y aparecen en respuesta a un factor identificable suele ser suficiente el apoyo psicológico y el seguimiento de la respuesta adaptativa (197).

Aunque no hay evidencias científicas a favor o en contra de su eficacia, las intervenciones no farmacológicas básicas para el tratamiento de la ansiedad en el paciente en la fase final de la vida son la psicoterapia de apoyo y la psicoterapia cognitivo-conductual. Deben abordar al paciente y a su familia (199-201). Tampoco hay evidencias sobre la eficacia del masaje y la meditación (119), la hipnoterapia (199) ni la aromaterapia (117). **RS de ECA 1+**

El tratamiento farmacológico de la ansiedad en el paciente en la fase final de la vida incluye el uso racional e individualizado de benzodiazepinas (BZD), neurolépticos, antidepresivos, antihistamínicos y opioides (189). **Opinión de expertos 4**

Aunque no existen ECA específicos en CP, las BZD son la base del tratamiento farmacológico. Las BZD de acción corta (como alprazolam y midazolam) o intermedia (como lorazepam o lormetazepam) son las más seguras, ya que evitan la acumulación de sus metabolitos en el organismo debilitado. Su mayor inconveniente es la posibilidad de aparición de ansiedad entre dosis o al final de la misma, en cuyo caso está indicada la administración de una BZD de acción más larga, como diazepam, clorazepato dipotásico o clonazepam. Normalmente se administran por vía oral, pero en el paciente moribundo puede ser útil la administración de diazepam por vía rectal o midazolam por vía subcutánea (202).

Los neurolepticos típicos —haloperidol, clorpromazina— o atípicos —olanzapina, risperidona, quetiapina— pueden ser útiles cuando la ansiedad no se controla con BZD, o cuando se acompaña de alucinaciones o delirium; además, son más seguros en caso de compromiso respiratorio. Tienen el inconveniente de provocar efectos adversos extrapiramidales —especialmente cuando el paciente está tomando otro neuroleptico, como antiemético (metoclopramida)—, o la acatisia. El síndrome neuroleptico maligno y la discinesia tardía son muy raros (189).

Los antidepresivos tricíclicos, heterocíclicos y de segunda generación pueden ser eficaces en la ansiedad que acompaña a la depresión y en el trastorno de pánico. Su utilidad está limitada por sus efectos secundarios anticolinérgicos y por el tiempo de latencia hasta que empieza a manifestarse su efecto beneficioso.

Los opioides son útiles para el alivio de la ansiedad asociada a la disnea o al dolor (163).

Resumen de evidencia

1+	No se han encontrado ECA sobre las terapias de la ansiedad en pacientes en la FFV (198).
----	--

Recomendaciones

D	El tratamiento de la ansiedad requiere una evaluación individual del paciente en FFV que incluya las posibles causas desencadenantes, su estado adaptativo, el estadio de la enfermedad, los tratamientos asociados y las preferencias del paciente.
D	Las medidas de apoyo psicológico al enfermo y sus allegados son la primera medida que debe proporcionarse tras la valoración individual.
D	Los tratamientos farmacológicos se recomiendan cuando el apoyo psicológico no es suficiente. Pueden utilizarse BZD, preferentemente las de acción corta o intermedia.
⊗	En caso de ansiedad asociada a depresión, delirium, disnea o dolor intenso, pueden utilizarse antidepresivos tricíclicos, haloperidol u opioides, respectivamente.

6.5.4. Depresión

La depresión es hasta tres veces más frecuente en los enfermos en CP que en la población general. En las diferentes series oscila entre el 3% y 77% de los pacientes oncológicos, entre el 10% y 82% de los pacientes con SIDA; en los pacientes con EPOC o insuficiencia cardíaca puede llegar al 70%, y en los casos de insuficiencia renal hasta el 50% (79) (ver tabla 2). La tristeza y el ánimo deprimido son respuestas habituales en pacientes que se enfrentan a la muerte. Estas emociones pueden ser manifestaciones de un duelo anticipatorio debido a la pérdida de su propia vida, su salud, los seres queridos y la autonomía (189).

La depresión no es un estado normal en la fase final de la vida, sino una enfermedad que complica las ya existentes y que no se diagnostica ni se trata en la medida en que se debería (197).

El diagnóstico de la depresión en CP es especialmente problemático. Las manifestaciones de la enfermedad y de sus complicaciones y los efectos secundarios de la medicación pueden dificultar el diagnóstico (203).

Esto puede contribuir, entre otras causas, a que muchos médicos no detecten la depresión de sus pacientes, por lo que se precisa monitorizar regularmente el estado emocional del paciente (204).

La formulación de una pregunta: «¿Ha estado deprimido la mayor parte del tiempo en las últimas dos semanas?» se ha demostrado eficaz para detectar la depresión en la FFV (205).

La mejor herramienta para el diagnóstico de la depresión en estos pacientes es la entrevista clínica, aplicando los criterios DSM-IV modificados, basándose en los síntomas emocionales y cognitivos más que en los síntomas somáticos, que son muy frecuentes por la propia enfermedad (cansancio, pérdida de peso, etc.) (189; 205).

En estos pacientes es importante distinguir el trastorno depresivo verdadero del duelo normal y del trastorno adaptativo con ánimo deprimido (197). La depresión en el paciente paliativo es importante porque empeora su calidad de vida y la de sus allegados, y porque es un factor de riesgo importante de suicidio y de petición de una muerte anticipada (206).

Los criterios DSM-IV para el diagnóstico de depresión son (183):

A) Presencia, durante un período de dos semanas, de cinco o más de los siguientes síntomas⁷, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser estado de ánimo depresivo o pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día, según indica el propio sujeto (se siente triste o vacío) u observan otros (llanto).

⁷ No se incluyen los síntomas claramente debidos a enfermedad médica, o las ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.

2. Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).
 3. Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (un cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día.
 4. Insomnio o hipersomnia casi cada día.
 5. Agitación o enlentecimiento psicomotor casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
 6. Cansancio o pérdida de energía casi cada día.
 7. Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).
 8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena).
 9. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse.
- B) Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.
- C) Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D) Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej. después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de dos meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

Son factores de riesgo de padecer depresión en pacientes con cáncer los siguientes (189):

- Determinados tipos de cáncer: cáncer de páncreas, cáncer primario o metastático del sistema nervioso central.
- Antecedente familiar o personal de haber sufrido una depresión.
- Dolor.
- Grado de discapacidad.
- Estadio de la enfermedad de base.
- Tratamientos: corticoides, quimioterapia (vincristina, vinblastina, asparaginasa, metotrexato intratecal, interferón, interleukinas), anfotericina B, radiación cerebral total.

Opinión de expertos

4

- Complicaciones endocrino-metabólicas del sistema nervioso central.
- Síndromes paraneoplásicos.
- Pérdida del sentido y bajo nivel de bienestar espiritual.

Las investigaciones acerca de la depresión en la fase final de la vida se han realizado fundamentalmente en pacientes con cáncer, con SIDA y en ancianos. Se sabe poco acerca de su epidemiología en las fases avanzadas de enfermedades del corazón, pulmón, hígado, riñón y de las enfermedades neurodegenerativas. La mayoría de las veces se trata de estudios pequeños y con importantes defectos metodológicos. Por ello, las recomendaciones se derivan de opiniones de expertos y de extrapolaciones a partir de otros grupos de población.

Se debe establecer un umbral bajo para empezar a tratar la depresión en los pacientes en CP. El primer paso es el control del dolor, cuando exista (197).

Opinión de
expertos
4

Diferentes revisiones sistemáticas han estudiado los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en pacientes con cáncer (203; 207). Debido a la heterogeneidad en los resultados, las publicaciones presentan los resultados sin metaanálisis.

RS de ECA
1+

Respecto a la terapia no farmacológica, la revisión de la AHRQ se basa en tres RS previas; alguna de ellas incluye pacientes con cáncer, pero sin diagnóstico de depresión (la aparición de ésta es una de las variables de resultado evaluadas).

Las intervenciones se basan en asesoramiento psicológico (*counselling*) y apoyo por diferentes profesionales, apoyo social, relajación y terapia grupal. En conjunto, las intervenciones muestran una eficacia moderada. Se desconoce qué tipo de profesional o de formato (grupal o individual) se asocia con mejores resultados.

La revisión de Rodin (207) se basó en cuatro estudios individuales que incluyeron pacientes con diagnóstico de depresión. Las intervenciones incluyeron psicoterapia con relajación o sin ella, programas de orientación (información con feedback participativo con expertos) e intervención estructurada por enfermería con múltiples componentes (sesiones de apoyo y coordinación con el médico de familia). Sólo los programas de asesoramiento psicológico y la intervención estructurada por enfermería se mostraron eficaces.

En resumen, las intervenciones no farmacológicas proporcionadas por el equipo que atiende al paciente (psiquiatra, psicólogo, personal de enfermería, trabajador social o médico de atención primaria) pueden ser suficientes en determinadas situaciones, dependiendo también de la disponibilidad de medios (perfil profesional, conocimientos y habilidades, tiempo disponible, etc.) y de la gravedad de la depresión (203; 207).

No hay estudios controlados acerca de la eficacia de las terapias complementarias o alternativas en el tratamiento de la depresión en los pacientes con cáncer (203).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los antidepresivos tricíclicos (ADT) son eficaces en el tratamiento de la depresión de los pacientes con cáncer.

RS de ECA
1+

La revisión de Rodin (207) incluyó siete ECA con una duración de entre 10 días y 8 semanas, de calidad variable, utilizando mianserina (20-60 mg/día), fluoxetina (20 mg/día), paroxetina (20-40 mg/día), amitriptilina (75-150 mg/día) y alprazolam (1,5 mg/ 12 horas).

La revisión de la AHRQ (89) incluyó nueve estudios (cinco compartidos con la revisión de Rodin) y aporta datos sobre la eficacia de los corticoides (metilprednisolona) y de desimipramina.

En conjunto, ambas revisiones no muestran diferencias entre los distintos grupos de antidepresivos. La valoración individualizada de los síntomas de cada paciente con el perfil de efectos secundarios de los antidepresivos y las posibles interacciones determina la elección del antidepresivo.

Los autores de las revisiones recomiendan los ISRS como primera elección por su mejor perfil de efectos secundarios (207). En general, los pacientes en FFV toleran mejor paroxetina y sertralina (197). Trazodona tiene un efecto sedante que puede limitar su uso en estos pacientes (203).

Los ISRS y los ADT tardan varias semanas en comenzar su acción. Los psicoestimulantes, como dextroanfetamina, metilfenidato, modafinilo y pemolina pueden producir una respuesta más rápida (incluso en las primeras 24 horas) y son bien tolerados (208). Por ello, en los pacientes que tienen una expectativa de vida limitada a pocas semanas, se puede empezar con un psicoestimulante (189; 197). En los últimos años se han introducido varios antidepresivos nuevos, pero no se han evaluado en este grupo de pacientes.

Opinión de expertos
4

El tratamiento farmacológico de la depresión requiere una evaluación cuidadosa de los tratamientos que recibe el paciente por el riesgo de interacciones y el aumento de los efectos secundarios. Es necesario iniciar el tratamiento antidepresivo a dosis graduales en los pacientes que reciben fármacos con efectos sedantes como los opioides; la asociación de ISRS con tramadol potencia el riesgo de convulsiones.

Aunque no hay estudios controlados, la mayoría de los expertos recomienda una estrategia que combine la psicoterapia de apoyo, la educación del paciente y su familia, y la administración de antidepresivos (197; 209).

Opinión de expertos
4

Evaluación y tratamiento del riesgo de suicidio

El riesgo de suicidio es en los pacientes con cáncer hasta 10 veces superior que en la población general (210). Son factores de riesgo de suicidio: dolor no controlado, enfermedad avanzada, sexo masculino, depresión, desesperación, delirium, psicopatología previa y abuso de sustancias, historia familiar o personal de intento de suicidio, edad avanzada (189) o aislamiento social.

Los pensamientos de suicidio son muy frecuentes en los pacientes con cáncer en fase avanzada (hasta el 45% de ellos los presentan), pero suelen ser fugaces y se suelen asociar con sentimientos de pérdida de control y ansiedad acerca del futuro (197). Sin embargo, algunos pacientes (hasta el 8,5% en un pequeño estudio prospectivo) tienen pensamientos persistentes y un deseo dominante de morir rápidamente, y además tienen un plan letal: la inmensa mayoría de éstos padecen una depresión mayor y tienen un mayor riesgo de suicidio (189). Por ello, para reducir el riesgo de suicidio es esencial identificar la depresión mayor, así como la desesperación, que es un predictor aun más fuerte que la depresión (189).

Es importante identificar la causa de la desesperación, que con frecuencia son síntomas mal controlados (dolor) y sentimientos de abandono (189). En la tabla 19 se resumen los pasos para evaluar los pensamientos suicidas de los pacientes en la FFV.

Tabla 19. Evaluación de los pensamientos suicidas en el paciente en la FFV (197)

<p>Examine los motivos por los que el paciente desea que su vida termine ahora.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Explore el significado de su deseo de morir. 	<p>Opinión de expertos 4</p>
<p>Evalúe el control de los síntomas físicos y el dolor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Hay un dolor no tratado o tratado inadecuadamente que contribuye a su deseo de morir? • ¿Hay un síntoma no tratado o tratado inadecuadamente que contribuye a su deseo de morir? • ¿Hay miedos acerca del proceso de la muerte que contribuyen a su deseo de morir? • ¿Está sufriendo efectos adversos de fármacos que se pueden aliviar? 	
<p>Revise los apoyos sociales del paciente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Ha habido una pérdida, conflicto o rechazo reciente? • ¿Hay nuevos miedos de abandono o problemas económicos? • ¿Con quién ha hablado acerca de su plan de suicidio? • ¿Qué opinan estas personas acerca de ese plan? 	
<p>Evalúe su estado cognitivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Hay déficit cognitivo? • ¿Hay síntomas o signos neurológicos nuevos? • ¿El paciente comprende su enfermedad, sus consecuencias y las consecuencias del suicidio? • ¿El juicio del paciente está distorsionado por la desesperación o por otros síntomas de la depresión? 	
<p>Evalúe su estado psicológico.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Padece el paciente ansiedad, depresión, delirium u otro trastorno psiquiátrico no tratado o tratado deficientemente? • ¿Cómo está afrontando el paciente la pérdida de control, la dependencia, la incertidumbre y el duelo? 	
<p>Explore sus preocupaciones religiosas, espirituales y existenciales.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ¿Hay en estas áreas alguna cuestión o preocupación no resuelta o acuciante? 	

Establecer una relación terapéutica es la base del trabajo con pacientes en riesgo de suicidio. Hablar del suicidio no facilita que se produzca; todo lo contrario: legitima las preocupaciones del paciente y le permite describir sus miedos y sentimientos, lo que incrementa su sensación de control (197).

Estrategias para prevenir el suicidio en los pacientes con cáncer (211):

- Controlar agresivamente los síntomas subyacentes, especialmente el dolor. Si es preciso, se puede recurrir a la sedación.
- Limitar, si es necesario, el acceso a fármacos potencialmente letales.
- Mantener frecuentes visitas de contacto en las que se revalúe el riesgo de suicidio y el control de los síntomas, y se proporcionen los fármacos necesarios hasta la siguiente visita.
- Administrar fármacos que actúen rápidamente, aliviando el malestar psicológico (p. ej. una benzodiazepina para la ansiedad o un estimulante para la astenia).
- Evitar que el paciente permanezca solo durante mucho tiempo.
- Movilizar toda la red de apoyo familiar y social.
- Evaluar cuidadosamente la respuesta psicológica del paciente a cada crisis a lo largo de la enfermedad.
- Consultar con un psiquiatra.

Resumen de evidencia

1+	Las terapias no farmacológicas son eficaces en la depresión leve a moderada de los pacientes en CP (203; 207).
1+	Los antidepresivos tricíclicos y los ISRS son eficaces en el tratamiento de la depresión en el paciente en CP (203; 207).
2+	Existen grupos de pacientes en CP con mayor riesgo de suicidio (189)
3	Los psicoestimulantes, como metilfenidato, mejoran los síntomas depresivos en pacientes con cáncer con una respuesta más rápida que los antidepresivos (208).

Recomendaciones

D	La evaluación inicial del paciente deprimido en CP comprende: identificación y abordaje de causas potencialmente tratables, valoración de los efectos adversos e interacciones con psicofármacos de los tratamientos farmacológicos previos y estimación del posible riesgo de suicidio.
B	La terapia inicial del paciente deprimido en CP comprende intervenciones estructuradas psicosociales, incluida la psicoterapia por el personal del equipo que le atiende y, si el caso lo requiere, por personal especializado dentro de un programa estructurado.

B	En caso necesario pueden usarse fármacos antidepresivos (ISRS o tricíclicos) teniendo en cuenta sus propiedades farmacológicas, otros fármacos que recibe el paciente y su perfil de síntomas en cada momento.
D	Los psicoestimulantes, como metilfenidato, pueden usarse como alternativa a los antidepresivos tricíclicos e ISRS, sobre todo cuando se precisa un inicio rápido del efecto antidepresivo o en los casos con expectativa de vida muy corta.

6.6. Síntomas digestivos

Las preguntas que se van a responder son:

- ¿Cuáles son las medidas más adecuadas para la prevención y el tratamiento de la mucositis en la persona en FFV?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la boca seca?
- ¿Cuáles son las medidas más apropiadas para la prevención y el tratamiento de la candidiasis oral?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la disfagia?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de las náuseas y vómitos?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado del estreñimiento?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la diarrea?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la obstrucción intestinal?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la ascitis?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado del hipo?

6.6.1. Cuidados de la boca

Los cuidados de la boca son un aspecto de gran importancia en el paciente en FFV. Las lesiones y complicaciones son frecuentes y tienen gran influencia en el bienestar del paciente. Es importante tratar de prevenir los problemas orales por medio de una buena higiene e hidratación, ya que sus consecuencias afectan no sólo a la correcta alimentación e hidratación del paciente, sino también a aspectos relacionados con la comunicación y las relaciones sociales (212).

Opinión de
expertos
4

Los propósitos de una buena higiene oral son:

- Mantener los labios y la mucosa oral limpios, suaves y sin lesiones en la medida de lo posible.
- Eliminar la placa y los restos.
- Prevenir la infección oral, enfermedad periodontal, caries y halitosis.

- Aliviar el dolor y malestar y aumentar o mantener la ingesta oral.
- Prevenir los daños que pueden ocasionar los tratamientos antineoplásicos.
- Minimizar el malestar psicológico y el aislamiento y fomentar la implicación familiar.
- Mantener la dignidad del paciente, también en los últimos momentos.

Es preciso un examen regular de la cavidad oral por el propio paciente, y conviene instruirle sobre el cuidado e higiene de la boca (cepillado frecuente con material adecuado), incluidas las prótesis dentales. Muchos de los colutorios comerciales contienen productos irritantes como alcohol, limón y glicerina, que son perjudiciales en caso de irritación de la mucosa oral.

6.6.2. Mucositis

La mayor parte de los pacientes que reciben radioterapia o quimioterapia sufren mucositis como efecto secundario del tratamiento. La *mucositis* es una reacción inflamatoria que se manifiesta en forma de eritema o ulceraciones y puede acompañarse de xerostomía y cambios en el sentido del gusto. Es una patología que afecta a la calidad de vida de los pacientes y que puede prolongar las estancias hospitalarias e interferir con la administración de los tratamientos.

Aparece entre 5-7 días tras el tratamiento, dependiendo de la dosis y del tipo de quimioterapia. Es especialmente frecuente con 5-fluorouracilo (5-FU) y metotrexato. Es mucho más frecuente en las neoplasias hematológicas que en los tumores sólidos (212).

Existen muy pocos ECA sobre su tratamiento o su prevención. La mayoría de los estudios que evalúan intervenciones en la mucositis evalúan la mejoría a través de escalas y según la disminución del dolor. La escala más utilizada es la de OMS, que define la gravedad con una puntuación de 0 a 4:

- 0 sin signos de mucositis
- 1 eritema o irritación
- 2 ulceración y capacidad para comer
- 3 ulceración y limitación para comer
- 4 ulceración con hemorragia y necrosis

La escasa evidencia sobre la prevención y el tratamiento de este problema ha sido estudiada en dos RS Cochrane (213; 214) y en una reciente GPC específica sobre el tema (215). Existen discrepancias en la selección y evaluación de la evidencia entre la GPC y las RS.

RS de ECA
1+

La RS sobre prevención evaluó 71 estudios con 5.217 pacientes. Los estudios están realizados con pacientes tratados con radioterapia (dosis de radiación entre 60-74 Gy) o altas dosis de quimioterapia. El 51% son en tumores de cabeza y cuello; 12 ECA en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

La calidad de los ECA fue muy variable. De las 29 intervenciones analizadas, 10 mostraron algún beneficio.

Las medidas farmacológicas que mostraron algún resultado positivo en al menos dos ECA, fueron amifostina, pasta o pastilla antibiótica y enzimas hidrolíticas. Las astillas de hielo se mostraron efectivas en pacientes que reciben quimioterapia con 5-FU.

Amifostina produce un ligero beneficio en la prevención de la mucositis moderada y grave [RR 0,84 (IC 95%: 0,75-0,95) NNT de 10 (IC 95%: 2-33)] para una prevalencia de mucositis de 60% en el grupo control. Las enzimas hidrolíticas (papaína, tripsina, quimiotripsina) se administran por vía oral y disminuyen la mucositis moderada y grave, [RR 0,52 (IC 95%: 0,36-0,74)]. El NNT para una prevalencia de mucositis del 60% es de 4 (IC 95%: 3-6).

La pasta antibiótica (combinación de polimixina, tobramicina y anfotericina) también mostró un beneficio moderado en la prevención de la mucositis inducida por la radioterapia, pero los estudios presentan alto riesgo de sesgo (215; 216).

Las astillas de hielo previnieron la mucositis en todos los niveles [RR 0,63 (IC 95%: 0,44-0,91)] y un NNT de 5 (IC 95%: 3-19).

Otras intervenciones que muestran algún beneficio en un solo ECA son bendamina, fosfato de calcio, miel, povidona y sulfato de zinc. Todos ellos en administración local en forma de pastas o colutorios. La GPC recomienda el uso de bendamina en la prevención de la mucositis inducida por radioterapia (215).

ECA
1+

Hay algunos estudios posteriores a la RS. Glutamina oral (217) disminuyó la incidencia de mucositis oral (igual o mayor de dos en la escala de la OMS), 38,7% vs. 49,7% ($p = 0,026$), y también la grave (igual o mayor de tres), 1,2% vs. 6,7% ($p = 0,005$), en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia con antraciclina. La reciente GPC sobre este tema no recomienda esta opción debido a su toxicidad (215).

ECA
1-

Otro estudio, con pocos pacientes y evaluación no enmascarada, obtuvo resultados favorables para la palifermina (218). La GPC limita este último fármaco a los pacientes que reciben tratamiento con altas dosis de quimioterapia y radioterapia previa a un trasplante de médula ósea (215).

La decisión de utilizar tratamiento farmacológico preventivo depende del tipo de tumor y del régimen de radioterapia o quimioterapia que se utilice (215).

La revisión Cochrane (214) sobre el tratamiento de la mucositis oral en pacientes con cáncer en tratamiento con radioterapia o quimioterapia incluyó 26 ECA, con un total de 1.353 pacientes. Sus objetivos fueron comprobar la efectividad de los tratamientos para mejorar o erradicar la mucositis o para el dolor asociado a ella. En 10 ECA los pacientes recibieron trasplantes de médula, y 7 fueron en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

RS de ECA
1+

Hay evidencia débil y contradictoria (sólo un ensayo por intervención y con riesgo de sesgo) de que los enjuagues de alopurinol, factores estimulantes

del crecimiento de granulocitos, inmunoglobulinas y extractos de placenta pueden ser beneficiosos para mejorar o erradicar la mucositis. La GPC recomienda no utilizar los factores estimulantes del crecimiento de granulocitos, ni la clorhexidina; ésta última puede ser perjudicial (215).

No hay evidencia de que la analgesia controlada por el paciente sea mejor para el control del dolor que el método de infusión continua; sin embargo, la cantidad de opioides utilizados por hora y la duración de la terapia son menores en el primer caso.

Hay evidencia débil de que la analgesia basada en la farmacocinética reduce más el dolor que la analgesia controlada por el paciente, pero se utiliza mayor cantidad de opioides.

Resumen de evidencia

1+	Los tratamientos que ofrecen algún resultado positivo en la prevención de la mucositis en al menos dos ECA son amifostina, pasta o pastilla antibiótica y enzimas hidrolíticas. Las astillas de hielo son efectivas en pacientes que reciben quimioterapia con 5-FU. En un solo ECA se muestran efectivos bencidamina, fosfato de calcio, miel, cuidados de la boca, povidona y sulfato de zinc (213) (217).
1+	Existe evidencia contradictoria de que los enjuagues de alopurinol, factores estimulantes del crecimiento de granulocitos locales, inmunoglobulinas y extractos de placenta sean beneficiosos para mejorar o curar la mucositis (214).
1+	La cantidad de opioides utilizados por hora y la duración de la terapia con analgesia controlada por el paciente son menores que con la infusión continua (214).

Recomendaciones

D	La indicación del tratamiento farmacológico preventivo debe realizarse de acuerdo con el riesgo de desarrollar mucositis, riesgo basado en la situación clínica y en la modalidad y dosificación del tratamiento (radioterapia o quimioterapia).
B	La prevención mediante fármacos o medidas locales (enzimas hidrolíticas, astillas de hielo, bencidamina, sulfato de zinc) o parenterales (amifostina) puede realizarse en casos seleccionados.
B	No hay evidencia suficiente para recomendar el tratamiento de la mucositis con enjuagues de alopurinol, factores estimulantes del crecimiento de granulocitos o inmunoglobulinas, por lo que la base del tratamiento tiene que ser la higiene cuidadosa de la boca y la analgesia.
A	La analgesia controlada por el paciente puede utilizarse para disminuir la dosis de morfina en el tratamiento del dolor por la mucositis.

6.6.3. Boca seca (xerostomía)

La *xerostomía* es la sensación subjetiva de boca seca que no siempre se acompaña de una disminución detectable de la producción de saliva.

Es un síntoma muy frecuente en los pacientes en FFV. En un estudio en pacientes con cáncer en estadios avanzados, el 88% refirieron xerostomía de intensidad media (219). Sus repercusiones sobre la calidad de vida son importantes (220).

La ausencia de saliva aumenta las ulceraciones, candidiasis e infecciones, además de hacer más difícil la alimentación y provocar una sensación desagradable para el paciente.

Las causas son varias y pueden potenciarse entre sí: tratamiento con radioterapia en tumores de cabeza y cuello, medicación, deshidratación y causas psicológicas, como la ansiedad y la depresión.

Es importante mantener los consejos sobre los cuidados de la boca comentados anteriormente.

Una revisión sistemática en pacientes que padecían xerostomía después de haber recibido radioterapia para cáncer de cabeza o cuello concluye que el tratamiento que ha demostrado eficacia es la pilocarpina oral a dosis entre 5-10 mg (221). Según los datos incluidos en el metaanálisis se observa una mejoría en la xerostomía [RR 1,83 (IC 95: 1,34-2,49)].

RS de ECA
1+

Estos datos se han confirmado en una reciente revisión Cochrane también en pacientes en tratamiento con radioterapia (222).

El efecto secundario más frecuente fue el aumento de la sudoración, que está relacionado con las dosis. Entre el 21% y el 55% experimentaron este efecto adverso (en el grupo placebo entre el 5% y el 10%). La tasa de abandono del tratamiento por la sudoración está entre el 0% y el 29%.

Los autores comentan como limitación que pilocarpina sólo ha demostrado su utilidad en pacientes tratados con radioterapia.

Debe constar la preexistencia de función salivar y no existir contraindicaciones a pilocarpina (aunque no se observaron efectos secundarios graves, los pacientes asmáticos o que utilizaban betabloqueantes estaban excluidos de los estudios).

Una revisión posterior (223), que engloba un espectro más amplio de pacientes, también recomienda la utilización de pilocarpina 5 mg tres veces al día (se puede subir hasta 10 mg) en individuos con xerostomía tras el tratamiento con radioterapia. Los efectos secundarios más frecuentes son: sudoración, rinitis, molestias digestivas y urinarias. El tratamiento está contraindicado en pacientes con úlcera gástrica, asma incontrolada, HTA o en tratamiento con betabloqueantes.

RS de ECA
1+

Un estudio reciente, recogido en esta revisión, con colutorios de pilocarpina en individuos sanos, muestra resultados prometedores (aumento de la salivación sin efectos secundarios), pero se necesitan más estudios.

También es eficaz administrar cevimelina 30 mg tres veces diarias para la xerostomía en el síndrome Sjögren (223), aunque este fármaco no está comercializado en nuestro país.

No hay evidencia de que la acupuntura (223) sirva para mejorar los síntomas en los pacientes con xerostomía, ni de otros tratamientos tópicos, como colutorios. **RS de ECA 1+**

La correcta higiene de la boca y el uso de estimuladores de la salivación como chicles, frutas (como la piña), hielo y el uso de saliva artificial (como metilcelulosa) pueden ser útiles en algunos casos, aunque son escasas las evidencias sobre su eficacia (212). **Opinión de expertos 4**

Resumen de evidencia

1+	Pilocarpina oral (5-10 mg/8 horas) es eficaz en el tratamiento de la xerostomía. Produce efectos secundarios debido a su acción colinérgica (sudoración, rinitis, molestias urinarias) (221-223).
----	---

Recomendaciones

D	En los pacientes con xerostomía, además de la higiene de la boca, se pueden utilizar estimulantes de la salivación, hielo o saliva artificial.
A	En el caso de precisarse tratamiento farmacológico de la xerostomía está indicada la pilocarpina, teniendo en cuenta su beneficio y la posibilidad de efectos secundarios.

6.6.4. Candidiasis

La candidiasis es la infección micótica más frecuente en pacientes con cáncer; el 27% de los pacientes ingresados en oncología presentan candidiasis con sintomatología clínica y, en pacientes inmunodeprimidos (220), la candidiasis puede ser el origen de una diseminación sistémica.

La candidiasis puede aparecer, sobre todo, como consecuencia de los tratamientos inmunosupresores (quimioterapia y radioterapia) o en el SIDA; pero también es frecuente en pacientes no oncológicos como consecuencia de tratamientos antibióticos, corticoides, deficiente higiene bucal, etc. (224).

Fuera del contexto del tratamiento de la candidiasis producida por la quimioterapia y la radioterapia, existen pocos ECA, la mayoría realizados en pacientes con SIDA.

Existe consistencia sobre la eficacia de los tratamientos tópicos (nistatina, miconazol y clotrimazol) y orales (itraconazol y fluconazol) (225; 226). Fluconazol es más efectivo que nistatina; no existen comparaciones entre miconazol o clotrimazol con el tratamiento oral (225; 226).

En la elección del tratamiento conviene tener en cuenta la posibilidad de administración de miconazol en una sola dosis, frente a las cinco dosis de clotrimazol.

En el caso de que los pacientes en CP vayan a recibir tratamiento con quimioterapia, puede plantearse la necesidad de realizar profilaxis con anti-fúngicos.

RS de ECA
1+

Una revisión Cochrane abordó la prevención de la candidiasis en pacientes con cáncer que recibían quimioterapia o radioterapia (227). Incluyó 28 ensayos con 4.226 pacientes.

Muchos ensayos están realizados en pacientes con neutropenia o con alto riesgo de padecerla por la quimioterapia empleada, ya que 18 de los ECA eran en pacientes con leucemia.

Hay pruebas sólidas derivadas de ECA de que los antimicóticos de absorción total (fluconazol, ketoconazol e itraconazol) o parcial (miconazol y clotrimazol) en el tracto gastrointestinal (GI) previenen la candidiasis oral en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer.

Siete ensayos con 1.153 pacientes que compararon dos fármacos de absorción total frente a placebo o no tratamiento, muestran un RR de 0,47 (IC 95%: 0,29 a 0,78%), lo que implica un NNT de 9 (IC 95%: 7 a 13) en poblaciones con una incidencia del 20% en el grupo control.

Cuatro ensayos con 292 pacientes compararon fármacos de absorción parcial en el tracto GI con placebo y se observó que estos fármacos también previnieron la candidiasis oral [RR 0,13; (IC 95%: 0,6 a 0,46)].

Los fármacos que no se absorben en el tracto GI (anfotericina B, nistatina o clorhexidina) no se han mostrado eficaces en la prevención de la candidiasis.

La profilaxis se realiza al recibir el tratamiento con radioterapia o quimioterapia y la duración de los estudios es de entre tres y seis semanas (ver tabla 20).

Tabla 20. Fármacos para la prevención de la candidiasis

Fármaco	Dosis
Fluconazol	50 mg/12 horas
Ketoconazol	400 mg/día
Itraconazol	100 mg/12 horas
Miconazol	500 mg/6 horas
Clotrimazol*	10 mg disuelto y tragado/8 horas

* Presentación no disponible en España.

Existe otra revisión Cochrane (228) acerca del tratamiento de la candidiasis en pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia. No existen muchos ECA sobre esta cuestión, y los localizados son de poca calidad y no incluyen los antifúngicos de mayor uso en nuestro medio. Existe una evidencia débil de que el ketoconazol puede erradicar la candidiasis oral y de que clotrimazol a dosis 50 mg es más efectivo que a dosis de 10 mg. Fluconazol se mostró más efectivo que nistatina en uno de los ECA incluido en la RS.

RS de ECA
1+

En un ECA ketoconazol se muestra más efectivo que el placebo [RR 3,61 (IC 95%: 1,47-8,88)] y en otro ECA clotrimazol es más eficaz a dosis de 50 mg que de 10 mg [RR 2 (IC 95%: 1,11 a 3,6)].

Antes de tomar una decisión respecto al tratamiento hay que tener en cuenta la toxicidad hepática de ketoconazol.

Resumen de evidencia

1+	Los tratamientos tópicos con miconazol, clotrimazol y nistatina y los orales (fluconazol e itraconazol) son eficaces en el tratamiento de la candidiasis de los pacientes en CP.
1+	Los fármacos de absorción total en el tracto GI (fluconazol, ketoconazol, itraconazol) son efectivos en la prevención de la candidiasis oral en los pacientes con neutropenia o alto riesgo de padecerla que van a recibir quimioterapia o radioterapia (227). Los fármacos de absorción parcial (miconazol, clotrimazol) en el tracto gastrointestinal también son efectivos en la prevención de la candidiasis oral (227). Los fármacos que no se absorben en el tracto gastrointestinal (anfotericina B y nistatina) no han demostrado eficacia en la prevención de la candidiasis oral (227).
1+	Existe evidencia débil de que el ketoconazol puede erradicar la candidiasis oral en los pacientes tratados con quimioterapia (228).
1+	Existe evidencia débil a favor de la dosis de 50 mg de clotrimazol frente a la de 10 mg en el tratamiento de la candidiasis producida por quimioterapia (228).

Recomendaciones

B	La candidiasis no relacionada directamente con radioterapia o quimioterapia puede ser tratada en primer lugar con antifúngicos tópicos (preferentemente miconazol o clotrimazol) y, en caso necesario, con antifúngicos orales (itraconazol y fluconazol).
A	En los pacientes oncológicos con candidiasis oral tras tratamiento inmunosupresor puede utilizarse el tratamiento con ketoconazol, fluconazol o clotrimazol (50 mg).

A	En los pacientes oncológicos con neutropenia o alto riesgo de padecerla que van a recibir tratamientos con quimioterapia y radioterapia, los antifúngicos que se absorben en el tracto gastrointestinal total o parcialmente (fluconazol, ketoconazol, itraconazol, miconazol y clotrimazol) son el tratamiento de elección en la prevención de la candidiasis oral.
---	--

6.6.5. Disfagia

La disfagia puede ocurrir en el paciente en FFV por diferentes causas que afectan al mecanismo de la deglución.

La mucositis y xerostomía afectan a las fases de masticación y preparación del bolo alimenticio. Los trastornos linguales interfieren en la fase de la deglución oral, mientras que las fases faríngea y esofágica se alteran por los procesos que afectan a estas zonas (invasión tumoral).

La evidencia sobre el tratamiento de la disfagia en general es escasa, ya que depende del tratamiento de la causa subyacente.

Además, la disfagia puede deberse a la afectación de las estructuras nerviosas implicadas en la deglución ya sea por problemas vasculares, neurológicos o secuelas del tratamiento (cirugía, radioterapia, etc.) (229).

El tratamiento requiere una valoración individualizada dirigida a determinar y, si es posible, tratar la causa responsable (consultar secciones de mucositis y xerostomía).

Opinión de expertos
4

Pueden emplearse algunas medidas generales destinadas a favorecer la deglución, como una hidratación adecuada, una dieta blanda adaptada a las preferencias del paciente o uso de espesantes (229).

En el caso de problemas obstructivos, la radioterapia puede disminuir el tamaño tumoral, y los corticoides disminuyen el edema peritumoral (esófago, faringe, laringe, etc.) (dexametasona 8 mg/día oral o 4 mg parenteral) (229).

Series de casos
3

En esta GPC no se aborda el tratamiento paliativo de la disfagia debida a tumores primarios esofágicos, ya que requiere técnicas especializadas, como dilatación endoscópica, braquiterapia, colocación de stents por vía endoscópica o tratamiento mediante láser endoscópico (230).

En caso de una disfagia por componente obstructivo que no responda a ninguna medida puede valorarse la alimentación mediante sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía.

Opinión de expertos
4

Resumen de evidencia

4	La evidencia sobre el tratamiento de la disfagia como síntoma general es escasa, ya que depende de su etiología (229).
---	--

Recomendaciones

D	El tratamiento de la disfagia requiere una valoración individualizada para identificar y, si es posible, tratar las diferentes causas implicadas.
D	La dieta debe adaptarse a las características clínicas de la disfagia. Se recomienda una dieta blanda de acuerdo a los gustos de cada paciente. En el caso de disfagia por líquidos se pueden utilizar espesantes.
D	En caso de disfagia obstructiva por invasión tumoral se puede ensayar un ciclo corto de corticoides.
D	En caso de disfagia grave que no responde al tratamiento y que impide la alimentación oral, el equipo, el paciente y sus cuidadores pueden decidir el uso de sonda nasogástrica o la realización de ostomías.

6.6.6. Náuseas y vómitos

Las náuseas y vómitos se presentan en entre 6% y 68% de los pacientes oncológicos y los porcentajes oscilan entre 30% y 50% en pacientes con SIDA, insuficiencia cardiaca o renal (79) (ver tabla 2).

El mecanismo implicado en la aparición de las náuseas y vómitos es complejo e implica los sistemas nervioso y gastrointestinal. Puede producirse por estimulación directa del centro del vómito (alteraciones metabólicas, opioides), hipertensión endocraneal (tumores primarios o metastáticos), alteraciones gastrointestinales y vestibulares, etc. Muchos de los tratamientos utilizados en CP tienen como efectos secundarios náuseas y vómitos: analgésicos (AINE, opioides, etc), antidepresivos, neurolépticos, antibióticos y sobre todo la radioterapia y la quimioterapia. En muchas situaciones coexisten los dos mecanismos de acción. La quimioterapia puede ser un irritante de la mucosa digestiva y actuar directamente sobre el centro del vómito, por ejemplo.

Un caso particular es el de los pacientes que sufren vómitos anticipatorios producidos ante situaciones que les recuerdan su experiencia de aparición de vómitos o náuseas tras un primer ciclo de radioterapia o quimioterapia.

Dos revisiones recientes (231; 232) recogen la evidencia sobre náuseas y vómitos. Una de ellas (231) se centra en estos síntomas en el contexto de los pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia, mientras que la otra (232)

los excluye. Es mucho más abundante la literatura acerca de la profilaxis y el tratamiento de las náuseas y vómitos en el primer caso.

Las GPC específicas de oncología recomiendan la selección del régimen de profilaxis y de tratamiento tras las 24 horas de su administración en función del riesgo de emesis de los fármacos administrados (233). **GPC 4**

La quimioterapia se clasifica en cuatro categorías según su riesgo de emesis: alta (>90%), moderada (>30% Ö90%), baja (<10% Ö30%), mínima (<10%) (233).

Las categorías de la radioterapia se corresponden con la superficie corporal irradiada: alta (>90%; todo el cuerpo), moderada (>60% Ö90%; abdomen superior), baja (<30% Ö60%; torax inferior, pelvis, craneoespinal), mínima (<30%; cabeza y cuello, extremidades, mama) (233).

Para la profilaxis en quimioterapia existen datos que avalan la eficacia de dexametasona (20 mg/día) (231; 234), antagonistas de 5HT3 (231; 235) (ondansetrón 16-24 mg/día) y metoclopramida (40-60 mg/día) (231). Los antagonistas de 5HT3 y dexametasona son más eficaces que metoclopramida; la combinación de dexametasona con antagonistas 5HT3 es más eficaz que la monoterapia en los pacientes con riesgo de emesis bajo o moderado (235). **RS de ECA 1+**

Los antieméticos se emplean previamente a la administración de la quimioterapia durante periodos breves de tiempo; por ejemplo, los antagonistas de 5HT3 se administran en dosis única previa a la quimioterapia.

Aprepitant, añadido a dexametasona y a un antagonista de 5HT3, aumenta la eficacia de éstos últimos en pacientes con un régimen de quimioterapia con alto riesgo de emesis (236). **ECA 1+**

Los cannabinoides nabilona, dronabinol (tetrahidrocannabinol) por vía oral y levonantradol por vía IM se han mostrado más eficaces que placebo y que otros fármacos como haloperidol, domperidona o metoclopramida; pero con una elevada frecuencia de múltiples efectos adversos, como alteraciones del estado de ánimo, sedación, paranoia o hipotensión (237). Ello obliga a seleccionar cuidadosamente a los pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento. Actualmente, estos fármacos no están comercializados en nuestro medio. **RS de ECA 1+**

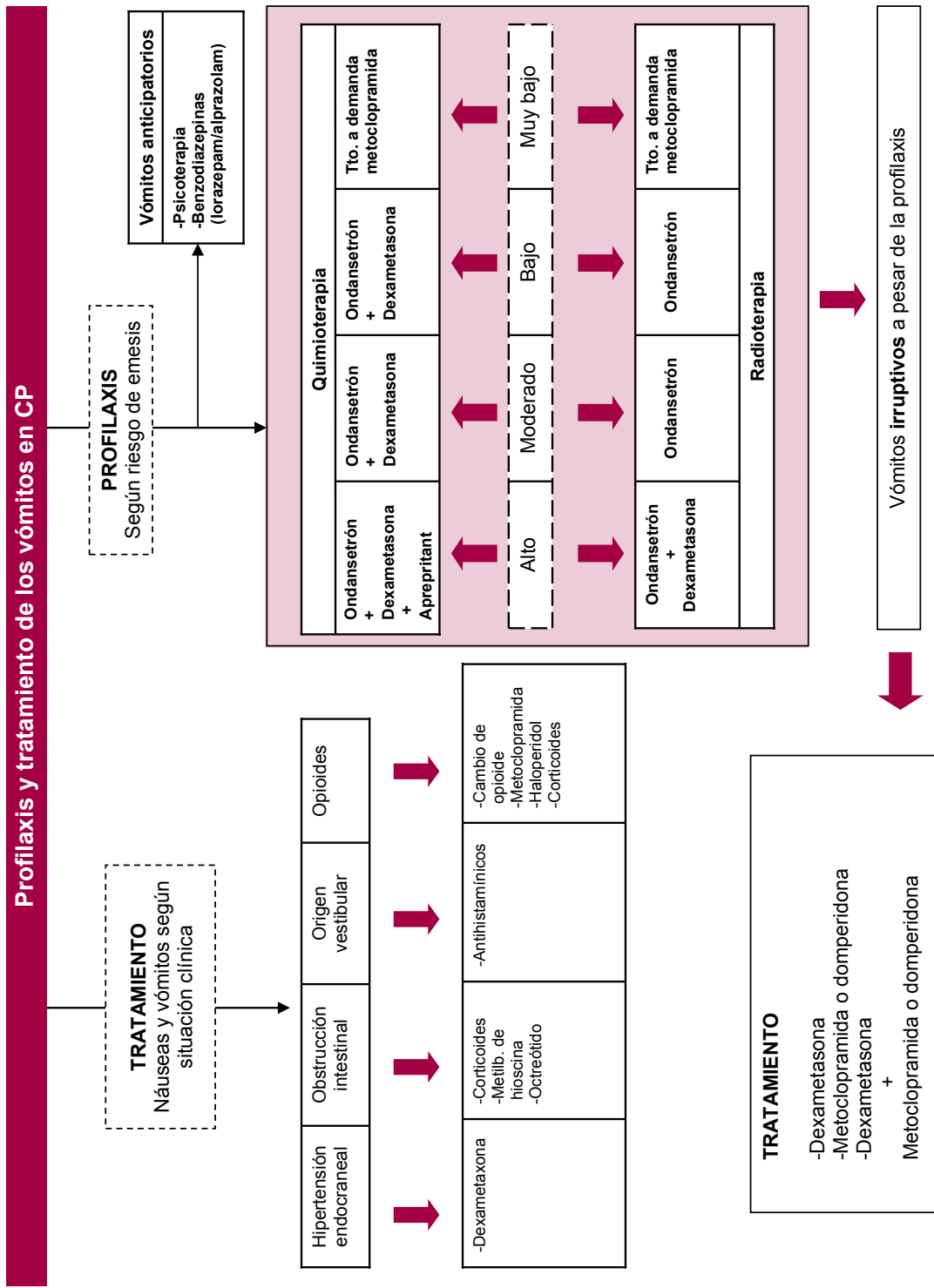
Existe mucha menos evidencia sobre la profilaxis de los vómitos inducidos por la radioterapia. Además de la extensión de la zona irradiada, hay que tener en cuenta la dosis administrada por sesión.

Una RS sobre los antagonistas de 5HT3 en profilaxis de vómitos por radioterapia sólo encontró limitada evidencia a favor (238) con metoclopramida. **RS de ECA 1+**

Otro ECA no incluido en la RS mostró que ondansetrón fue más eficaz que una combinación de dexametasona y clorpromazina en pacientes con una sesión de radioterapia en hemicuerpo inferior (239). **ECA 1+**

<p>Una reciente GPC recomienda el ondansetrón, solo o combinado con corticoides, para los pacientes con alto riesgo de emesis. Para el resto de categorías, lo recomienda solo, salvo para la de riesgo mínimo, para la que no se recomienda profilaxis.</p>	<p>GPC 4</p>
<p>El abordaje de los vómitos que se producen a pesar de la profilaxis recomendada tras quimioterapia o radioterapia ha sido mucho menos estudiado.</p>	<p>Opinión de expertos 4</p>
<p>En estos casos se recomienda la utilización de dexametasona (4 a 8 mg/12 horas), metoclopramida (5-10 mg/8 horas) o domperidona (20 mg/6 horas). Puede combinarse dexametasona con cualquiera de los otros dos fármacos (240-242).</p>	
<p>Las náuseas y vómitos no asociados a terapia específica oncológica se estudiaron en la RS de Glare (232), que recogió 22 estudios (2 RS, 7 ECA y 12 estudios no controlados). Debido a la heterogeneidad de los estudios, no se realizó metaanálisis. Metoclopramida es el fármaco más estudiado; se muestra más eficaz que placebo e igual de eficaz que clorpromazina.</p>	<p>ECA 1+</p>
<p>Los corticoides se evalúan en los casos de obstrucción intestinal (ver sección específica).</p>	
<p>Haloperidol (231; 243) no ha sido evaluado mediante ECA. Se ha mostrado eficaz en series de casos, especialmente en náuseas producidas por opioides, insuficiencia renal o hipercalcemia.</p>	<p>Series de casos 3</p>
<p>En cuanto a los antagonistas de 5 HT₃, un ECA no encontró diferencias entre metoclopramida y ondansetrón; en un segundo ECA, tropisetron, solo o añadido a corticoides, se mostró eficaz en controlar las náuseas y vómitos en los casos resistentes al tratamiento convencional con metoclopramida o clorpromazina.</p>	<p>ECA 1+</p>
<p>Los antihistamínicos no están avalados por ECA. En las series de casos se muestran respuestas positivas cuando existen alteraciones vestibulares. No existen datos sobre la eficacia de antipsicóticos atípicos.</p>	
<p>La evidencia sobre los vómitos anticipatorios es escasa. Se ha localizado una revisión reciente (244). Se sabe que la incidencia e intensidad de los vómitos en el tratamiento inicial determinan la aparición del fenómeno, por lo que una profilaxis correcta puede disminuir su aparición. Los pacientes menores de 50 años, la disfunción familiar y los trastornos emocionales previos son también factores de riesgo. Existe evidencia consistente sobre la eficacia de la psicoterapia con técnicas conductuales (desensibilización sistemática) o de relajación, lo que obliga a disponer de personal especializado. Existen algunos ensayos clínicos con un número reducido de pacientes en los que las benzodiazepinas (alprazolam 0,5-2 mg/día y lorazepam), añadidas al tratamiento antiemético y al apoyo psicológico, mejoraron los vómitos anticipatorios.</p>	<p>ECA 1+</p>
<p>En la figura 11 se resume la profilaxis y el tratamiento de los vómitos en los pacientes en CP.</p>	

Figura 11. Profilaxis y tratamiento de los vómitos en los pacientes en CP



Resumen de evidencia

1+/3	Dexametasona, los antagonistas 5HT3 y metoclopramida son eficaces en la profilaxis de los vómitos en pacientes sometidos a quimioterapia o radioterapia (231-233; 239; 241).
1+	Los antagonistas de 5HT3 y los corticoides son más eficaces que metoclopramida en la profilaxis de los vómitos de los pacientes sometidos a quimioterapia (231; 232). La combinación de dexametasona con antagonistas 5HT3 es más eficaz que la monoterapia en pacientes con riesgo bajo a moderado de emesis (231).
1+	La combinación de aprepitant con dexametasona y antagonistas de 5HT3 es más eficaz que la combinación de estos dos últimos en la profilaxis de las náuseas y vómitos en pacientes con quimioterapia con elevado riesgo de emesis (231; 234).
1+	Los cannabinoides nabilona, dronabinol (tetrahidrocannabinol) por vía oral y levonantradol por vía IM se han mostrado más eficaces que placebo y que otros fármacos como haloperidol, domperidona o metoclopramida, pero con una elevada frecuencia de efectos adversos (alteraciones del estado de ánimo, sedación, paranoia o hipotensión) (237).
4	Dexametasona (4-8 mg/12 horas), metoclopramida (5-10 mg/8 horas) o domperidona (20 mg/6 horas), y la combinación de dexametasona con cualquiera de los anteriores son eficaces en el tratamiento de los vómitos irruptivos tras tratamiento con quimioterapia o radioterapia (240-242).
1+	Fuera del contexto de los pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia, metoclopramida es eficaz en el tratamiento de las náuseas y vómitos en la FFV (232).
3	Haloperidol produce mejoría de las náuseas y vómitos (243).
3	Los antihistamínicos alivian las náuseas y vómitos producidos por alteraciones vestibulares (232).
1+	Las terapias de modificación de conducta son útiles en las náuseas y vómitos anticipatorios (244).
1+	Las benzodiazepinas (alprazolam y lorazepam), añadidas al tratamiento con antieméticos y al apoyo psicológico, son eficaces en las náuseas y vómitos anticipatorios (244).

Recomendaciones

⊗	El tratamiento de las náuseas y vómitos en el paciente en FFV requiere una valoración cuidadosa de la etiología y factores implicados (hipertensión endocraneal por invasión tumoral, trastornos metabólicos, fármacos, afectación visceral, etc.) para poder realizar un tratamiento individualizado.
---	--

D	En los pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia, la profilaxis de las náuseas y vómitos debería basarse en el riesgo de emesis.
B	En los vómitos inducidos por quimioterapia con moderado o bajo riesgo de emesis se recomienda la asociación de antagonistas de 5HT3 (como ondansetrón) y corticoides.
B	En los vómitos inducidos por quimioterapia con alto riesgo de emesis se recomienda la asociación de antagonistas de 5HT3, corticoides y aprepitant.
D	En los vómitos irruptivos tras el tratamiento con quimioterapia o radioterapia pueden utilizarse los corticoides, domperidona, metoclopramida o combinaciones de corticoides con metoclopramida o domperidona, dependiendo de la intensidad de los síntomas.
B	Metoclopramida es el tratamiento de elección en los pacientes con náuseas y vómitos sin relación con la quimioterapia o la radioterapia. Los antagonistas de de 5HT3 pueden añadirse a la terapia convencional en caso de escaso control de síntomas.
B	En los vómitos anticipatorios puede utilizarse la psicoterapia mediante técnicas conductuales. Alprazolam y lorazepam pueden utilizarse como terapia añadida al consejo y a la psicoterapia.

6.6.7. Estreñimiento

El estreñimiento afecta a una amplia proporción de pacientes en CP (ver tabla 2). En los pacientes oncológicos puede llegar hasta el 65% y en la insuficiencia renal hasta el 70%. La inmovilidad, la dieta, algunos trastornos metabólicos, como la hipercalcemia, y sobre todo el uso de fármacos, como los opioides, explican esta prevalencia. En los pacientes en FFV que reciben opioides, el estreñimiento puede estar presente hasta en el 87% de los casos (245).

Las pautas de tratamiento utilizadas en la población general referidas a la alimentación y al ejercicio físico son de difícil aplicación en los CP, por lo que la utilización de laxantes es una necesidad casi obligada (246).

No obstante, dentro del plan de cuidados generales del paciente deben incluirse la ingesta suficiente de líquidos, la dieta con aporte de fibra, la movilización adaptada a cada paciente y la anticipación ante el posible estreñimiento producido por fármacos (247).

La eficacia de los laxantes ha sido estudiada en dos revisiones recientes (245; 246). La revisión Cochrane examina el tratamiento en los pacientes en CP, mientras que la segunda se centra sólo en los pacientes en tratamiento con opioides.

Son muchos los laxantes empleados en CP; sin embargo, existen pocos ECA que hayan estudiado su eficacia. Ninguna de las dos revisiones encuen-

Opinión de
expertos
4

tra ECA o estudios de cohorte que evalúen los enemas o los supositorios de glicerina, por ejemplo.

Los laxantes pueden clasificarse según su mecanismo de acción:

- Formadores de bolo (metilcelulosa, plantago ovata).
- Activadores del peristaltismo intestinal (sen, senósidos A y B, bisacodilo, picosulfato sódico).
- Lubricantes y emolientes (docusato, aceites minerales).
- Osmóticos (lactulosa, lactitol, sales de magnesio, polietilenglicol).

La RS Cochrane (246), basada sólo en cuatro ECA (280 pacientes), encuentra moderada eficacia para lactulosa, sen, dantrón combinado con poloxámero (no comercializados en España), e hidróxido de magnesio combinado con parafina líquida. **RS de ECA 1+**

La segunda (245) confirma la eficacia de los mismos fármacos más la del polietilenglicol. No se han encontrado diferencias en eficacia o efectos secundarios entre lactulosa y sen o polietilenglicol. Las preferencias de los pacientes y la experiencia de uso del equipo determinan la elección del laxante. **RS de ECA 1+**

No encuentra datos suficientes que avalen la eficacia de otros laxantes usados comúnmente en CP, como las sales de magnesio solas, metilcelulosa o picosulfato sódico.

Otra situación clínica frecuente que complica el estreñimiento en los pacientes en CP es la impactación fecal (fecalomas), ya que limita la calidad de vida del paciente y su familia. Es necesario descartarlo mediante un examen rectal antes de prescribir tratamientos específicos para el estreñimiento. Para tratar la impactación fecal se recomienda el uso de laxantes administrados por vía rectal: supositorios (glicerina) o enemas (citrato sódico, fosfatos) (247). Su uso requiere una correcta analgesia del paciente. **Opinión de expertos 4**

Resumen de evidencia

1+	Lactulosa, sen, polietilenglicol, dantrón combinado con poloxámero e hidróxido de magnesio combinado con parafina líquida son eficaces en el tratamiento del estreñimiento en pacientes en CP que reciben o no opioides (245; 246).
----	---

Recomendaciones

⊗	Antes de prescribir un tratamiento con laxantes es necesario descartar la presencia de fecalomas.
A	Se recomienda el uso de laxantes (sen, lactulosa sola o asociada a sen, polietilenglicol, sales de magnesio y parafina líquida) junto a una dieta adecuada (fibra e hidratación suficiente) y ejercicio adaptado.

B	La prescripción de opioides debe acompañarse de medidas preventivas, incluidos los laxantes.
D	En el caso de impactación fecal pueden utilizarse laxantes por vía rectal (supositorios o enemas).

6.6.8. Diarrea

La diarrea es menos frecuente que el estreñimiento en CP, sobre todo en los de causa oncológica. En algunas series de casos se llega hasta el 30%; en el caso del SIDA puede presentarse hasta en el 90% (79) (ver tabla 8).

Como en muchos de los síntomas digestivos, la etiología es multifactorial. En la tabla 21 se describen las posibles causas de diarrea en CP. Una de las causas más frecuentes es el uso de laxantes (247).

Tabla 21. Etiología de la diarrea en CP

- Laxantes
- Medicamentos: antibióticos, AINE, antiácidos
- Quimioterapia (sobre todo 5-fluorouracilo e irinotecan)
- Radioterapia
- Síndrome de malabsorción: secuelas de cirugía digestiva, carcinoma de páncreas
- Tumores: digestivos y carcinoides
- Gastroenteritis y otras infecciones
- Obstrucción intestinal
- Impactación fecal

El abordaje inicial del paciente con diarrea en CP comienza por la identificación de la etiología. Es especialmente importante conocer la causa de la diarrea, ya que algunas terapias, como el uso de opioides, están contraindicadas en las diarreas infecciosas. Otras causas, como la toxicidad inducida por la quimioterapia y radioterapia, o los síndromes de malabsorción, precisan una terapia específica.

La diarrea producida por la quimioterapia, sobre todo con algunos agentes como el 5-fluorouracilo o irinotecan, requiere una evaluación y tratamiento específico. La toxicidad de la diarrea puede clasificarse de acuerdo con la frecuencia de deposiciones diarias y la afectación del estado general (tabla 22). Los grados 3 y 4 exceden el propósito de esta guía (consultar referencia (248)). Los grados 1 y 2 pueden tratarse en el domicilio del paciente, siempre que no existan complicaciones sistémicas (fiebre, signos de infección, disminución significativa de la capacidad funcional, etc.).

Tabla 22. Clasificación de la gravedad de la diarrea producida por la quimioterapia

	Grado				
	0	1	2	3	4
Pacientes sin colostomía	Ninguno	Aumento hasta 3 dps/d	Aumento entre 4 y 6 dps/d o dps nocturnas	Aumento de 7 o más dps/d o necesidad de hidratación parenteral	Deterioro que requiere cuidados intensivos o fracaso hemodinámico
Pacientes con colostomía	Ninguno	Ligero aumento en el contenido de la colostomía	Moderado aumento que no interfiere con las actividades del paciente	Severo aumento que interfiere con las actividades del paciente	Deterioro que requiere cuidados intensivos o fracaso hemodinámico
dps/d: deposiciones/día.					

Una vez identificada la causa, el tratamiento inicial se basa en una dieta apropiada con un aporte suficiente de líquidos y sales para evitar la deshidratación (247). **Opinión de expertos 4**

Los opioides son los fármacos más utilizados en el tratamiento de la diarrea en CP. Su utilización como analgésicos puede evitar el uso de antidiarreicos adicionales.

Loperamida es el antidiarreico de elección. Es eficaz también en el tratamiento de la diarrea producida por quimioterapia y radioterapia. Las pautas usadas en los ECA son variables y pueden llegar hasta los 16 mg/día (249-253). La pauta más común consiste en una dosis inicial de 4 mg, seguida de 2 mg en cada deposición hasta la normalización del ritmo intestinal sin superar los 16 mg/día. **ECA 1+**

En caso de diarrea refractaria, la eficacia de somatostatina y octreótido se ha evaluado en un metaanálisis con algunos problemas metodológicos (búsqueda limitada al inglés, descripción escasa de la evaluación de los artículos incluidos) (254). Esta publicación incluyó ECA y series de casos; sólo en tres ECA utilizaron somatostatina y ninguno de ellos en pacientes tratados con quimioterapia. Los resultados mostraron la eficacia de somatostatina y octreótido, aunque hubo heterogeneidad en los resultados. Los resultados fueron homogéneos en pacientes con SIDA (menor eficacia). Octreótido se utilizó en forma de dosis progresivas desde 50 mcg por vía subcutánea hasta 5.000 mcg cada 8 horas, con una duración de entre 2 días a 33 semanas. La duración en pacientes que recibían quimioterapia osciló entre 3 y 5 días. **RS de ECA 1+**

Este fármaco puede usarse también mediante bombas de infusión subcutánea. En nuestro país no tiene esta indicación aprobada.

Resumen de evidencia

1+	Loperamida es eficaz en el tratamiento de la diarrea inducida por quimioterapia y radioterapia (249-253).
1+	Octreótido es eficaz en el tratamiento de la diarrea refractaria (254).

Recomendaciones

D	El tratamiento de la diarrea en CP requiere la identificación de posibles causas corregibles, la valoración del grado en función del ritmo de las deposiciones y la afectación del estado general, y un tratamiento inicial con dieta y aporte de líquidos adecuados.
B	Loperamida está indicado cuando persista la diarrea de origen no infeccioso, incluidos los estadios 1 y 2 producidos por quimioterapia o radioterapia.
D	Loperamida está indicado hasta conseguir 12 horas sin deposiciones. En el caso de la radioterapia está indicada durante el tiempo que dure el tratamiento.
B	En caso de diarrea refractaria puede utilizarse octreótido por vía subcutánea (incluido el uso en bombas de infusión) en casos seleccionados.

6.6.9. Obstrucción intestinal

La obstrucción intestinal maligna (OIM) es frecuente en los pacientes en CP oncológicos, sobre todo en los casos de tumores digestivos y ginecológicos. En el cáncer colorectal puede oscilar entre el 4,4%-24%, en el de ovario entre el 5,2%-42% y en otros tumores en fase avanzada entre el 3% y 15% (255).

Aunque la presencia tumoral es la causa implicada en la mayoría de los pacientes, hay que descartar otras causas posibles, como las adherencias tras cirugía, la impactación fecal debida al estreñimiento y los efectos secundarios farmacológicos, sobre todo de los opioides.

Las alternativas terapéuticas en la OIM son la cirugía, el tratamiento endoscópico y el tratamiento médico. Habitualmente, la cirugía consiste en la realización de una colostomía paliativa. El tratamiento endoscópico consiste en la colocación de prótesis metálicas autoexpandibles (PMA/stents).

La decisión sobre el tratamiento quirúrgico es compleja. Se necesita valorar cuidadosamente los beneficios que se obtienen con la cirugía en términos de resolución de la obstrucción, alivio del dolor, recidiva de la obstrucción y calidad de vida. Es preciso tener en cuenta el pronóstico vital del pa-

ciente y las complicaciones de la cirugía, ya que la mortalidad operatoria y las complicaciones posteriores son mucho más elevadas en estos pacientes (255). En la tabla 23 se presenta un listado de contraindicaciones a la cirugía recogidas de una GPC sobre este tema (256).

Tabla 23. Contraindicaciones para la cirugía en la OIM

Absolutas	Relativas
<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer metastático demostrado por cirugía previa • Carcinomatosis intraabdominal que produce trastornos de motilidad • Masas difusas abdominales palpables • Ascitis masiva rápidamente recurrente tras paracentesis 	<ul style="list-style-type: none"> • Metástasis extraabdominales que producen síntomas de difícil control (p.ej. disnea) • Extensión tumoral extraabdominal no sintomática • Deterioro general grave • Estado nutricional con deterioro grave • Edad avanzada asociada a caquexia • Radioterapia previa abdominal o pélvica

Opinión de expertos
4

Existe una RS Cochrane sobre la cirugía de la OIM en el cáncer gastrointestinal y ginecológico avanzado. Esta revisión no localizó ningún ECA y se basa en 2.058 pacientes que provienen de 24 estudios retrospectivos y uno prospectivo. Se obtuvo una mejoría entre el 42% y 80% de los casos con recurrencia de la obstrucción entre el 10% y 50%. La mortalidad perioperatoria osciló entre el 5% y 32%, con una importante morbilidad postoperatoria (infección de la herida, dehiscencias, sepsis, fístulas, tromboembolismo, etc.). La morbilidad postoperatoria es muy frecuente en estos pacientes, oscilando en las diferentes series entre el 9% y 90% de los casos (255).

RS de series de casos
3

El tratamiento mediante PMA es una técnica reciente que se utiliza tanto como paso previo a la cirugía curativa como paliativa. Consiste en la inserción endoscópica por vía rectal de un tubo cilíndrico en forma plegada que se expande una vez colocado y logra recanalizar la obstrucción. Son escasos los estudios comparativos realizados hasta ahora con otras alternativas como la cirugía.

Una reciente RS, sin metaanálisis, ha estudiado la eficacia y las complicaciones de la técnica en ambas situaciones (curativa o paliativa) (257). Se incluyeron 88 artículos, de los cuales sólo 15 fueron comparativos frente a la cirugía, dos de ellos ECA. El resto fueron 73 series retrospectivas de casos.

RS de ECA y series de casos
1+/3

De los 1.785 pacientes incluidos, en 762 (43%) se usó la PMA con intención paliativa.

La calidad de la información (métodos para evaluar los resultados, duración del estado funcional de PMA, necesidad de reintervención, etc.) proporcionada por los estudios fue pobre. En la tabla 24 se resumen los principales resultados en la población con intención paliativa.

Tabla 24. Resultados (% y rango) de la colocación de PMA con intención paliativa en la OIM (257)

Resultados	Mediana %	Rango %
Prótesis funcionante al final de seguimiento o fallecimiento	90	53-100
Perforación	4,5	0-83
Recolocación de nueva prótesis	20	0-100
Movilización postoperatoria de la prótesis	11	0-50
Obstrucción	12	1-92

En los dos ECA incluidos en la revisión, la PMA tenía intención paliativa y se comparó frente a cirugía. Se incluyeron 52 pacientes aleatorios (pero sin especificación del método) y la evaluación de resultados no fue ciega (258; 259). Los resultados en cuanto a supervivencia y recuperación de la alimentación oral fueron similares en ambos grupos, pero el periodo de hospitalización fue significativamente menor en el grupo de PMA. En uno de los ECA, la obstrucción no fue completa (259).

ECA
1+/-

El tratamiento médico de la OIM en los pacientes en los que no se ha considerado apropiada la cirugía va dirigido al alivio de los síntomas, como el dolor, las náuseas o los vómitos. Ello requiere un tratamiento asociado de antieméticos, analgésicos y antisecretorios (256).

Opinión de expertos
4

Los corticoides han sido ampliamente utilizados en esta indicación en base a su efecto antiinflamatorio y antisecretor. Feuer realizó una revisión sobre estos fármacos (260). Localizó 10 estudios (sólo tres ECA) con 270 pacientes en total, que utilizaron corticoides intravenosos (rango de dosis equivalente a dexametasona entre 6 y 16 mg). Se encontró una tendencia a la mejoría del cuadro obstructivo sin alcanzar una diferencia significativa y sin efectos sobre la mortalidad ni datos sobre nuevos episodios obstructivos. Los ECA presentaron algunos problemas metodológicos, como los tratamientos concomitantes utilizados y la pérdida de pacientes.

RS de ECA
1+/-

La reciente revisión de Mercadante (261) estudió cualquier tratamiento médico: corticoides frente a placebo (mismos ECA que la RS Cochrane) y octreótido frente a butilscopolamina (103 pacientes), añadido a un tratamiento estándar de soporte. Esta última comparación incluyó tres ECA con problemas metodológicos en una población de peor pronóstico que la de los ECA de corticoides. Las dosis utilizadas fueron de entre 0,3-0,8 mg/día de octreótido y 60-80 mg/día de butilscopolamina. Las variables de resultado consideradas fueron náuseas y vómitos, dolor, sequedad de boca, astenia y anorexia. Octreótido se mostró más eficaz en el alivio de las náuseas, sin diferencias en el resto de variables, incluidos los efectos adversos. En nuestro país no tiene esta indicación aprobada.

RS de ECA
1+/-

No existen comparaciones entre octreótido y corticoides.

Resumen de evidencia

1+	La cirugía y la colocación de PMA son tratamientos eficaces en pacientes seleccionados con OIM (255; 260).
1+/-	El tratamiento endoscópico con colocación de PMA requiere un menor tiempo de hospitalización que la cirugía paliativa (257).
1+/-	Los corticoides presentan una tendencia no significativa en la resolución de los síntomas en la OIM, sin conseguir cambios en la mortalidad (261).
1+	Octreótido es más eficaz en el alivio de las náuseas y vómitos que butilescopolamina e igual de eficaz en el resto de variables, incluida la supervivencia en la OIM (261).

Recomendaciones

D	Los pacientes con OIM requieren una valoración individual que tenga en cuenta su situación funcional, incluidas las contraindicaciones quirúrgicas; la localización de la obstrucción; sus preferencias; la disponibilidad de las técnicas quirúrgicas o endoscópicas, y la experiencia con ellas en el medio donde se trata al paciente.
C	La cirugía y la colocación endoscópica de prótesis metálicas autoexpandibles (PMA/stents) pueden utilizarse en pacientes con OIM seleccionados.
C	El tratamiento médico de la obstrucción intestinal debe incluir analgésicos, antieméticos y antiseoretos. Pueden utilizarse, como terapia añadida, corticoides y butilescopolamina.
⊗	El octreótido puede utilizarse en caso de ausencia de respuesta a las medidas anteriores.

6.6.10. Ascitis

La ascitis puede presentarse entre un 15% y un 50% de los pacientes con cáncer (262). Es mucho más frecuente en determinados tipos de tumores, como el de pulmón, ginecológico, de páncreas o colon. Hasta un 20% de los casos lo son por neoplasia desconocida.

Una RS reciente estudió la evidencia existente sobre las medidas utilizadas en la práctica: paracentesis, diuréticos y derivaciones peritoneovenosas (263).

La RS no localizó ningún ECA. A continuación se resumen sus hallazgos:

- **Paracentesis:** tres series de casos y dos estudios de cohortes. Mostraron una eficacia elevada en el alivio de síntomas, pero con efectos secundarios. Los estudios realizan evacuaciones de hasta 5 litros. No parece que la administración rutinaria de sueroterapia o albúmina sea eficaz.

RS de
distintos
tipos de
estudio
2+/3

- **Diuréticos:** un ensayo abierto, tres cohortes y una serie de casos. Se evaluaron furosemida IV y espironolactona, sola o combinada con furosemida. Se consigue una modesta eficacia, pero con posibles alteraciones de iones y de la función renal.

Espironolactona puede recomendarse sola o combinada, a las dosis empleadas en la ascitis de etiología no maligna.

- **Derivaciones peritoneovenosas:** se encontraron 21 series de casos y un ensayo no controlado. Se compararon dos tipos de derivaciones (Le Veen y Denver) que difieren en la presión a la que funcionan, sin que pudiera concluirse cuál es mejor. Se observó una peor respuesta para las neoplasias gastrointestinales y mejor para neoplasias de mama y ovario. La medida se mostró eficaz, pero se presentan efectos secundarios frecuentes y graves en el 6% de los casos (obstrucción, edema pulmonar, embolismo pulmonar, etc.), lo que obliga a una selección muy cuidadosa de los pacientes que pueden beneficiarse de esta medida.

Resumen de evidencia

3	La paracentesis, diuréticos y derivaciones peritoneovenosas alivian los síntomas producidos por la ascitis.
---	---

Recomendaciones

D	En caso de ascitis maligna que precise tratamiento sintomático puede utilizarse la paracentesis.
D	Puede plantearse el tratamiento con diuréticos en casos muy seleccionados en los que se sospeche la presencia de niveles de renina elevados, y en ascitis por cirrosis avanzada.
D	Las derivaciones peritoneovenosas deben plantearse en casos seleccionados tras el fracaso de las medidas anteriores.

6.6.11. Hipo

El hipo es un reflejo respiratorio definido por la contracción espasmódica, súbita e involuntaria de una de las caras del diafragma, seguida de un cierre brusco de la glotis, lo que origina un sonido peculiar y característico.

Se clasifica como agudo (duración <48 horas), persistente (\geq 48 horas) o intratable (>2 meses).

No existen datos exactos sobre la prevalencia del hipo en los pacientes en CP, pero en algunos casos puede llegar a ser causa de importante sufrimiento del paciente y su familia (229).

El hipo puede producirse por estimulación directa de los nervios frénico y vago, y por acción del sistema nervioso central. Existen muchas causas que pueden actuar a través de estos mecanismos; entre ellas, enfermedad tumoral abdominal o mediastínica, esclerosis múltiple, efectos de los tratamientos (dilatación gástrica, cirugía abdominal, etc.), efectos secundarios farmacológicos (corticoides, opioides, BDZ, etc.), procesos intercurrentes (neumonía, pleuritis, etc.).

Hay que tener en cuenta que pueden coexistir varios mecanismos de acción en un mismo paciente.

Las primeras medidas en el tratamiento van encaminadas a inhibir el reflejo del hipo: apnea forzada, estimulación faríngea por diversos métodos, como un catéter plástico, masaje del paladar blando, etc.

En caso de que persista el hipo con afectación importante del paciente hay que recurrir al tratamiento farmacológico.

En ausencia de ECA en pacientes en CP, la literatura recoge múltiples series de casos con experiencias con diferentes fármacos.

Series de
casos
3

En la tabla 25 se recogen las pautas más recomendadas por diferentes autores (229; 264; 265). Algunas pueden combinarse, como por ejemplo fármacos que actúen a nivel central como baclofeno o metoclopramida con omeprazol.

Tabla 25. Fármacos y dosis utilizados en el tratamiento del hipo

Fármaco	Dosis
Clorpromazina	25-50 mg/6-8 horas
Metoclopramida	10 mg/6-8 horas
Baclofeno	5-10 mg/12 horas (hasta 20 mg/8 h si es necesario)
Gabapentina	300-600 mg/8 h
Nifedipino	10-20 mg/8 h
Haloperidol	3 mg por la noche
Omeprazol	20 mg/día

El baclofeno es el fármaco más estudiado, por lo que puede ser la primera droga a utilizar en estos casos. Algunos autores desaconsejan clorpromazina por los efectos adversos (229).

En casos de persistir un hipo que no responde a las anteriores medidas, está indicada la utilización de midazolam IV (229) antes de recurrir a otras técnicas quirúrgicas que se escapan del objetivo de esta GPC.

Resumen de evidencia

3	Los pacientes con hipo persistente o intratable responden en grado variable a medidas no farmacológicas y a algunos fármacos (229).
---	---

Recomendaciones

D	El tratamiento del paciente con hipo persistente o intratable requiere una valoración cuidadosa y tratamiento de las posibles causas. En caso de persistir el hipo, se debe intentar un tratamiento con medidas físicas.
D	En caso necesario puede usarse un tratamiento farmacológico (baclofeno, metoclopramida, haloperidol, nifedipino o gabapentina), teniendo en cuenta las interacciones y efectos secundarios en cada caso. Baclofeno es el fármaco inicial si no existe contraindicación para su uso. Puede usarse solo o combinado con omeprazol.
D	En caso de hipo intratable, y tras el fracaso de la terapia por vía oral, puede usarse midazolam parenteral.

6.7. Cuidados de la piel

Las preguntas que se van a responder son:

<ul style="list-style-type: none">• ¿Cuál es la mejor forma de prevenir úlceras en personas en FFV?• ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de las úlceras en personas en FFV?• ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de las úlceras neoplásicas?• ¿Cuál es el tratamiento más adecuado del prurito?
--

6.7.1. Prevención y tratamiento de las úlceras

Los problemas de la piel son muy frecuentes en las personas en FFV por diversas razones: malnutrición, deshidratación, inmovilidad, además de las que puedan derivarse de los tratamientos como radioterapia o quimioterapia, o por la propia naturaleza de la enfermedad, como en el caso de las úlceras neoplásicas. En los aspectos preventivos de las úlceras por presión, las medidas deben ser similares a las que se utilizan en cualquier paciente, si bien en el tratamiento, los objetivos han de priorizar el confort sobre la curación. Es importante tener en cuenta el impacto de la patología cutánea sobre la percepción de la propia imagen y su impacto en la vida del paciente y de sus cuidadores.

¿Cuál es la mejor forma de prevenir úlceras en personas en FFV?

Las úlceras por presión (UPP) son lesiones de la piel que pueden afectar al músculo e incluso al hueso y están causadas por una combinación de factores entre los que destacan la presión, la tracción y el cizallamiento, siendo determinante la relación presión/tiempo para su aparición. Pueden darse en cualquier localización, aunque las más frecuentes son las prominencias óseas (266).

La prevención es la herramienta esencial de las UPP y en el caso de los pacientes en la FFV, si no pueden prevenirse totalmente, es importante retrasar al máximo su aparición para minimizar el impacto en la calidad de vida del paciente.

El alivio de la presión se consigue mediante cambios posturales y, cuando sea necesario, la utilización de dispositivos para este fin. La revisión Cochrane sobre este tema (267) concluye que las diferentes alternativas de espumas frente al colchón estándar pueden reducir la incidencia de las UPP. Están poco claras las ventajas relativas de los dispositivos de baja presión constante, de presión alterna, y de los diferentes sistemas de presión alterna. En general, los estudios presentan limitaciones metodológicas, por lo que es un tema que requiere más investigación.

RS de ECA
1++

Otra revisión (268) respecto a la prevención de las UPP concluye que los cambios posturales, las superficies especiales de apoyo, el buen estado nutricional y la hidratación de la piel son las mejores estrategias en prevención, pero la calidad de los ECA es baja en general.

RS de ECA
1+

Por lo demás, las medidas de cuidado de la piel son: mantenerla limpia, seca e hidratada; evitar las arrugas en la ropa del paciente o de la cama, y no elevar la cabecera de la cama más de 30 grados.

Opinión de expertos
4

Los ácidos grasos hiperoxigenados han demostrado su utilidad en la prevención de UPP (269).

ECA
1+

¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la UPP en personas en FFV?

Si, pese a las medidas de prevención, aparecen úlceras de presión, el tratamiento debe ser realista en sus objetivos y aceptado por el paciente. El objetivo principal es minimizar el impacto de las UPP en la calidad de vida del paciente y, si las medidas implementadas no contribuyen a aumentar el confort del paciente, hay que replantearse el tratamiento.

RS de ECA
1+

Para elegir el apósito apropiado para cada úlcera hay que tener en cuenta que no hay evidencia que demuestre la superioridad de un tipo frente a otro (266), por lo que habrá que considerar el estadio de la úlcera, los objetivos y el confort del paciente.

Las condiciones que cumple el apósito ideal son:

- Permite absorber el exceso de exudado de la superficie de la herida

- Proporciona un ambiente húmedo a la herida
- Es estéril, no permite la contaminación de la herida
- Reduce el dolor
- Es fácil de quitar y poner
- No causa reacciones alérgicas
- No produce daño a los tejidos al quitarlo
- Es impermeable a los microorganismos
- Proporciona aislamiento térmico

En los pacientes en la FFV son aspectos muy importantes el dolor, el control del exudado y del olor (220). Un estudio realizado con este tipo de pacientes (270) comprobó, con resultados positivos, la eficacia de un gel de diamorfina para disminuir el dolor producido por las UPP en pacientes de un *hospice*. El estudio es muy pequeño para poder generalizar los resultados. Dado que, de momento, no se comercializa el gel de diamorfina en nuestro medio, estas conclusiones no nos aportan una información de utilidad práctica inmediata; sin embargo, es importante para futuras investigaciones.

No existen datos acerca de la calidad de vida.

¿Cuál es el tratamiento más adecuado de las úlceras neoplásicas?

Una revisión Cochrane abordó el tema de los tratamientos tópicos de las úlceras neoplásicas (271). Esta revisión localizó dos estudios:

RS de ECA
1+

- Un estudio sobre la aplicación tópica de una solución de miltefosina al 6%.
- Un segundo estudio sobre metronidazol tópico en gel al 0,8%.

En el caso de la miltefosina, el tiempo hasta el fallo del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de intervención (mediana 56 días, rango 8-324) que en el grupo control (mediana 21 días, rango 8-197).

En el estudio con metronidazol se observa una disminución del olor en el grupo de intervención que no alcanza significación estadística.

Estos ensayos incluyeron a pocos pacientes, especialmente el del metronidazol, y son de calidad baja, lo que no permite sacar conclusiones firmes. Hay una evidencia débil de que miltefosina en solución tópica al 6% puede frenar la progresión de la ulceración.

Resumen de evidencia

1+	Las diferentes alternativas de superficies especiales ayudan a prevenir las úlceras, comparadas con el colchón tradicional (267).
1+	Los ácidos grasos hiperoxigenados son eficaces en la prevención de las UPP (269).

4	Los cambios posturales, el mantenimiento de la mejor nutrición posible y la higiene e hidratación de la piel son cuidados apropiados para prevenir la aparición de las UPP (268).
1+	No hay evidencia de la superioridad de un tipo de apósito para el tratamiento de las UPP. Hay evidencia débil de que miltefosina en solución tópica al 6% puede frenar la evolución de las úlceras neoplásicas (271).

Recomendaciones

D	Las medidas de prevención de las UPP son: cambios posturales, adecuada nutrición, no elevar la cabecera de la cama más de 30 grados y mantener una adecuada limpieza e hidratación.
A	Se recomienda utilizar superficies especiales de apoyo en pacientes con alto riesgo de desarrollar UPP.
A	Se recomienda el uso de ácidos grasos hiperoxigenados en pacientes con alto riesgo de desarrollar UPP.
D	Se recomienda elegir el tipo de apósito en función del estadio y características de la úlcera, de los objetivos y de la preferencia del paciente.
D	Puede utilizarse metronidazol por vía tópica para disminuir el olor en úlceras neoplásicas.
B	Puede utilizarse miltefosina en solución tópica al 6% para frenar la evolución de las úlceras neoplásicas.

6.7.2. Prurito

Es un síntoma frecuente en pacientes en CP. Se estima que puede estar presente hasta en el 27% de los pacientes con tumores y hasta en el 80% si cursan con colestasis. En los pacientes con insuficiencia renal avanzada puede llegar hasta el 77% de los casos (mediana 55%) (272).

El *prurito* se define como la sensación desagradable que induce al rascado, y que mejora o cede al hacerlo. Su origen puede ser cutáneo (dermatitis, sarna, etc.), neuropático (debido a lesiones de las vías aferentes del sistema nervioso: neuritis periféricas), neurogénico (debido a mediadores que actúan a nivel central, como por ejemplo los opioides) y, por último, psicógeno.

La etiopatogenia del prurito es compleja y no suficientemente estudiada. Existen diferentes mediadores químicos responsables de la aparición del prurito (histamina, serotonina, citoquinas, factores del crecimiento, prostaglandinas, etc.). En algunos casos está presente más de un mediador. Su conocimiento permite la mejor selección del tratamiento farmacológico. Por

ejemplo, en la colestasis existe un aumento de los opioides endógenos, mientras que en la insuficiencia renal existen múltiples mediadores involucrados, por lo que los antihistamínicos no son un tratamiento de elección en el primer caso pero sí en el segundo. Los antagonistas de los opioides pueden ser útiles en la colestasis y han mostrado resultados discordantes en la insuficiencia renal (273).

Los pacientes en CP pueden presentar prurito de etiología cutánea debido a dermatosis primarias, alguna de ellas producidas por radioterapia o fármacos (eczema, urticaria, micosis, piel seca, etc.), o directamente relacionadas con tumores primarios o metastásicos. Dentro del prurito generalizado destacan los síndromes paraneoplásicos, la colestasis, la insuficiencia renal avanzada, el producido por algunos tipos especiales de tumores hematológicos como la policitemia o la enfermedad de Hodgkin y el inducido por fármacos, especialmente por los opioides.

La causa más frecuente del prurito, igual que en la población general, es la piel seca. Por tanto, resulta especialmente importante su prevención mediante cuidados generales de la piel.

En estos pacientes, la higiene e hidratación de la piel mediante el uso de jabones suaves sin detergente, cremas hidratantes y emolientes están especialmente indicadas.

Opinión de
expertos
4

El tratamiento del prurito requiere, en primer lugar, la identificación y tratamiento de la causa subyacente, con especial énfasis en los fármacos. Sin embargo, existe una serie de medidas generales sencillas de proporcionar. Entre ellas están: mantener una hidratación cutánea correcta, dar baños con agua tibia y agentes emolientes, evitar alcohol y comidas picantes, recortar las uñas, uso de guantes de algodón nocturnos, evitar el calor y la ropa ajustada, etc. (274).

La evidencia acerca de los agentes tópicos es escasa. Puede utilizarse loción de calamina o polvos con mentol al 0,25-2%. Los corticoides tópicos pueden emplearse en casos de prurito localizado (274).

En la insuficiencia renal avanzada puede utilizarse la fototerapia con rayos ultravioleta.

Cuando la etiología es la obstrucción biliar puede plantearse la derivación biliar. En el prurito inducido por opioides se debe valorar la continuidad de los mismos.

Al igual que en el tratamiento del prurito en la población general, existen pocos ECA realizados en CP. Existen varias revisiones narrativas que han examinado la eficacia de los diferentes tratamientos, con muchas conclusiones contradictorias. La mayoría de los estudios considerados son series de casos con pocos pacientes y muchos de ellos no realizados específicamente en CP; por ejemplo, los ECA realizados sobre rifampicina en la colestasis maligna (275).

Por eso, con mucha frecuencia es necesario el tratamiento con sucesivos fármacos, valorando la respuesta individual al tratamiento.

En base a las diferentes revisiones y estudios (273-281), en la tabla 26 se resumen los tratamientos con una propuesta de inicio y orden secuencial, teniendo en cuenta el mecanismo de acción y la eficacia.

ECA, series de casos, opinión de expertos
1+/3/4

Tabla 26. Propuesta de selección de tratamiento según etiología del prurito

Causa	Propuesta farmacológica
Colestasis	1. Naltrexona 2. Andrógenos (metiltestosterona o danazol) 3. Rifampicina 4. Colestiramina
Uremia	1. Fototerapia 2. Antihistamínicos 3. Ondansetrón 4. Mirtazapina 5. Talidomida
Síndromes paraneoplásicos	1. Paroxetina 2. Mirtazapina 3. Combinación de 1 y 2 4. Talidomida
Neoplasias hematológicas	1. Cimetidina 2. Paroxetina
Piel seca	1. Hidratación tópica. Emolientes 2. Antihistamínicos
Opioides	1. Sustitución o rotación de opiodes 2. Ondansetrón
Las opciones de tratamiento están numeradas para ser utilizadas en el orden en el que aparecen.	

Resumen de evidencia

2+/3	Diferentes fármacos han mostrado aliviar el prurito en series de pacientes: naltrexona, antihistamínicos H1 y H2, ondansetrón, andrógenos, talidomida, mirtazapina (273; 274; 276-281).
1+	Paroxetina es eficaz en el alivio del prurito no dermatológico en población en CP (278).
1+/-	Rifampicina es eficaz en el tratamiento del prurito de las hepatopatías crónicas (275).

Recomendaciones

D	El manejo inicial de la persona con prurito consiste en identificar y, si es posible, tratar específicamente las causas subyacentes, con especial hincapié en los fármacos. Deben evitarse factores agravantes, como el alcohol, las comidas picantes, el calor, el uso de ropa ajustada, la utilización de jabones con detergentes, etc.
D	Deben proporcionarse cuidados generales de la piel que incluyan una hidratación suficiente y prevención de lesiones de rascado.
D	En caso necesario se administrarán tratamientos farmacológicos según el origen del prurito (por opioides, urémico, colestasis, paraneoplásico, piel seca). El tratamiento se podrá cambiar según la respuesta terapéutica, siguiendo el esquema propuesto en la tabla 26.

6.8. Síntomas urinarios

Las preguntas que se van a responder son:

- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado del tenesmo vesical?

6.8.1. Tenesmo vesical

Es el dolor que se presenta en el área hipogástrica (suprapúbica) y puede asociarse a otros síntomas como la disuria, polaquiuria, nocturia y urgencia, y también como retención o incontinencia (282). Sus causas más comunes se resumen en la tabla 27.

Tabla 27. Causas comunes de dolor o tenesmo vesical en CP (282)

Infección del tracto urinario	Cuerpo extraño
<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana, incluida cistitis tuberculosa • Fúngica (pacientes inmunocomprometidos) • Uretritis • Herpes genital • Vaginitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Catéter uretral o suprapúbico • Cálculo vesical
Anatómica	Inestabilidad vesical
<ul style="list-style-type: none"> • Masa pélvica • Obstrucción uretral • Cistocele 	<ul style="list-style-type: none"> • Espasmo vesical idiopático • Espasmo vesical secundario: contracciones en la zona del catéter coágulos sanguíneos, tumores o infección

Neoplásica	Inflamatoria
<ul style="list-style-type: none"> • Tumor de vejiga • Tumores uretrales 	<ul style="list-style-type: none"> • Espasmo vesical idiopático • Radioterapia • Quimioterapia (ciclofosfamida) • Quimioterapia intravesical o inmunoterapia para cáncer vesical • Amiloide

Tratamiento del tenesmo vesical

No existe evidencia acerca de cómo tratar el tenesmo vesical, por lo que las recomendaciones se basan en consenso de expertos (282). Opinión de expertos
4

El tratamiento no farmacológico consiste en insistir sobre hábitos regulares de micción, ingesta adecuada de líquidos y evitación de cafeína y alcohol.

Los fármacos utilizados más habitualmente se recogen en la tabla 28.

Tabla 28. Fármacos utilizados con más frecuencia en el tenesmo vesical

<p>Antiespasmódicos:</p> <p>Oxibutinina 2,5-5 mg/6-10 h Tolterodina 2 mg/12 h Cloruro de trospio 20 mg/12 h</p> <p>Antidepresivos tricíclicos:</p> <p>Amitriptilina 25-50 mg por la noche Imipramina 25-50 mg por la noche</p> <p>AINE y corticoides</p> <p>Anestésicos locales con o sin opioides por vía intravesical:</p> <p>Instilación de lidocaína 2% mediante catéter, durante 20 minutos-1 h Bupivacaína 0,5% combinado con morfina 10-20 mg tres veces al día mediante catéter, 30 minutos</p> <p>Anticolinérgicos vía SC en bolos o en infusión continua:</p> <p>Butilescopolamina de hioscina 60-120 mg en 24 h</p>

Resumen de evidencia

4	No hay evidencia acerca del tratamiento del tenesmo vesical en CP (282).
---	--

Recomendaciones

D	En ausencia de evidencia sobre cuál es el mejor tratamiento del tenesmo vesical en CP, pueden utilizarse fármacos anticolinérgicos, antiespasmódicos, AINE, corticoides y anestésicos locales.
---	--

6.9. Urgencias

Las preguntas que se van a responder son:

- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la hipercalcemia en la persona en FFV?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la compresión medular en la persona en FFV?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de las crisis convulsivas en la persona en FFV?
- ¿Cuál es el tratamiento más adecuado de la hemorragia en la persona en FFV?

6.9.1. Hipercalcemia

La hipercalcemia ocurre en el 10%-20% de los pacientes con cáncer, tanto en tumores sólidos como en leucemia. Los cánceres que se asocian con mayor frecuencia a hipercalcemia son los de mama, pulmón, próstata y mieloma múltiple (283; 284).

La hipercalcemia tumoral puede darse por tres mecanismos: metástasis osteolíticas (frecuente en cáncer de mama y pulmón), hipercalcemia humoral (secreción tumoral de proteína relacionada con la hormona paratiroidea, causa frecuente en tumores sólidos no metastásicos y algunos pacientes con linfomas no-Hodgkin) y producción tumoral de calcitriol (causa de la mayoría de las hipercalcemias en la enfermedad de Hodgkin y en un tercio de los linfomas no-Hodgkin) (283).

Los signos y síntomas más característicos se describen en la tabla 29. Los profesionales que atienden a pacientes en CP deben estar alerta y sospechar hipercalcemia ante pacientes que empeoran su estado general sin una causa clara y con clínica sugestiva, ya que existen tratamientos efectivos. El tratamiento se considera necesario cuando existen síntomas y puede no ser necesario si se prevé una muerte próxima (284).

Tabla 29. Características clínicas de la hipercalcemia maligna (284)

General	Gastrointestinal	Neurológico	Cardiológico
Deshidratación Polidipsia Prurito	Anorexia Pérdida de peso Náuseas Vómitos Estreñimiento Ileo paralítico	Fatiga Letargo Confusión Miopatía Convulsiones Psicosis	Bradicardia Arritmias auriculares Arritmias ventriculares Aumento intervalo PR Disminución del intervalo QT Onda T ancha

El tratamiento consiste en la rehidratación seguida de la administración de fármacos hipercalcemiantes (bifosfonatos, calcitonina, otros). Se deben re-

tirar los fármacos que producen hipercalcemia (diuréticos tiazídicos, vitaminas A y D). Los niveles séricos de calcio se calculan en base a la siguiente fórmula (284):

$$\text{Calcio corregido} = \text{calcio medido} + [40 - \text{albúmina sérica (g/l)}] \times 0,22$$

Se considera hipercalcemia las cifras de calcio corregido superiores a 2,6 mmol/litro (10,4 mg/dl). Los síntomas generalmente se manifiestan sólo a partir de 3,0 mmol/litro (12 mg/dl). Los niveles a partir de 4,0 mmol/litro (16 mg/dl)⁸ pueden producir la muerte en pocos días si no se tratan.

Hidratación

Se recomienda la hidratación, bien por vía oral si la situación clínica del paciente lo permite, bien por vía intravenosa en los casos más graves. La hidratación por sí sola raramente permite normalizar los niveles de calcio y es necesario monitorizarla para evitar la sobrecarga de fluidos. La terapia estándar aceptada es de 2-3 l/día, con monitorización diaria de electrolitos. No hay evidencia de que los diuréticos de asa sean útiles como terapia adjunta a la hidratación y pueden agravar la hipovolemia y los trastornos electrolíticos, por lo que no se recomienda su uso rutinario (283; 284); estarían indicados sólo en caso de sobrecarga.

Opinión de
expertos
4

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos se consideran el tratamiento farmacológico de elección en la hipercalcemia maligna (284; 285).

Una revisión sistemática (132) analizó la eficacia de los bisfosfonatos sobre la morbilidad ósea en el cáncer metastásico, incluyendo también el efecto sobre la hipercalcemia. Además de los beneficios a nivel óseo (disminución de fracturas y necesidad de radioterapia), los bisfosfonatos redujeron el riesgo de hipercalcemia [OR 0,54 (IC 95%: 0,36-0,81)].

RS de ECA
1+

Otra revisión sistemática evaluó la eficacia de los distintos bisfosfonatos, dosis y pautas; se incluyeron 26 ECA (285); la búsqueda finalizó en junio de 2001. El resultado principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron la normocalcemia. Pamidronato fue superior a etidronato (7,5 mg/kg) y a dosis bajas de clodronato (600 mg). Pamidronato mostró una eficacia similar a 1.500 mg de clodronato. Alendronato fue igual de eficaz que 600 mg de clodronato y superior a etidronato. El ácido zoledrónico fue superior a pamidronato. Ibandronato y pamidronato mostraron una eficacia similar, aunque los estudios presentaban problemas metodológicos. Los estudios que compararon distintas dosis mostraron que la eficacia aumenta con la dosis. El tiempo medio requerido para alcanzar la normocalcemia osciló entre 2-6

⁸ Conversión a mg/dl: dividir entre 0,2495.

días, sin que se observaran diferencias entre los distintos bisfosfonatos o pautas. El tiempo de recaída fue menor con pamidronato en comparación con clodronato o etidronato. La revisión concluye que los bisfosfonatos por vía IV son los fármacos de elección en la hipercalcemia aguda (ver tabla 30), ya que logran la normocalcemia en el 70% de los pacientes y son bien tolerados. Recomienda el uso de dosis altas de aminobisfosfonatos potentes (como zoledrónico, pamidronato), independientemente de los niveles basales de calcio.

Tabla 30. Pautas de bisfosfonatos en infusión IV para hipercalcemia (284; 286)

Pamidronato 30-90 mg/2-4 h
Zoledrónico 4 mg/15 min
Ibandrónico 2-4 mg/1-2 h

Calcitonina

Calcitonina es eficaz aproximadamente en un tercio de los pacientes y reduce los niveles de calcio en 4 horas, pero generalmente no se alcanza la normocalcemia. Es poco utilizado en CP (284). Su eficacia se limita a las primeras 48 horas (283).

Opinión de expertos
4

La calcitonina de salmón se utiliza por vía IM o SC a dosis de 4 UI/kg cada 12 horas; las dosis pueden aumentar hasta 6-8 UI/kg cada 6 horas. La aplicación nasal no es eficaz para la hipercalcemia.

Corticoides

Se utilizan en tumores hematológicos o en pacientes con hipervitaminosis D debida a granulomatosis (283; 284). La pauta recomendada es prednisolona 40-100 mg/día por vía oral (284).

Opinión de expertos
4

Resumen de evidencia

4	La hidratación es necesaria, aunque por sí sola raramente permite normalizar los niveles de calcio, y es necesario monitorizarla para evitar la sobrecarga de fluidos (283; 284).
1+	Los bisfosfonatos por infusión IV consiguen la normocalcemia en el 70% de los pacientes en 2-6 días y son bien tolerados. Las dosis altas de aminobisfosfonatos potentes parecen ser más eficaces (285).

4	Calcitonina de salmón por vía IM o SC es eficaz aproximadamente en un tercio de los pacientes y reduce los niveles de calcio en cuatro horas, con más rapidez que los bisfosfonatos, pero raramente se alcanza la normocalcemia y su eficacia se limita a las primeras 48 horas (283).
---	--

Recomendaciones

⊗	Considerar la posibilidad de hipercalcemia en pacientes con empeoramiento de su estado general sin una causa clara que lo explique.
A	El tratamiento de elección de la hipercalcemia grave es la hidratación junto con fármacos hipocalcémiantes.
A	Los bisfosfonatos por vía IV son los fármacos de elección en la hipercalcemia aguda; se recomiendan dosis altas de aminobisfosfonatos potentes (como ácido zoledrónico o pamidrónico).
D	Puede utilizarse calcitonina de salmón por vía SC o IM durante las primeras horas, para continuar después con bisfosfonatos.
D	Los corticoides se pueden utilizar en tumores hematológicos o en pacientes con hipervitaminosis D debida a granulomatosis.

6.9.2. Compresión medular

Se estima que la compresión medular maligna (CMM) podría afectar al 3%-5% de los pacientes con cáncer y que el 10% de los pacientes con metástasis ósea pueden desarrollarla (287). La tendencia a producir metástasis ósea y CMM depende del tipo de tumor. El más frecuente es el mieloma, seguido del cáncer de próstata, mama y pulmón. La localización más frecuente es en tórax (7%), lumbosacra (20%) y cervical (10%) (287).

La CMM se produce por la invasión tumoral del canal medular (compresión medular externa). Lo habitual es que la compresión medular sea anterior por destrucción del hueso cortical del cuerpo vertebral. Raramente, la compresión puede ser interna por metástasis intramedulares

La supervivencia media tras el diagnóstico de CMM es de seis meses (288).

La CMM se considera una urgencia médica, por lo que resulta esencial sospecharla ante pacientes con dolor de espalda y debilidad en extremidades inferiores. Los trastornos de la función de esfínteres y de la sensibilidad aparecen en fases más avanzadas (287). Los retrasos diagnósticos se relacionan con la falta de reconocimiento de los síntomas neurológicos iniciales (289).

Además del tipo de tumor, la dificultad para caminar, el enlentecimiento de los reflejos tendinosos, la presencia de fracturas óseas radiológicas, las

metástasis óseas, la duración superior a un año de éstas y la edad, <50 años, son factores de riesgo independientes de CMM (290). En los pacientes con neoplasias de próstata, la extensión tumoral, la extensión de la metástasis ósea y la duración de la terapia hormonal también se asocian con mayor riesgo de CMM (289).

El pronóstico del tratamiento depende de la función neurológica previa, sobre todo de la motora (289).

La sospecha diagnóstica precisa confirmarse mediante la realización de una resonancia magnética (289).

El objetivo del tratamiento es aliviar el dolor, prevenir las complicaciones y preservar la función neurológica mediante las técnicas disponibles, teniendo en cuenta la situación individual del paciente, sus preferencias y esperanza de vida.

Los tratamientos utilizados hasta ahora han sido los corticoides, la radioterapia y la cirugía.

El tratamiento de la CMM se ha evaluado en dos revisiones recientes. En la primera de ellas se evaluaron todos los tratamientos, así como aspectos relacionados con el diagnóstico y pronóstico de la CMM (289). La segunda revisión evaluó el papel de la radioterapia y la cirugía mediante un metaanálisis de estudios prospectivos y retrospectivos sin grupo control (291).

Finalmente, un ECA (292) no enmascarado, citado en una de las revisiones (289), compara la combinación de cirugía con radioterapia frente a sólo radioterapia.

La revisión de Loblaw incluyó dos ECA, un ensayo en fase II y estudios de casos control sobre el uso de corticoides. Dexametasona, combinada con radioterapia, utilizada en bolos iniciales de 100 mg se mostró más efectiva que dosis inferiores, pero presentó un aumento significativo de efectos secundarios graves.

La variable de resultado elegida para evaluar la respuesta del tratamiento fue la capacidad de marcha autónoma de los pacientes tras el tratamiento. La radioterapia obtuvo una tasa de respuesta del 64%; la cirugía, del 85% (291).

La cirugía presentó una tasa de mortalidad de hasta el 13% en el mes siguiente y hasta un 54% en los pacientes que presentaron morbilidad relacionada con la cirugía.

Un ECA (292) comparó la eficacia de la cirugía seguida de radioterapia frente a la radioterapia aislada en 101 pacientes con CMM confirmada, en una sola área vertebral y con al menos un signo neurológico presente. Ambos grupos recibieron además corticoides. Fueron criterios de exclusión los siguientes: algunos tumores radiosensibles (leucemias, linfomas, mielomas), paraparesia, metástasis cerebrales, CMM o radioterapia previa, y supervivencia esperada menor de tres meses.

RS de distintos tipos de estudio
1+/2+/3

ECA
1+

RS de distintos tipos de estudio
1+/2+

ECA
1+

La supervivencia fue mayor en el grupo quirúrgico, con una mayor capacidad para deambular, 84% frente a 57%, [NNT de 4 (IC 95%: 3 a 11)] y durante más tiempo, con menor necesidad de corticoides y opioides.

El tratamiento quirúrgico precisa una cuidadosa selección de los pacientes. En función de las características de los pacientes y la forma de presentación de la CMM, algunos autores han elaborado unos criterios que deben considerarse al tomar la decisión sobre el tratamiento más conveniente (287) (ver tabla 31).

Tabla 31. Criterios para la elección de radioterapia o cirugía en la CMM

Cirugía	Radioterapia
<ul style="list-style-type: none"> • Compresión medular por metástasis de origen desconocido • Persistencia de síntomas a pesar de la radioterapia • Tumor resistente a la radioterapia • Inestabilidad de la columna • Compresión cervical • Metástasis en una única zona 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor radiosensible • Lesiones metastásicas en múltiples niveles • Contraindicación de la cirugía • Elección del paciente

Resumen de evidencia

2+	Los corticoides, dosis elevadas de dexametasona (100 mg IV en bolos), asociados a la radioterapia, aumentan la tasa de respuesta al tratamiento (289).
2+	En pacientes seleccionados, la radioterapia y la cirugía obtienen tasas de respuesta del 64% y el 85%, respectivamente (291).
1+	La cirugía combinada con la radioterapia mejora la supervivencia, la capacidad y el tiempo de deambulación (292) en comparación con la radioterapia sola.

Recomendaciones

D	Ante la sospecha clínica de CMM debe solicitarse una RMN para confirmar el diagnóstico.
⊗	La sospecha de CMM requiere la derivación urgente del paciente para realizar un estudio y tratamiento apropiados.
D	Ante un paciente con CMM se debe realizar una valoración individual que incluya nivel y número de compresiones espinales, tipo de tumor y extensión, pronóstico vital y funcional, grado de afectación neurológica, preferencias del paciente y disponibilidad de tratamiento con radioterapia y cirugía.

C	El tratamiento debe llevarse a cabo lo antes posible.
B	Se recomienda administrar corticoides a dosis altas, tanto en el tratamiento con radioterapia como con cirugía.
D	La radioterapia como único tratamiento es preferible en caso de contraindicación a la cirugía, tumores radiosensibles, paraplejía establecida, compresiones a varios niveles, fracaso de la cirugía o deseo del paciente.
B	La cirugía combinada con la radioterapia es el tratamiento de elección en pacientes seleccionados con pronóstico vital superior a 3 meses.

6.9.3. Crisis convulsivas

Una *convulsión* es un episodio de contracciones musculares involuntarias generalizadas. El estatus epiléptico se define como una crisis que dura más de 30 minutos o la sucesión de dos o más crisis sin recuperar completamente la conciencia. Sin embargo, se debe tratar activamente una crisis a partir de cinco minutos de duración (293; 294).

Las convulsiones no son infrecuentes en CP, sobre todo en pacientes con neoplasias cerebrales, ya que en un tercio de ellos es el primer síntoma que lleva al diagnóstico y la mitad de ellos los sufre a lo largo de su enfermedad (295).

Las convulsiones también pueden deberse a enfermedades no oncológicas susceptibles de atención en CP: infecciones, SIDA, complicaciones cerebrovasculares, trastornos paraneoplásicos, trastornos metabólicos o efectos tóxicos de los fármacos (295).

A su vez, en los pacientes oncológicos pueden deberse a diversos factores:

- Tumores cerebrales primarios y metástasis cerebrales (aunque éstas originan convulsiones con menos frecuencia que los tumores cerebrales primarios) especialmente de cáncer de pulmón y melanoma.
- Quimioterapia: especialmente si es a dosis altas o en insuficiencia hepática o renal, siendo uno de los factores limitantes de la dosis de quimioterapia.
- Trastornos metabólicos, muchas veces inducidos por fármacos (hiponatremia por ciclofosfamida, hipocalcemia por bisfosfonatos, hipomagnesemia por cisplatino).
- Síndromes paraneoplásicos.
- Complicaciones cerebrovasculares (trombosis de senos venosos, hemorragias cerebrales).
- Infecciones del SNC (herpéticas, sobre todo).
- Radioterapia craneal (encefalopatía aguda por radiación y necrosis diferida) (296).

Las evidencias existentes en torno al diagnóstico y tratamiento de las crisis convulsivas en pacientes sometidos a CP son muy escasas, por lo que se deben extrapolar de la población general o de pacientes con tumor cerebral (295).

El primer paso en el diagnóstico de una convulsión es su reconocimiento como tal, debe distinguirse de otros tipos de contracciones musculares involuntarias episódicas como el mioclonus (p. ej. inducido por opioides), hipercinesias (p. ej. inducidas por haloperidol u ortopramidas) o patrones de movimientos relacionados con una elevación terminal de la presión intracraneal (295).

Para ello es fundamental obtener una descripción minuciosa del episodio. Este paso es prácticamente simultáneo a la toma de decisiones de tratamiento.

El diagnóstico etiológico después de una crisis exige una anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias (analítica, EEG, estudios de imagen) cuya realización se debe individualizar en función del estado del paciente y de sus preferencias.

Opinión de expertos
4

El tratamiento de una crisis convulsiva en un paciente paliativo es igual que en otro paciente cualquiera. En la mayoría de los casos, una crisis epiléptica se resuelve espontáneamente en segundos o minutos. Sin embargo, si se prolonga, precisará atención urgente.

Ante una crisis convulsiva de comienzo reciente, el objetivo es minimizar la posibilidad de lesiones. Para ello, los allegados del paciente deben ser educados acerca de cómo actuar.

Si las convulsiones duran más de cinco minutos o se suceden una tras otra sin recuperar el conocimiento durante ese tiempo, estamos ante un estatus epiléptico: una emergencia médica. Dependiendo de la situación clínica del paciente, puede utilizarse en primer lugar diazepam IV (297). La vía IM no debe utilizarse debido a su absorción irregular. El diazepam también permite la administración rectal. En este caso, se recomienda que cualquier persona cercana al paciente le administre diazepam 5 a 10 mg por dicha vía (298; 299). Midazolam es una alternativa y cuenta con la ventaja de su administración por vía subcutánea. En el caso de convulsiones en la fase de agonía, estas dos opciones (diazepam rectal y midazolam subcutáneo) son especialmente útiles (300).

Opinión de expertos
4

Si las convulsiones persisten, se debe proceder a la derivación del paciente al hospital con carácter urgente.

No se recomienda el tratamiento preventivo con anticonvulsivantes a pacientes con tumor cerebral que aún no han sufrido ninguna crisis (301).

RS de ECA
1+

En el caso de convulsiones de repetición por neoplasias cerebrales primarias o metastásicas está indicada la profilaxis, que debe realizarse en lo posible con un solo fármaco para evitar efectos adversos (astenia, somnolencia y alteraciones cognitivas) (296).

La elección de un fármaco tiene que realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta el tipo de crisis, los efectos secundarios y las posibles interacciones con otros tratamientos (quimioterapia, corticoides, etc.). El uso de corticoides puede obligar a monitorizar los niveles sanguíneos de muchos antiepilépticos (302).

Opinión de
expertos
4

En el anexo 5 se presentan los antiepilépticos más utilizados en la profilaxis secundaria anticonvulsivante.

Resumen de evidencia

1+/4	Diazepam intravenoso o vía rectal y midazolam subcutáneo son eficaces en las crisis convulsivas (298-301).
1+	La profilaxis anticonvulsiva no es eficaz en la prevención primaria de convulsiones en los pacientes con neoplasias cerebrales (301).

Recomendaciones

D	El manejo inicial de un paciente con crisis convulsivas en CP debe incluir la identificación y tratamiento de posibles causas desencadenantes e instrucciones a los cuidadores del paciente, incluida la posibilidad de administración de medicación anticonvulsivante.
D	El estatus epiléptico es una emergencia médica que requiere una derivación urgente hospitalaria.
D	El tratamiento inicial de la crisis convulsiva es diazepam IV o rectal. La opción alternativa es midazolam subcutáneo.
D	En caso de precisarse tratamiento para prevenir nuevas crisis, la elección del tratamiento tiene que realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta los tipos de crisis; la experiencia de uso; los efectos secundarios; y la posibilidad de interacciones farmacológicas, incluida la quimioterapia.

6.9.4. Hemorragia

El 6%-10% de los pacientes con cáncer avanzado tienen episodios de sangrado clínicamente significativo, que puede manifestarse de maneras diversas: hematemesis, melena, hemoptisis, hematuria, epistaxis, sangrado vaginal o úlcera cutánea sangrante, entre otras. Cualquier tipo de sangrado visible y persistente puede ser angustioso para el paciente, su familia y el equipo sanitario que le atiende. Es importante identificar a los pacientes con riesgo hemorrágico elevado (ver tabla 32), especialmente aquellos con posibilidad de sufrir un sangrado masivo, como los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y los que tienen una mala situación funcional o mal pronóstico previo (303-305).

Opinión de
expertos
4

Tabla 32. Pacientes con riesgo hemorrágico

- Trombocitopenia grave
- Carcinoma extenso de cabeza y cuello
- Carcinoma extenso de pulmón de localización central
- Leucemia aguda o crónica refractaria
- Mielodisplasia
- Hepatopatía grave
- Síndrome mieloproliferativo
- Cáncer de pulmón
- Cáncer de recto recidivado
- Hepatocarcinoma
- Tumores metastásicos (coriocarcinoma, melanoma, carcinoma de células renales)
- Pacientes con cáncer avanzado que toman anticoagulantes orales
- Pacientes con trasplante de médula ósea y enfermedad de injerto contra huésped
- Tratamiento con altas dosis de radioterapia
- Coagulación intravascular diseminada
- Metástasis hepáticas

La hemorragia puede ser debida a una causa anatómica local, como el daño vascular producido por la invasión tumoral, o ser consecuencia de un proceso sistémico, como la infiltración de la médula ósea, la acción de ciertos fármacos o la insuficiencia hepática (303; 305) (ver tabla 33).

Tabla 33. Fisiopatología del sangrado en los pacientes oncológicos

Factores anatómicos

Invasión tumoral local

Factores sistémicos

Infiltración tumoral de la médula ósea (neoplasias hematológicas)

Supresión de la médula ósea (quimioterapia y radioterapia)

Coagulación intravascular diseminada

Insuficiencia hepática

Medicación (anticoagulantes, AINE, etc.)

Enfermedades concomitantes (cirrosis hepática, enfermedad de Von Willebrand, etc.)

El tratamiento de los episodios debe ser individualizado y depende de diversos factores, como la posibilidad de reversión o control de la causa del sangrado, la existencia de episodios previos y su respuesta al tratamiento recibido, la situación clínica actual y el pronóstico vital del paciente, además de sus valores y preferencias (304)

No se han identificado estudios de intervención sobre este problema, por lo que las recomendaciones se apoyan en las preferencias particulares del clínico y en los recursos disponibles (303-305).

En la tabla 34 se muestran las medidas terapéuticas generales y específicas. Algunas de ellas requieren la derivación del paciente a atención especializada (303-305).

El equipo redactor de la GPC propone una serie de medidas aplicables en los casos en que el paciente es atendido en su domicilio.

Tabla 34. Tratamiento de la hemorragia en cuidados paliativos

<p>Medidas generales</p> <ul style="list-style-type: none"> Identificar a los pacientes con riesgo hemorrágico Mantener una buena comunicación con los pacientes y sus cuidadores Establecer medidas de soporte en caso de sangrado masivo <p>Medidas específicas</p> <p><i>Locales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Vendajes compresivos Taponamientos (nasales) Agentes hemostáticos Agentes vasoconstrictores (epinefrina, prostaglandinas, otros) <p><i>Técnicas especiales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Radioterapia Cirugía (ligadura de vasos sanguíneos) Intervenciones endoscópicas Radiología intervencionista (embolización) <p><i>Sistémicas</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Vitamina K Agentes antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido aminocaproico) Análogos de la somatostatina (octreótido) Transfusiones de plaquetas y otros productos hemoderivados
--

Resumen de evidencia

4	No existen estudios de intervención sobre las medidas aplicables en los pacientes con hemorragia en FFV, por lo que las recomendaciones se realizan en base a consensos y revisiones narrativas (303-305).
---	--

Recomendaciones

D	Se debe advertir y preparar a los cuidadores de los pacientes de riesgo sobre la posibilidad de un sangrado masivo.
D	Es necesario ofrecer disponibilidad de atención urgente con la mayor cobertura horaria posible, incluido un teléfono de contacto directo en caso de sangrado masivo.

- | | |
|---|---|
| D | <p>Se recomienda, en los pacientes de riesgo, la elaboración de un plan de acción con instrucciones a los cuidadores, incluidas las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">a) Disponer en la cabecera del paciente una palangana y toallas de color oscuro para comprimir el punto de hemorragia y absorber y disimular la sangre.b) Colocar al paciente en decúbito lateral en caso de hematemesis o hemoptisis para prevenir el ahogamiento.c) Preparar una jeringa precargada con midazolam para realizar una sedación de emergencia con 5-10 mg administrados por vía parenteral, preferiblemente subcutánea —se facilitará el procedimiento si se deja insertada previamente una palomita—, que podría repetirse en caso necesario. |
|---|---|