

## **BIBLIOTECA TELEMÁTICA**

[www.secpal.com](http://www.secpal.com)



**21ª Entrega. Abril 2005**

# INDICE

Articulo	Pag.
Hipercalcemia asociada al cáncer	1
Ketamina parenteral como adyuvante analgésico para dolor severo: desarrollo y valoración retrospectiva de un protocolo para una Unidad de Cuidados Paliativos	1
Sedación en pacientes con síntomas físicos no controlables	2
Objetivos principales en la evaluación del dolor crónico en ensayos clínicos; recomendaciones IMMPACT.	3
Buprenorfina: consideraciones de cara al tratamiento del dolor.	3
Estudio multicéntrico del sistema revisado de estadificación de Edmonton para clasificar el dolor en enfermos con cáncer avanzado.	4
Actitudes de los pacientes con cáncer incurable de cara al tratamiento en la etapa final de la vida.	4
Asociación entre el volumen de la hidratación y los síntomas en pacientes oncológicos con tumores abdominales en situación terminal.	5
¿Quién participa en un estudio observacional sobre el final de la vida? Subestudio procedente del estudio CVAS (Estudio de factores culturales en el acercamiento al final de la vida).	5
¿Quimioterapia paliativa o el mejor tratamiento de soporte? Estudio prospectivo para explicar lo que los pacientes prefieren y eligen.	6
Morfina, gabapentina o la combinación de los dos fármacos en dolor neuropático.	6
Estudio preliminar sobre los efectos de la hidratación parenteral en pacientes oncológicos en situación terminal.	7
Metadona: Analgesia efectiva, confusión, y riesgo.	7
Manejo del dolor y cuidados paliativos basado en la evidencia en la cuarta entrega de 2004 de la Cochrane Library	8
Avances recientes sobre la utilización de bifosfonatos en pacientes con cáncer de mama metastático	9
Novedades en el tratamiento opioide y sus formulaciones	9
El metilfenidato mejora la función cognitiva en pacientes con cáncer avanzado y delirium hipoactivo: un estudio prospectivo	10
Impacto a largo plazo de la suspensión de la diálisis sobre la familia	10
Utilización de la levomepromacina en cuidados paliativos	11
Acatisia aguda en cuidados paliativos	11

Articulo	Pag.
El uso de omeprazol subcutáneo en el tratamiento de dispepsia en pacientes de cuidados paliativos.	12
Adelantos en la farmacología de los opioides	12
Haloperidol en Cuidados Paliativos	13

**Hipercalemia asociada al cáncer**

Stewart AF. *Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med* 2005; 352: 373-379

A lo largo de la enfermedad, hasta un 20-30% de los pacientes con cáncer presentan hipercalemia. En este artículo, el autor revisa su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, partiendo de un caso clínico que utiliza como ejemplo.

Existen dos mecanismos principales de hipercalemia tumoral: la osteólisis local (20%) y la llamada hipercalemia humoral maligna (80%), producida por la secreción de la proteína relacionada con la PTH. Otras formas, como la producción de 1,25-dihidroxivitamina D o de PTH ectópica son muy raras (menos del 1%).

Respecto al diagnóstico, el autor recomienda la medición del calcio iónico en vez del uso de fórmulas de corrección del calcio total por la albúmina, al parecer menos fiables. También nos recuerda que no todas las hipercalemias de los pacientes con cáncer se deben al tumor, sino que pueden ocasionarse por el uso de tiazidas, por hiperparatiroidismo primario o por enfermedades granulomatosas asociadas.

En cuanto al tratamiento, no existen guías de actuación "oficiales" en las principales sociedades científicas. La planificación del tratamiento debe tener en cuenta el pronóstico del paciente: el autor entiende el tratamiento hipocalcemante como una medida temporal hasta que la terapia antineoplásica haga su efecto. Si los tratamientos del tumor han fracasado, puede estar justificado retirar o no iniciar el tratamiento de la hipercalemia.

Junto a las medidas generales como la movilización, la retirada de tiazidas y suplementos de calcio, etc., el tratamiento se basa en la hidratación seguida de diuréticos de asa, además de la utilización de bifosfonatos, fundamentalmente pamidronato y zoledronato. Este último, más caro, tiene la ventaja de la infusión intravenosa más rápida (15 minutos) y es ligeramente más potente y de acción más duradera que el pamidronato. Otros fármacos, como la calcitonina, los corticoides, la mitramicina o el nitrato de galio, tienen un papel muy limitado en la actualidad.

**Comentario**

El artículo, escrito por un especialista en Endocrinología, no se dirige específicamente al tratamiento de la enfermedad avanzada o terminal. Por ello, para quienes trabajamos en paliativos, algunas recomendaciones pueden no ser aplicables: retirar sedantes o analgésicos para favorecer la movilización, solicitar sistemáticamente niveles de PTH para descartar hiperparatiroidismo asociado, o el uso de la diálisis cuando lo demás ha fallado. Aún así, se trata de una revisión concisa y clara, muy recomendable para recordar esta situación clínica tan frecuente en pacientes con cáncer.

**Otras revistas**

**Revisor:** José Javier De-Arriba Méndez, 07-03-2005  
Unidad de Medicina Paliativa. Hospital N. S. Perpetuo Socorro. Albacete

**Ketamina parenteral como adyuvante analgésico para dolor severo: desarrollo y valoración retrospectiva de un protocolo para una Unidad de Cuidados Paliativos**

Fitzgibbon EJ, Viola R. *Parenteral ketamine as an analgesic adjuvant for severe pain: development and retrospective audit of a protocol for a palliative care unit. J Palliat Med.* 2005 Feb;8(1):49-57.

La ketamina es un anestésico que a dosis subanestésicas produce una potente analgesia. Puede ser utilizada en diversos tipos de dolor oncológico, aunque su eficacia destaca en el tratamiento del dolor neuropático, al ser el fármaco con mayor potencia antagonista de los receptores NMDA. A pesar de las ventajas clínicas, existe una reticencia a su utilización, en parte debida a sus efectos adversos. Los efectos adversos descritos consisten en efectos psicómiméticos como vivencias de despersonalización, sensación de "estar flotando", sueños vívidos, alucinaciones, delirium y sedación. Sin embargo, estas reacciones pueden minimizarse utilizando una dosis inicial de ketamina baja, realizando una titulación lenta e iniciando simultáneamente una profilaxis con haloperidol o benzodicepinas.

Los autores elaboraron un protocolo de utilización de ketamina como adyuvante, utilizaron este fármaco durante un año en los 16 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, evaluaron los resultados y efectuaron mejoras en el protocolo. Las principales variables estudiadas fueron la eficacia y los efectos adversos. El hecho de utilizar la ketamina como un adyuvante y no como un analgésico "primario" procedió de una decisión del equipo tras revisar la bibliografía existente.

Los criterios de inclusión consistieron en dolor moderado o severo, no controlado con el tratamiento opioide y adyuvante en curso, en presencia de dolor neuropático o de neurotoxicidad opioide que no había respondido a reducción o rotación de opioides.

El protocolo incluyó las siguientes características. La dosis inicial de ketamina, tanto por vía subcutánea (predeterminada) como por vía intravenosa (alternativa), fue de 50 a 100 mg/24 horas. Se establecieron 2 directrices para la titulación: 1. Aumento de dosis de 50 a 100 mg/24 horas, no antes de transcurridas 24 horas del último aumento de dosis; 2. Valoración de la suspensión de ketamina si no existía mejoría clínica con una dosis de 700 mg/24 horas. Antes de comenzar la perfusión de ketamina había que considerar: 1. Reducción de la dosis diaria de opioide en un 25% a 50%; 2. Realizar profilaxis de efectos psicómiméticos con haloperidol (1 mg/12 horas vía oral) o una benzodicepina (p. ej. lorazepam 0,5 mg/12 horas vía oral).

La ketamina demostró su efectividad en la reducción de la intensidad del dolor, en la disminución de la necesidad de rescates y en una mejora en la sensación subjetiva de

confort.

En todos los pacientes se instauró un tratamiento profiláctico de los efectos psicomiméticos con haloperidol o una benzodiazepina. La mayoría de los pacientes no experimentaron efectos adversos psicomiméticos, permitiendo la suspensión del tratamiento profiláctico durante los 5 primeros días. En algunos casos se produjo somnolencia. Tras evaluar los resultados del protocolo, se decidió reducir la dosis inicial de ketamina a 25-50 mg/24 horas, con una consiguiente reducción de la somnolencia. La reducción de la dosis basal de opioide tras el inicio del tratamiento con ketamina fue de entre un 15% y un 50% (mediana del 25%). Este hecho lleva a los autores del estudio a llamar la atención sobre la ya descrita recomendación de reducir la dosis basal de opioide previamente al inicio del tratamiento con ketamina.

### Comentario

En cuanto a la metodología utilizada, los resultados se basan en la experiencia con pocos pacientes. Sin embargo, los estudios con series de casos pequeñas son prácticamente habituales en la investigación en Cuidados Paliativos, dadas las características de los pacientes. El estudio es descriptivo, retrospectivo y carece de un grupo de comparación. Por ello será necesario en el futuro la realización de un estudio controlado. Por otra parte, el haloperidol o la benzodiazepina utilizada para la profilaxis de los efectos adversos psicomiméticos podrían haber contribuido a la disminución del dolor relacionado con ansiedad y delirium.

Este trabajo contribuye al conocimiento de la ketamina como fármaco de utilidad en Cuidados Paliativos; demuestra su eficacia, describe unos efectos adversos minimizables y fundamenta la indicación en situaciones difíciles como el dolor neuropático y la toxicidad opioide incluso tras rotación. El protocolo descrito y evaluado facilita la integración de la ketamina en el tratamiento farmacológico de pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Paliativos.

Journal of Palliative Medicine

**Revisor:** José Centeno Mattern, 21-03-2005  
Hospital R. Bermingham-Fundación Matía. San Sebastián.

### Sedación en pacientes con síntomas físicos no controlables

*Kohara H, Ureoka H, Takeyama H, Murakami T, Morita T. Sedation for patients with uncontrolable physical distress. J Palliat Med. 2005 Feb;8(1):20-5.*

Los autores del presente trabajo describen las características de la sedación paliativa realizada para el control de síntomas refractarios en una Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) japonesa. Para ello realizan un estudio

descriptivo y retrospectivo que incluye a 124 pacientes ingresados consecutivamente durante el año 1999 en dicha Unidad. De los 124 pacientes ingresados, 63 (50,3%) fueron sedados. El término "sedación" fue definido como "procedimiento médico para paliar síntomas refractarios al tratamiento habitual mediante la disminución intencionada de la consciencia".

Los síntomas que precisaron sedación fueron disnea (63%), malestar general / inquietud (40%), dolor (25%), agitación (21%) y náuseas y vómitos (6%). De los pacientes sedados, el 54% presentó más de 1 síntoma no controlado. La alta frecuencia de disnea está influida por el hecho de que el cáncer de pulmón fue el diagnóstico más frecuente (60%). El fármaco más frecuentemente utilizado fue midazolam, que fue empleado como primera opción en el 98% de los casos. El segundo fármaco más utilizado fue haloperidol, utilizado en el 84% de los pacientes. Otros fármacos utilizados fueron escopolamina, clorpromazina, flunitrazepam y ketamina. La sedación continua se realizó en el 69% de los pacientes y la sedación intermitente fue iniciada en el 30%, aunque en el 80% de los casos de sedación intermitente fue necesaria una sedación continua con posterioridad. La vía de administración del fármaco sedante fue la perfusión intravenosa continua en el 60% de los pacientes. La vía subcutánea fue utilizada en un 35%. En un 5% de los casos de sedación por vía subcutánea fue necesario pasar a perfusión intravenosa. La morfina fue utilizada en combinación con midazolam en el 94% de los pacientes.

El nivel de consciencia solamente presentó una diferencia significativa entre el grupo de pacientes sedados y el de no sedados durante los últimos 3 días de vida, siendo el nivel de consciencia menor en el grupo de pacientes sedados. La estancia media de los pacientes sedados y de los no sedados no presentó una diferencia significativa. Los pacientes sedados fallecieron 3,4 días tras el inicio de la sedación.

### Comentario

En este estudio existen algunos datos que llaman la atención. Por ejemplo, la frecuencia de pacientes sedados es alta y solamente en los 3 últimos días de vida el nivel de consciencia de los pacientes sedados fue significativamente más bajo que el de no sedados. Sería interesante un análisis más detenido de estos resultados.

La utilización, como método de investigación, de un estudio descriptivo retrospectivo, en vez de un estudio controlado y aleatorizado, limita la obtención de datos y la interpretación de resultados. En este sentido, la valoración retrospectiva del nivel de consciencia puede no haber sido suficientemente precisa.

Journal of Palliative Medicine

**Revisor:** José Centeno Mattern, 21-03-2005  
Hospital R. Bermingham-Fundación Matía. San Sebastián.

**Objetivos principales en la evaluación del dolor crónico en ensayos clínicos; recomendaciones IMMPACT.**

*Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. Pain 2005; 113: 9-19.*

El consenso de la "Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials" en su segunda reunión (IMMPACT-II) presenta una revisión de sus recomendaciones para la evaluación las seis áreas principales del dolor. 1. Intensidad. Todas las escalas (visuales, numéricas, categóricas...) son válidas y fiables, sin grandes diferencias en la sensibilidad para detectar cambios debidos al tratamiento. Recomienda también registrar la analgesia de rescate y las características del dolor, aparte de su intensidad, así como su evolución en el tiempo y las crisis de dolor episódico. En cuanto a la respuesta analgésica, se recomienda registrar en cuántos pacientes la reducción del dolor alcanza, al menos, el 30% de la intensidad inicial. 2. Situación funcional. Salvo que se disponga de instrumentos específicos para una patología concreta (como los que evalúan la calidad de vida), la situación funcional se puede estimar mediante el MPI (Multidimensional Pain Inventory Interference Scale) o el BPI (Brief Pain Inventory). 3. Situación emocional. Para evaluar la ansiedad, la depresión, la angustia y otras alteraciones emocionales que se asocian al dolor recomiendan el BDI (Beck Depression Inventory) y el POMS (Profile of Mood States). 4. Impresión global de mejoría. Esta evaluación subjetiva en conjunto del tratamiento por parte del enfermo integra el síntoma que padecía, sus expectativas, el alivio del dolor y los posibles efectos secundarios. Se puede medir mediante la "Patient Global Impression of Change Scale". 5. Efectos secundarios. Se consideran registros válidos tanto los que recogen únicamente los que el paciente refiere de manera espontánea como los que emplean cuestionarios estructurados. 6. Disposición de los pacientes. Se puede evaluar según las recomendaciones CONSORT. Incluye un registro de los pacientes que aceptan y de los que rechazan entrar en el estudio y también de su evolución en el tiempo, con las pérdidas y abandonos.

**Comentario**

Este es un artículo de referencia: cualquiera que esté interesado en evaluar el dolor mediante un estudio clínico debe conocer este trabajo. Por una parte aporta un registro sistemático de las variables que se integran en la percepción y en la evaluación del dolor. Y, por otra, ofrece orientaciones (no indicaciones cerradas) sobre qué instrumentos de medida se pueden emplear para evaluarlas, lo que facilita desde el principio una buena recogida de datos.

Pain

Revisor: Álvaro Sanz Rubiales, 24-03-2005

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

**Buprenorfina: consideraciones de cara al tratamiento del dolor.**

*Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. J Pain Symptom Manage 2005; 29: 297-326.*

Los autores hacen una revisión de las características y de la actividad de la buprenorfina, un fármaco que a partir de su nueva presentación en parche transdérmico ha vuelto a incluirse dentro de los tratamientos habituales del dolor oncológico. Es una molécula lipofílica con gran afinidad por los receptores "mu", en los que actúa como agonista parcial. Su afinidad es mayor que, por ejemplo, la de la naloxona. La biodisponibilidad tras la ingesta oral se ve afectada por el fenómeno de primer paso hepático y oscila entre el 10% y el 30%, en función del tipo de presentación. Las vías sublingual y a través de mucosa oral alcanzan una biodisponibilidad cercana al 50%. Se ha administrado también por vía subcutánea en infusión continua. La vía transdérmica permite desarrollar tratamientos crónicos de más de 18 meses. La vía metabólica principal es hepática; menos del 30% se elimina en orina. Por vía parenteral, la dosis equivalente a 10 mg de morfina son 0,3 mg de buprenorfina. La actividad analgésica de la buprenorfina es similar a la de los demás opioides. Al ser un agonista parcial se describe una dosis máxima a partir de la cual no hay mayor eficacia y, a la vez, podría competir con otros opioides. Sin embargo, este efecto aparece en clínica con dosis altas de buprenorfina, equivalentes a 120 mg diarios de morfina parenteral. Por lo demás, la buprenorfina comparte los efectos secundarios de los otros opioides aunque, en caso de sobredosis, las dosis habituales de naloxona pueden ser menos eficaces para revertir su toxicidad.

**Comentario**

La buprenorfina es un fármaco que, tras pasar muchos años algo olvidado (y denostado) por las dificultades y los riesgos de su manejo, ha vuelto a ganar popularidad al aparecer los parches de buprenorfina transdérmica. Comparte, a grandes rasgos, la eficacia y los efectos secundarios de los demás opioides. El lastre que arrastraba por ser un agonista parcial, lo que suponía un "techo" analgésico y un posible antagonismo con otros opioides, sólo tiene repercusión clínica cuando se emplea en dosis relativamente altas, equivalentes a 120 mg de morfina parenteral diaria. Así que, en líneas generales, se trata de un opioide eficaz en que la posibilidad de administrarlo por vía oral y, sobre todo, sublingual y transdérmica hace que sea un fármaco adecuado para el tratamiento del dolor crónico en el enfermo oncológico.

Journal of Pain and Symptom Management

**Revisor:** Álvaro Sanz Rubiales, 25-03-2005  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

### Estudio multicéntrico del sistema revisado de estadificación de Edmonton para clasificar el dolor en enfermos con cáncer avanzado.

*Fainsinger RL, Nekolaichuk CL, Lawlor PG, Neumann CM, Hanson J, Viganò A. A Multicenter Study of the revised Edmonton staging system for classifying cancer pain in advanced cancer patients. J Pain Symptom Manage 2005; 29: 224-237.*

El sistema de clasificación de Edmonton (Edmonton Staging System, ESS) permite predecir la respuesta al tratamiento analgésico en función de una serie de características del dolor y del paciente. Los autores presentan los resultados de un estudio sobre la concordancia en la interpretación de las variables incluidas en una versión revisada y reducida, rESS (tipo de dolor, dolor incidental, sufrimiento emocional, adicción a sustancias y alteraciones cognitivas) y su capacidad para predecir la respuesta analgésica. Se aceptó como dolor difícil aquel en que se tardaba más tiempo en alcanzar la analgesia, el que requería tratamientos más complejos y dosis más altas de opioides. Se incluyeron 619 pacientes con dolor oncológico. Todos ellos fueron evaluados por dos especialistas diferentes en las primeras 24 horas de estancia. La concordancia en la interpretación de las variables osciló entre el 67% (tipo de dolor) y el 95% (adicción). En el análisis multivariante, los pacientes más jóvenes y con dolor neuropático o incidental tardaron más tiempo en alcanzar un control aceptable. El dolor neuropático se asoció a tratamientos más complejos. En enfermos con dolor neuropático o incidental, sufrimiento emocional o historia de adicción fue preciso administrar dosis de opioides más elevadas. En conjunto, la capacidad del rESS para predecir la respuesta analgésica fue mayor que la del ESS.

#### Comentario

Que un dolor se considere "difícil" no quiere decir que no se vaya a controlar. Al contrario, también la mayor parte de los dolores difíciles terminan por alcanzar un control aceptable. Lo que define al dolor de mal pronóstico son los problemas que habrá que superar para controlarlo: se tardará más tiempo y serán precisos tratamientos más complejos en dosis y número de fármacos. Para hacer una evaluación sencilla pero eficaz es suficiente con conocer si el dolor es de tipo neuropático, si hay episodios de dolor incidental, si se asocia sufrimiento emocional y/o alteraciones cognitivas e historia de adicción. Estas variables, aunque tienen un rango de subjetividad en la interpretación, permiten en la primera evaluación del paciente predecir de manera aproximada cuál va a ser la evolución del dolor y la dificultad que va a conllevar intentar controlarlo.

Journal of Pain and Symptom Management

**Revisor:** Álvaro Sanz Rubiales, 26-03-2005  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

### Actitudes de los pacientes con cáncer incurable de cara al tratamiento en la etapa final de la vida.

*Voogt E, van der Heide A, Rietjens JAC, et al. Attitudes of patients with incurable cancer toward medical treatment in the last phase of life. J Clin Oncol 2005; 23: 2012-2019.*

La actitud de los pacientes oncológicos de cara a posibles tratamientos depende del pronóstico y las expectativas de supervivencia y de la agresividad del tratamiento. Este estudio se dirige a conocer cuál es esta actitud y cómo cambia en enfermos con cáncer avanzado. Se les solicitó que rellenaran un cuestionario en que las respuestas se orientaron en dos sentidos: inclinación por mejorar el bienestar ("calidad de vida") e inclinación por prolongar la supervivencia. Los cuestionarios se repitieron al cabo de seis y doce meses. De 192 pacientes con cáncer avanzado a los que se les solicitó su colaboración, sólo 122 (64%) rellenaron los cuestionarios. Se encontró una preocupación mayor por la calidad de vida en pacientes de más edad, más cansados, con una visión más negativa, en aquellos diagnosticados hace más tiempo y en los que estaban más implicados en la toma de decisiones de cara a la etapa final de la enfermedad (control de síntomas, lugar del fallecimiento, suspensión de tratamientos...). No se encontraron cambios en la actitud a lo largo del seguimiento salvo en los que tenían un diagnóstico más reciente, en los que la preocupación por prolongar la supervivencia fue disminuyendo con el paso del tiempo.

#### Comentario

El estudio se llevó a cabo en Holanda, un país que se caracteriza por su peculiar actitud legal de cara al final de la vida. Por este motivo, es probable que los resultados sólo tengan "cierta semejanza" con lo que podríamos encontrar en nuestro medio. En todo caso, se aprecia una mayor preocupación por el bienestar que por la prolongación de la supervivencia. Los pacientes más implicados en la toma de decisiones se suelen inclinar más por el bienestar que por la supervivencia. Además, el paso del tiempo hace que los pacientes "más novatos" que parecían estar más preocupados por prolongar su supervivencia vayan centrando su interés en el bienestar. En cierta medida, las expectativas se simplifican al tener más información y más conciencia de la situación: cuanto más realista sea la actitud, mayor preocupación habrá por lo más cercano.

Otras revistas

**Revisor:** Álvaro Sanz Rubiales, 26-03-2005  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

### Asociación entre el volumen de la hidratación y los síntomas en pacientes oncológicos con tumores abdominales en situación terminal.

*Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, et al. Association between hydration volume and symptoms in terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. Ann Oncol 2005; 16: 640-647.*

Para conocer la relación entre el volumen de hidratación y los síntomas en las tres últimas semanas de vida, los autores llevan a cabo un estudio prospectivo en que siguen la evolución de 226 pacientes con tumores abdominales. En todos ellos la indicación o no de hidratación se realizó según los criterios habituales de cada Centro. Las variables se evaluaron mediante escalas clínicas. El análisis se centró en dos subgrupos de pacientes: 59 que recibieron hidratación (> 1000 cc/día) y 167 que no la recibieron. Los que fueron hidratados mostraron menos signos clínicos de deshidratación pero mayor presencia y severidad de edemas, ascitis y derrame pleural. La asociación entre hidratación y presencia de ascitis persistió tras controlar las variables que pudieran inducir a confusión. En el análisis por subgrupos se encontró una asociación específica en enfermos con carcinomatosis peritoneal entre la hidratación y el derrame pleural. No se encontró relación entre la hidratación y las secreciones bronquiales, el delirio, la capacidad de comunicación, las mioclonías o las úlceras de decúbito. Tampoco se encontraron diferencias relevantes entre los dos grupos en las concentraciones sanguíneas de urea o creatinina.

#### Comentario

La limitación principal del estudio es que la distribución entre grupos no es aleatoria. De hecho, lo que se está comparando son dos grupos claramente diferentes en cuanto a origen del tumor primario, capacidad para la ingesta, síntomas y tratamientos añadidos. Aunque el análisis estadístico permita controlar el desequilibrio en numerosas variables, los resultados y las conclusiones no aportan la misma evidencia que un estudio de asignación aleatoria. Además, los datos se limitan a un grupo de pacientes relativamente "selecto": los que fallecen tras un seguimiento de al menos tres semanas; los "peores", es decir, los 200 pacientes registrados que fallecieron antes de estas tres semanas, no se evalúan. Por otra parte, la evaluación clínica de los signos y síntomas tiene un cierto margen de error. Y llama la atención que un paciente pueda presentar tanto signos de deshidratación como de retención de líquidos: hasta tres de cada cuatro pacientes con sequedad axilar presentan edema periférico. En todo caso, la conclusión del estudio es plausible: la hidratación artificial reduce los signos de deshidratación pero induce una mayor retención de líquidos (edema, ascitis y derrame pleural), una conclusión que, por lo demás, porta poco al debate sobre la hidratación de los enfermos oncológicos en situación terminal.

Otras revistas

**Revisor:** Álvaro Sanz Rubiales, 27-03-2005  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

### ¿Quién participa en un estudio observacional sobre el final de la vida? Subestudio procedente del estudio CVAS (Estudio de factores culturales en el acercamiento al final de la vida).

*Who enrolls in observational end of life research? Report from the cultural variations in approaches to end of life study. J Palliat Med. 2005 Feb;8(1):115-20.*

El objetivo de este estudio es la comparación de los pacientes que aceptan participar en un estudio al final de la vida con los pacientes que rechazan su inclusión en el mismo.

Los autores utilizaron un estudio principal (CVAS: Cultural Variations in Approaches to end of life Study. Phipps et al. 2003) para realizar a partir de él un subestudio en el que analizaron las características de los pacientes que aceptaron ser incluidos y los que rechazaron participar. De los 104 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 68 pacientes aceptaron participar y 36 rechazaron su inclusión.

Los autores, tras revisar la bibliografía, trabajaron a partir de las siguientes 4 hipótesis. Los pacientes que aceptan participar en un estudio observacional al final de la vida: 1. creen en un beneficio personal procedente de la participación en el estudio, 2. están más satisfechos con la atención sanitaria recibida, 3. están más satisfechos con el apoyo de sus familiares y amigos, y 4. presentan menos malestar físico.

A los 2 grupos les fueron formuladas las mismas preguntas en relación con el beneficio personal, la satisfacción con la atención sanitaria, el apoyo de familia y amigos y el malestar físico. Las razones para el rechazo del estudio fueron transcritas textualmente y analizadas mediante técnicas cualitativas.

En comparación con los pacientes que rechazaron participar en el estudio, en los participantes fue más frecuente la idea de que iba a ser beneficioso para ellos participar en el estudio. Sin embargo, en contra de lo esperado, el malestar por el dolor u otros síntomas fue mayor en el grupo de pacientes incluidos que en de los que rechazaron el estudio. En los 2 grupos, la satisfacción con la atención sanitaria y el apoyo de familiares y amigos fue comparativamente similar y alta en términos absolutos.

Los motivos para declinar la participación en un estudio fueron clasificados en 4 categorías. Los pacientes podían aducir más de un motivo. Los motivos expuestos fueron "Desinterés general" (61%), "Otras prioridades" (42%), "Cuestiones relacionadas con la investigación" (36%) y "Cuestiones relacionadas con la salud" (28%).

#### Comentario

El reclutamiento de pacientes terminales para un estudio es

un asunto complicado. Los potenciales participantes se encuentran en una situación muy delicada. Es totalmente comprensible que en una situación tan crítica los pacientes prefieran declinar la participación en un estudio científico. Sin embargo, en el grupo de pacientes que rechazan la participación puede residir información crítica para los resultados y conclusiones del estudio.

El hecho de que los pacientes participantes en un estudio tengan un mayor interés personal y una peor situación en cuanto al control del dolor u otros síntomas podría apuntar al campo de las necesidades no satisfechas. Sería conveniente tener en cuenta la influencia de estos condicionantes a lo largo del desarrollo de un estudio.

Journal of Palliative Medicine

**Revisor:** José Centeno Mattern, 21-03-2005  
Hospital R. Bermingham-Fundación Matía. San Sebastián.

### ¿Quimioterapia paliativa o el mejor tratamiento de soporte? Estudio prospectivo para explicar lo que los pacientes prefieren y eligen.

*Koedoot CG, de Haan RJ, Stiggelbout AM, Stalmeier PFM, de Graeff A, Bakker PJM, de Haes JCJM. Palliative chemotherapy or best supportive care? A prospective study explaining patients' treatment preference and choice. Br J Cancer 2003; 89: 2219-2226.*

El objetivo de la quimioterapia paliativa es mejorar calidad de vida (retrasar la aparición de síntomas y/o reducir su intensidad) y prolongar la supervivencia, todo ello con una toxicidad razonable. Para conocer cuáles son las variables que marcan la preferencia del paciente con cáncer avanzado a la hora de decidir entre quimioterapia con intención paliativa o "el mejor tratamiento de soporte" se ha realizado un estudio en pacientes con cáncer avanzado. De 207 que reunían criterios, participaron 140 (68%). En todos ellos se registró si aceptaba recibir quimioterapia paliativa. Cerca del 80% asumía que el oncólogo le iba a ofrecer la opción de la quimioterapia paliativa. De inicio, el 68% optó por esta quimioterapia, pero un 10% de enfermos tomó esta opción más adelante (total: 78%). Las variables con mayor capacidad para predecir esta opción fueron la edad joven, la tendencia a pensárselo ("tomarse su tiempo") antes de decidir y las ideas que ya tenía claras antes de la consulta. Los pacientes que llegaban a esta primera valoración con la idea preconcebida de aceptar la quimioterapia paliativa eran los que tenían una preocupación mayor por aumentar la supervivencia y menor por la calidad de vida.

### Comentario

Las preferencias y el peso que da el paciente a cada una

de las opciones que se le puedan presentar son algo muy propio, muy personal. De hecho sólo él tiene su perspectiva y su sistema de valores, marcados por la presencia de síntomas, la cercanía de la muerte y la búsqueda de expectativas. Cuando se plantea la opción de administrar quimioterapia paliativa, parece que lo que más marca su decisión es la idea que trae el paciente de su casa antes de entrar por primera vez en la Consulta del oncólogo. Y esta idea sigue marcada por esa visión atávica de la quimioterapia como algo que aumenta supervivencia (probablemente menos de lo que se supone) y empeora la calidad de vida (algo que no es cierto en un buen número de tumores). En cierta medida, se puede concluir que la toma de decisiones hunde sus raíces en el desencuentro que se crea entre las expectativas y la idea previa que trae el paciente, por una parte, y la información que se le da, por otra. Hay, por tanto, dos áreas de investigación en relación con la información al enfermo oncológico. La primera, hace referencia al oncólogo: cómo conoce y cómo asume los apriorismos del paciente y cómo intenta explicar y hacer accesible la información. La segunda, referida al paciente: cómo escucha, cómo entiende y cómo procesa esta información.

Otras revistas

**Revisor:** Álvaro Sanz Rubiales, 28-03-2005  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

### Morfina, gabapentina o la combinación de los dos fármacos en dolor neuropático.

*Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005; 352: 1324-1334.*

La morfina y la gabapentina son opciones de tratamiento en el dolor neuropático, si bien su efecto se limita a reducir la intensidad del dolor en un 25-35%. Los autores se plantean conocer si la combinación de los dos fármacos mejora su eficacia. Para ello comparan en un ensayo clínico de asignación aleatoria sobre dolor neuropático de origen no tumoral (neuropatía diabética y neuralgia postherpética) un "placebo activo" (loracepam), morfina oral (liberación mantenida), gabapentina y una asociación de morfina y gabapentina. De acuerdo con el diseño, cada paciente recibe de manera sucesiva las cuatro ramas del tratamiento, cada una a lo largo de cinco semanas. En todos ellos se evaluó la dosis diaria máxima tolerable pero dentro de los límites del protocolo. De los 57 pacientes que comenzaron el estudio, lo completaron 41. Las medias de dosis máxima por paciente fueron: loracepam 1,4 mg, morfina oral 45 mg, gabapentina 2200 mg y morfina y gabapentina en combinación, 34 mg y 1700 mg respectivamente. La secuencia de los tratamientos no interfirió en su actividad pero se apreció un arrastre del efecto de la morfina en los tratamientos posteriores. La intensidad media inicial del dolor fue 5,7 (escala 0-10); tras los tratamientos alcanzó una intensidad media de 4,5 (placebo),

4,1 (gabapentina), 3,7 (morfina) y 3,1 (morfina + gabapentina). Las puntuaciones totales del dolor según el cuestionario de McGill (escala 0-45) fueron 14,4 (placebo), 10,7 (gabapentina), 10,7 (morfina) y 7,5 (morfina + gabapentina). Con ambos modos de evaluación, el dolor fue sensiblemente inferior con la asociación morfina y gabapentina que con cualquiera de los demás tratamientos.

### Comentario

Este estudio se centra en dolor neuropático no oncológico, y tal vez por ello más sensible. El primer dato es que la morfina en dosis moderadas tiene, al menos, la misma actividad que la gabapentina. Y el segundo es que asociar los dos fármacos incrementa su eficacia (aunque también los efectos secundarios). La idea práctica es que, efectivamente, la morfina es activa en el tratamiento del dolor neuropático y que al combinarla con fármacos de los considerados "coadyuvantes", también activos en este dolor, la eficacia de ambos mejora.

Otras revistas

**Revisor:** Álvaro Sanz Rubiales, 31-03-2005  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

### Estudio preliminar sobre los efectos de la hidratación parenteral en pacientes oncológicos en situación terminal.

*Bruera E, Sala R, Rico MA, Moyano J, Centeno C, Willey J, Lynn Palmer J. Effects of parenteral hydration in terminally ill cancer patients: a preliminary study. J Clin Oncol 2005; 23: 2366-2371.*

Se sigue discutiendo sobre el beneficio y las indicaciones de la hidratación parenteral en pacientes oncológicos en situación terminal. Para conocer si, efectivamente, la hidratación parenteral ayuda a controlar los síntomas, los autores han llevado a cabo un estudio comparativo doble ciego de asignación aleatoria. Incluyeron enfermos con cáncer avanzado en situación terminal con una ingesta diaria de líquidos inferior a un litro y datos clínicos de deshidratación, es decir, disminución de la turgencia cutánea junto con, al menos, uno de los siguientes: sequedad de boca, disminución del volumen de orina, orina oscura o aumento de la proporción urea/creatinina en sangre. A todos los pacientes se les administró diariamente suero salino parenteral a lo largo de 4 horas durante dos días. Se les asignó de manera aleatoria entre el grupo de tratamiento (1000 cc diarios) y el de placebo (100 cc diarios). Todos los enfermos se encontraban recibiendo analgesia opioide al entrar en el estudio. 27 pacientes de 28 incluidos en el grupo de tratamiento terminaron el estudio y 22 de 23 en el de placebo. 37 enfermos recibieron hidratación venosa y 12 subcutánea. En los que recibieron hidratación se apreció una tendencia a la mejoría en alucinaciones (9/11 vs. 7/14;  $p = 0,20$ ), mioclonías (15/18 vs. 8/17;  $p = 0,03$ ) y nivel de

conciencia (15/18 vs. 5/15;  $p < 0,01$ ). La valoración por parte de los pacientes sobre si hubo un beneficio clínico importante con la hidratación en comparación con placebo mostró una tendencia similar (21/27 vs. 13/22;  $p = 0,16$ ). En cuanto a la tolerancia, las molestias en la zona de punción fueron similares en ambos grupos.

### Comentario

Este estudio, como reconocen los autores en el título, es preliminar y presenta varias limitaciones: el diagnóstico de deshidratación es meramente clínico, lo que admite un margen de incertidumbre; el volumen de hidratación (dos litros) es importante pero puede ser insuficiente en algún caso y, por último, no se llegó a incluir ni la mitad del número de pacientes previsto, algo que repercute en la falta de poder para dar significación estadística a las diferencias que se encuentran. En todo caso, sí que resulta relevante comprobar que aparece una tendencia relativamente homogénea a la mejoría de los síntomas (sobre todo los neuropsicológicos) con la hidratación, que se muestra como un tratamiento sencillo y que en este estudio se muestra prácticamente exento de efectos secundarios.

Otras revistas

**Revisor:** Álvaro Sanz Rubiales, 31-03-2005  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

### Metadona: Analgesia efectiva, confusión, y riesgo.

*Lipman AG. Methadone: Effective Analgesia, Confusion, and Risk. Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy 2005; 19(2):3-5.*

El autor presenta la metadona como un potente opioide agonista mu, inventado en Alemania durante la 2ª guerra mundial y comercializado más tarde en Norteamérica, donde fue usado como analgésico en los años 50 y más tarde en dependencia a opioides. Hace un cuarto de siglo, a los comienzos del movimiento hospice americano se emplea en analgesia, y recientemente el efecto antagonista NMDA de su isómero L conduce a especular que es superior a morfina en el tratamiento del dolor neuropático, aunque, según el autor, escasea la evidencia que sustente esta teoría.

En los últimos cinco años ha sido defendida por muchas organizaciones y estados como una analgesia barata frente a los opioides de larga duración más caros. La metadona es barata y tiene vida media larga, pero su farmacocinética es variable, es difícil de titular y se tarda hasta 10 días en alcanzar niveles estables en sangre. Los médicos deben comprender la farmacocinética y los pacientes tomarla exactamente como se les diga, sin esperar alivio rápido cuando se inicia, para evitar casos trágicos como el fallecimiento en UTA en Septiembre de 2004, problemas que suelen ocurrir en los 4 – 6 primeros días por la toma de dosis mayores de las prescritas, buscando alivio.

Enumera ventajas de la metadona, como la absorción oral y rectal excelentes, bajo coste, ausencia de metabolitos activos conocidos, alta potencia y larga duración de acción, y desventajas como la vida media variable, riesgo de toxicidad por acumulación, depresión respiratoria y coma. Menciona estudios recientes que asocian dosis altas de metadona con arritmias. Su farmacocinética no se ha determinado en pacientes ancianos, malnutridos, estreñidos ni con obstrucción intestinal. Hay gran controversia de la equivalencia respecto a morfina. Describe la posología inicial y la frecuencia de dosis. Concluye afirmando que parece un buen fármaco para su uso crónico cuando lo usan profesionales expertos, a dosis relativamente bajas. No es adecuado para el manejo del dolor agudo.

### Comentario

Sobre la indicación de metadona en dolor neuropático nos resultó estimulante escuchar y leer a Bruera, a quien se cita al mencionar las "especulaciones" respecto a esta indicación. (Bruera E. Methadone in the management of pain in cancer patients reviewed. *Oncology* 1999;13:1285-8). Después se afirma que escasea la evidencia, referenciándose como bibliografía el propio autor en el mismo artículo de *Oncology*, lo cual resulta desconcertante.

La metadona deben manejarla profesionales expertos. ¿Es correcto que un experto en dolor o en Cuidados Paliativos desconozca su manejo? Algún caso ha de ser el primero, con más vigilancia, pero si somos "expertos" en cuidados paliativos hemos de asumir pacientes con síntomas difíciles que requieren intervenciones terapéuticas que a veces entrañan dificultad.

Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy

**Revisor:** Jaime Boceta Osuna, 03-04-2005

Unidad de H. Domiciliaria y C. Paliativos. Hospital Macarena de Sevilla.

### Manejo del dolor y cuidados paliativos basado en la evidencia en la cuarta entrega de 2004 de la Cochrane Library

*Wiffen PJ. Evidence-based pain management and palliative care in issue four for 2004 of the Cochrane Library. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2005;19(2):49-52.*

La 4ª entrega de la Cochrane de 2004 consta de 96 revisiones, de las que 12 tienen potencial relevancia en cuidados paliativos, el autor las resume y comenta en este artículo. Nos parece interesante destacar cuatro.

1. Antibióticos orales frente a intravenosos en la neutropenia febril en cáncer. Vidal L, Paul M, Ben-Dor I, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L.

En el análisis se incluyen quince ensayos. La mortalidad y los rangos de fallo son similares. Los autores concluyen

que, basándose en esos datos, la antibioterapia oral es una alternativa aceptable en la neutropenia febril por cáncer (excluida leucemia aguda) cuando los pacientes están hemodinámicamente estables, sin fallo orgánico, neumonía, infección de una vía central o infección severa de partes blandas.

2. Ejercicio para personas con neuropatía periférica. White CM, Pritchard J, Turner-Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy.

El ejercicio, con vistas a desarrollar fuerza e histamina, forma parte del tratamiento de personas con neuropatía periférica. Esta revisión pretende examinar su efecto en la capacidad funcional. No obstante, sólo se encontró un estudio, el cual no pudo mostrar ningún efecto sobre la funcionalidad, pero sugería alguna ganancia conseguida sobre la fuerza muscular.

3. Intervenciones no invasivas para mejorar el bienestar y la calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón. Solá I, Thompson E, Subirana M, López C, Pascual A. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004282.pub2.

Valora la capacidad que tienen ciertas intervenciones no invasivas para mejorar los síntomas, el funcionamiento psicológico y la calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón. Identifica nueve ensayos que incluyen intervenciones de enfermería para el manejo de la disnea, counselling, ejercicio e intervenciones nutricionales. El autor del resumen afirma que "varias de ellas mostraron tener algunos beneficios".

4. Fisioterapia para reducir y controlar el linfedema en las extremidades. Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD003141.pub2.

Existe debate acerca de los componentes cruciales de la fisioterapia del linfedema. Aquí sólo se incluyeron tres estudios con 150 pacientes aleatorizados. Un estudio cruzado de drenaje linfático manual (DLM) seguido de masaje autoadministrado frente a no tratamiento, concluye que las mejorías observadas en ambos grupos eran atribuibles al uso de mangas de compresión, y que el uso de DML no aportaba beneficio extra. Otro estudio comparativo mostró que un grupo tratado con vendaje más media elástica obtuvo mayor reducción de volumen que el que utilizó sólo las medias, y esa diferencia de reducción se mantuvo más tiempo.

Todos los ensayos tenían limitaciones y deben ser tratados con precaución.

### Comentario

Este resumen de un resumen toca varios temas de interés (counseling, ejercicio, antibióticos, linfedema,) y en algunos cuestiona nuestra creencia habitual. Invita a buscar los textos originales. La página web del Ministerio de Sanidad y Consumo da acceso a la Cochrane Library en castellano desde "Información al Profesional, Biblioteca y Publicaciones", o bien directamente en <http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>.

Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy

**Revisor:** Jaime Boceta Osuna, 04-04-2005  
Unidad de H. Domiciliaria y C. Paliativos. Hospital  
Macarena de Sevilla.

### Avances recientes sobre la utilización de bifosfonatos en pacientes con cáncer de mama metastático

*Gainford MC, Dranitsaris G, Clemons M. Recent developments in biphosphonates for patients with metastatic breast cancer. BMJ 2005;330:769-773 (2 April) doi:10.1136/bmj.330.7494.769*

El cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres y se acompaña en un 24-60% de los casos de metástasis óseas en estadios avanzados. De entre las pacientes con lesiones óseas, el 66% de las mismas van a presentar morbilidad asociada.

El uso de bifosfonatos se ha mostrado útil en el tratamiento adyuvante en las metástasis óseas y, aunque se haya demostrado algún efecto analgésico, su mayor utilidad radica en la prevención y el retraso en la aparición de morbilidad ósea. No obstante, existen importantes limitaciones al uso de estos fármacos, no sólo en el aspecto clínico sino también en el aspecto económico.

Los bifosfonatos actúan inhibiendo la resorción ósea mediada por los osteoclastos.

Los autores llevan a cabo una revisión sistemática de los estudios existentes en la base de datos PubMed en base a la combinación de los términos cáncer de mama, metástasis óseas y bifosfonatos, hasta enero de 2005.

De entre cinco estudios realizados entre pacientes con cáncer de mama en los que el tratamiento con bifosfonatos se comparó con placebo o con otros tratamientos, se dedujeron los siguientes aspectos: el tratamiento con bifosfonatos en estos pacientes se relacionó con una reducción significativa del riesgo de padecer fracturas no vertebrales, fracturas combinadas, uso de radioterapia, uso de cirugía ortopédica e hipercalcemia. Por el contrario, el uso de bifosfonatos no redujo la incidencia de fracturas vertebrales ni de compresión medular.

Por otra parte, los efectos protectores de los bifosfonatos son tiempo-dependientes; los beneficios se objetivan después de seis meses de tratamiento continuado. Asimismo, los bifosfonatos ofrecen mejores resultados en aquellos pacientes en que la enfermedad está limitada al esqueleto que son precisamente aquellos pacientes que presentan una supervivencia mayor.

En detrimento de estos estudios cabe decir que incluyeron poblaciones muy seleccionadas de pacientes, precisamente aquellos que tenían una mayor posibilidad de beneficiarse de su uso (enfermedad metastásica limitada al esqueleto). Respecto a las preguntas sobre qué pacientes son los que se van a beneficiar más del uso de bifosfonatos para la prevención de morbilidad ósea, sobre los beneficios de estos fármacos en pacientes con peor pronóstico, la duración óptima del tratamiento y qué bifosfonato es el más adecuado,

siguen en la actualidad sin una respuesta clara.

### Comentario

Acerca del uso de bifosfonatos en pacientes con cáncer metastásico de mama, la Asociación Americana de Oncología Clínica sugiere iniciar dicho tratamiento cuando exista evidencia radiológica de destrucción ósea y, una vez el tratamiento se ha iniciado, deben ser continuados hasta que exista una evidencia sustancial de deterioro en el estado general del paciente.

Un estudio publicado en *Can J Clin Pharmacol* en 2004 confirma que el 90% de pacientes siguen recibiendo los bifosfonatos hasta momentos próximos a su fallecimiento aunque se hayan encontrado diferentes episodios de morbilidad ósea y deterioro del estado general del paciente. Dado el coste económico de estos fármacos y el impacto que pueden tener sobre los presupuestos sanitarios, se hace necesario el uso adecuado de protocolos o guías clínicas.

### Referencias a páginas Web

**Revisor:** Jaume Canal Sotelo, 06-04-2005  
UCP Hospital jaume d'Urgell

### Novedades en el tratamiento opioide y sus formulaciones

*Walsh D. Advances in opioid therapy and formulations. Support Care Cancer 2005;13:138-144*

El artículo resume las diferentes presentaciones de los opioides en el mercado: morfina de liberación retardada, oxicodona de liberación controlada, fentanilo transdérmico y oxicodona de liberación retardada. Señala además las relaciones equianalgésicas entre unas y otras, sus semejanzas y diferencias. El autor revisa nuevos sistemas de administración de fármacos como son: las bombas osmóticas implantables, la encapsulación en liposomas multivesiculados y los sistemas implantables de analgesia intratecal. Recoge también algunas estrategias destinadas a minimizar los efectos secundarios de los opioides y el ajuste de dosis.

### Comentario

Se trata de un artículo interesante en el contexto de la aparición incesante de nuevos fármacos opioides y nuevas vías de administración.

### Supportive Care in Cancer

**Revisor:** María Nabal Vicuña, 13-04-2005

Hospital Universitario Arnau de Vilanova

**El metilfenidato mejora la función cognitiva en pacientes con cáncer avanzado y delirium hipoactivo: un estudio prospectivo**

*Gagnon B, Low G, Schreier G. Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive delirium: a prospective clinical study. Rev Psychiatr Neurosci 2005; 30(2):100-7*

El delirium hipoactivo se caracteriza por somnolencia, disminución de la actividad física, alteración del patrón de sueño, y déficit cognitivo. Con el objetivo de investigar la mejoría clínica en pacientes con cáncer avanzado y delirium hipoactivo tras la administración de metilfenidato, se realizó un estudio prospectivo que incluyó los 14 pacientes con cáncer avanzado del hospital de día y de la unidad de cuidados paliativos del Hospital General de Montreal diagnosticados de delirium hipoactivo entre marzo de 1999 y agosto de 2000. Los criterios de inclusión fueron la presencia de déficit cognitivo documentado con el Mini-Mental State Examination (MMSE), alteración del patrón de sueño, retardo psicomotor, ausencia de alucinaciones, y de cualquier causa subyacente que explicara el delirium. Una vez establecido el diagnóstico se administró 10 mg de metilfenidato vía oral, si no aparecían efectos adversos se establecía una pauta de 10mg vo. dos veces al día (8:00 y 12:00 h), y posteriormente se realizaban incrementos de 5mg hasta alcanzar resolución del delirium o dosis máxima tolerable. El seguimiento se realizó con el MMSE. La mediana de puntuación del MMSE antes del diagnóstico (T-1) fue 28 (sobre 30) (media 28,5 DE 0,9); en el diagnóstico (T0) fue 21 (media 20,9 DE 4,9); 1 hora después de la primera dosis (T1) 27 (media 24,9 DE 4,7); y con dosis estables (T2) 28 (media 27,8 DE 2,4). Las diferencias entre T-1 y T0 ( $p=0,005$ ), T0 y T1 ( $p<0,001$ ) y entre T1 y T2 ( $p=0,02$ ) fueron estadísticamente significativas. Todos los pacientes mejoraron la función cognitiva, estado de alerta y la actividad psicomotora. La mayoría se trató con dosis de 20-30mg/día. La mediana de supervivencia fue de 39,5 días (rango 4-205). Los autores concluyen que el delirium hipoactivo en estos pacientes podría mejorar con la administración de metilfenidato.

**Comentario**

El presente estudio aporta la experiencia del tratamiento de metilfenidato en pacientes con cáncer avanzado y delirium hipoactivo en una muestra mayor que la de otros estudios anteriores y con resultados también positivos. Llama la atención la rápida mejoría alcanzada tras la primera dosis aunque el estudio no menciona efectos adversos de la medicación y tampoco especifica si hubo recaídas, aunque parece que no. Son interesantes los detalles que aporta en cuanto a la evolución de los aspectos de la función cognitiva que valora el minimal durante el tratamiento, de manera que parece que los que primero se deterioran son la memoria, la

atención y el lenguaje, y la mejoría parece comenzar en el dibujo y la escritura y después en la atención. Aunque no se conoce bien el mecanismo de acción del metilfenidato en este grupo de pacientes los autores postulan que podría facilitar el equilibrio dopaminérgico y mejorar así el sistema límbico.

Otras revistas

**Revisor:** Ana de Santiago Ruiz, 06-04-2005  
Centro de Cuidados Laguna. Madrid

**Impacto a largo plazo de la suspensión de la diálisis sobre la familia**

*Phillips JM, Brennan M, Schwartz CE, Cohen LM. The long-term impact of dialysis discontinuation on families. J Palliat Med. 2005 Feb;8(1):79-85.*

El objetivo de este estudio fue valorar el impacto psicológico a largo plazo sobre los familiares de pacientes a los que les fue suspendida la hemodiálisis. La suspensión de la hemodiálisis es un buen modelo para el estudio de la finalización de tratamientos de soporte vital.

Veintiséis familiares de 39 pacientes fallecidos fueron entrevistados telefónicamente 5 años tras el fallecimiento. La escala de impacto de eventos fue utilizada para valorar los niveles de adaptación y de estrés. Asimismo se valoraron características relacionadas con el propio fallecimiento del paciente.

El impacto psicológico detectado tras este tiempo fue bajo. La mayoría de los familiares (72%) calificaron la muerte como "buena". Estos familiares consideraron los siguientes factores necesarios para una buena muerte: ausencia de dolor (50%), en compañía de la familia (44%), en paz (39%), durante el sueño (22%), en el domicilio (17%) y con plena consciencia (17%). Casi todos los familiares se mostraron, en el momento de responder a la encuesta, más satisfechos con la decisión de la suspensión de la hemodiálisis que en el momento en la que se tomó originariamente.

La muerte del paciente ocurrió generalmente 1 semana tras la última sesión de diálisis. A pesar de que el 62% de los pacientes sufrieron síntomas importantes durante los últimos días de vida, solamente 1 familiar calificó la muerte del paciente como "mala". Los familiares expresaron que el paciente sufrió durante la última semana de vida confusión (27%), agitación o inquietud (19%) y/o dolor severo (19%). Solamente en 10 pacientes (38%) no se apreció sufrimiento. Muchos familiares manifestaron que el médico no les había proporcionado información suficiente en general (24%) o no les había informado en concreto sobre el curso evolutivo esperable (31%).

En conclusión, unos 5 años tras la suspensión de la hemodiálisis, los familiares mostraron un bajo impacto emocional. Los resultados de este estudio sugieren que las familias superan satisfactoriamente el impacto psicológico por la muerte de familiares tras la suspensión de la hemodiálisis. Finalmente, parece existir cierto grado de

necesidades no cubiertas en el sentido del cuidado paliativo de estos pacientes en esta fase de la enfermedad.

### Comentario

Se sabe muy poco acerca del impacto a largo plazo de la suspensión de tratamientos de soporte vital. En este sentido, nos encontramos ante un estudio único en cuanto al alcance temporal de la investigación. También el porcentaje de respuesta, un 66% tras 5 años del fallecimiento del paciente, es una cifra muy satisfactoria.

Como en todos los estudios realizados mediante encuesta, surge el interrogante de en qué medida las respuestas de los familiares que no participaron en el estudio hubieran modificado los resultados del mismo. En este mismo sentido, pudiera ser que los familiares que sí hayan sufrido un impacto psicológico importante no hayan podido ser detectados.

Existen estudios que sugieren una insuficiente atención paliativa a este grupo de pacientes, así como a otros afectados por enfermedades no oncológicas. Un aumento de la inclusión de los mismos en programas de atención domiciliaria paliativa o de la derivación a unidades de cuidados paliativos probablemente sería beneficiosa.

Journal of Palliative Medicine

**Revisor:** José Centeno Mattern, 21-03-2005  
Hospital R. Bermingham-Fundación Matía. San Sebastián.

### Utilización de la levomepromacina en cuidados paliativos

*Prommer E. L'utilisation de la lévomépromazine en soins palliatifs. Journal Européen de Soins Palliatifs, 2005; 12(1): 8-9*

El autor revisa la literatura sobre levomepromacina y su uso en cuidados paliativos.

Puntos clave:

- Numerosos síntomas observados en los pacientes con cáncer avanzado, tales como náuseas, vómitos, confusión y agitación pueden ser aliviados por los neurolépticos.
- La levomepromacina es un neuroléptico único, porque los datos recopilados sugieren que su efecto analgésico es dosis-dependiente y comparable, en algunos casos, al que se obtiene con opioides solos.

### Comentario

Este artículo es una aportación interesante. Ya teníamos conocimiento del efecto coanalgésico de la levomepromacina junto a derivados opioides, mucho más evidente que en el resto de los neurolépticos.

Los datos bibliográficos que se aportan datan de los años

sesenta y el número de pacientes es escaso. Un aspecto importante es la relación del efecto analgésico con la dosis. Si queremos utilizar levomepromacina habrá que estar atentos a los efectos secundarios, principalmente sedación, acatisis y trastornos extra-piramidales.

No obstante el artículo nos recuerda la existencia de la levomepromacina y así podemos calibrar el posible beneficio en casos de difícil control del dolor. No es fácil considerar el uso único de levomepromacina para el control de dolor, al disponer de múltiples posibilidades de tratamiento con opioides.

European Journal of Palliative Care

**Revisor:** Joan Bertran Muñoz, 10-04-2005  
Hospital San Rafael. Barcelona.

### Acatisia aguda en cuidados paliativos

*White C, Jackson N. Acathésie aiguë en soins palliatifs. Journal Européen de Soins Palliatifs, 2005; 12(1): 5-8*

Los autores realizan una revisión sobre la acatisia en cuidados paliativos y subrayan las dificultades de diagnóstico y tratamiento.

Puntos clave:

- La acatisia se define como una sensación subjetiva de nerviosismo que puede expresarse por idas y venidas, balanceo alternativo sobre un pie y otro, otras alteraciones repetitivas del movimiento y en algunas ocasiones se manifiesta en forma de insomnio.
- En la actualidad la acatisis o acatisia se manifiesta como un efecto secundario de medicamentos, en especial los neurolépticos.
- Por todo ello, es muy importante potenciar la vigilancia clínica de estos pacientes para identificar y tratar este efecto indeseable tan penoso y que interfiere en la calidad de vida si no se trata adecuadamente.

### Comentario

El artículo es un toque de atención sobre los efectos secundarios de los fármacos que utilizamos frecuentemente como coadyuvantes.

La sedación y los trastornos extra-piramidales se consideran los efectos indeseables más esperados del tratamiento neuroléptico. La agitación y el resto de manifestaciones de la acatisis o acatisia nos pueden llevar a un aumento de las dosis de alguno o de todos los fármacos, pensando que el neuroléptico no es eficaz.

Es importante hacer hincapié en los efectos aparentemente paradójicos que presentan algunos fármacos. De la misma forma que en la sedación excesiva o en el delirium, la mejor solución será el ajuste de dosis o el cambio de fármaco.

European Journal of Palliative Care

**Revisor:** Joan Bertran Muñoz, 10-04-2005  
Hospital San Rafael. Barcelona.

### El uso de omeprazol subcutáneo en el tratamiento de dispepsia en pacientes de cuidados paliativos.

*Agar M, Webster R, Lacey J, Donovan B, Walker A. The use of subcutaneous omeprazole in the treatment of dyspepsia in palliative care patients. J Pain Symptom Manage. 2004 Dec;28(6):529-31.*

Se presentan tres casos para ilustrar la eficacia y tolerabilidad de omeprazol subcutáneo en pacientes seguidos en Cuidados Paliativos.

El primer caso era una mujer de 64 años con carcinoma esofágico con extensión local y metástasis hepáticas y linfáticas, que en el estadio final de la enfermedad presentaba disfagia, dolor retroesternal y hematemesis. En tratamiento con metoclopramida y dexametasona sc. y omeprazol oral. Finalmente no toleró vía oral y en los tres últimos días de vida se pasó el omeprazol por vía subcutánea.

El segundo caso era una mujer de 58 años con carcinoma gástrico y metástasis peritoneal tratada con quimioterapia e ingresada por obstrucción intestinal alta. Presentaba dolor retroesternal severo controlado con metadona e hidromorfona sc. y vómitos que mejoraron con sonda nasogástrica primero y gastrostomía vaciadora después, además de antieméticos sc. y omeprazol iv. Finalmente se administró omeprazol sc en los últimos 4 días de vida para evitar la vía iv.

El último caso es una mujer de 76 años con cáncer ovárico metastático con obstrucción intestinal por compresión tumoral. Presentaba dolor epigástrico y vómitos controlados con antieméticos, dexametasona y morfina sc. y omeprazol oral. En los últimos días, por deterioro, se suspendió la vía oral, al empeorar el reflujo, se instauró omeprazol por vía sc. en los dos últimos días.

Los autores postulan que el omeprazol subcutáneo puede ser eficaz y bien tolerado y se ha empleado con seguridad por esta vía en modelos animales. Los autores administraban 40 mg de omeprazol en su preparado iv diluido en 100ml de suero salino por vía subcutánea en 3-4 h. En los tres casos presentados se alcanzó control sintomático con buena tolerancia.

### Comentario

Aunque sólo son tres casos y la administración de omeprazol sc. no se prolongó más allá de los 4 días como mucho, se consiguió alcanzar buen control sintomático con buena tolerancia en los casos presentados. La vía subcutánea puede facilitar la posibilidad de mantener el control de síntomas hasta el final, por eso resulta interesante la experiencia del empleo de esta vía de administración, sobre todo en los fármacos utilizados con más frecuencia en

Cuidados Paliativos.

Journal of Pain and Symptom Management

**Revisor:** Ana de Santiago Ruiz, 06-04-2005  
Centro de Cuidados Laguna. Madrid

### Adelantos en la farmacología de los opioides

*Gourlay GK. Advances in opioid pharmacology. Support Care Cancer 2005 13: 153-159*

Se trata de un trabajo de revisión en el que se plantean novedades en torno a los mecanismos de acción de los opioides en función de sus receptores y su metabolismo.

#### 1.- Nuevos conceptos en los receptores opioides

Los opioides son analgésicos potentes muy eficaces aunque, en la práctica clínica, pueden inducir efectos secundarios tales como la depresión respiratoria, náuseas y vómitos, prurito, excitabilidad nerviosa, así como el desarrollo de tolerancia clínica (muy variable entre los pacientes) y dependencia (que no está contemplado como un problema clínico importante). Tanto las acciones analgésicas como los efectos secundarios están mediados por la interacción de los opioides endógenos o exógenos con los receptores de membrana de las neuronas encargadas de transmitir la sensibilidad dolorosa.

Se han descrito tres tipos distintos de receptores opioides a nivel farmacológico ( $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ ) y sus correspondientes genes han sido clonados (MOR, DOR y KOR respectivamente). Conocemos, además la existencia de varios subtipos de cada uno de estos receptores que pueden explicar las diferentes respuestas farmacológicas individuales. Así la interacción con el subtipo  $\mu_1$  produce analgesia supraespinal, hipotermia y liberación de prolactina mientras que el subtipo  $\mu_2$  produce: analgesia espinal, depresión respiratoria, reducción del peristaltismo intestinal, sedación y bradicardia. Existen evidencias similares relativas a los receptores  $\kappa$  y  $\delta$ .

Pese a ello no se ha conseguido identificar diferentes genes para cada subtipo de receptor, sino que ha sido identificado un gen correspondiente a cada receptor. Ante las divergencias farmacológicas y genéticas se han propuesto 3 teorías:

- Todos los opioides endógenos o exógenos se unen con afinidad similar a los receptores  $\mu_1$  sensibles a naloxona, produciendo analgesia
- El grado de afinidad de los agonistas opioides a los subtipos de receptores es proporcional al efecto analgésico que producen
- La variabilidad del receptor es la responsable del grado de analgesia

Los receptores opioides poseen una estructura compleja con una parte extracelular, una parte insertada en la membrana celular y una parte intracelular. La interacción del opioide con su receptor genera mediante la activación de la

proteína G la modulación de los canales iónicos, la activación de la proteína mitógeno-quinasa (MAP) lo cual disminuye la transmisión nerviosa y la propagación del impulso nervioso. Pese a no existir evidencia sobre la existencia de genes que codifiquen los diferentes subtipos de receptores opioides, éstos deben surgir por transcripciones variantes de ARN mensajero, proteínas modificadas por translaciones, o la existencia de receptores homodímeros o heterodímeros. La clonación de cada uno de los receptores opioides ha permitido estudiarlos de forma independiente. Los estudios en ratones permiten conocer qué opioides son más selectivos de cada receptor. Así los ratones mutantes con déficit de gen MOR no experimentan analgesia con Morfina, la depresión respiratoria y la abstinencia inducida por Naloxona también está abolida y sufren aversión a la administración de morfina probablemente por su interacción con receptores  $\mu$ . En ratones carentes de gen DOR o KOR la analgesia inducida por morfina está intacta. Parece que el efecto agonista  $\mu$  requiere el concurso de algunos receptores  $\mu$ .

### 2.- Metabolismo de los fármacos opioides

Los alcaloides del opio se metabolizan mayoritariamente a nivel hepático y se excretan a nivel renal. Este metabolismo puede ser por oxidación a través del citocromo P450 o por conjugación mediante la UDP glucuronil-transferasa. Los opioides con un grupo OH en la posición 3 (como la morfina) se metabolizan por conjugación y las variantes que tienen un grupo metilo en la posición 3 sufren una demetilación oxidativa previa a la glucuronización. Los ésteres como la heroína, se hidrolizan a nivel tisular por acción de las esterasas.

La codeína, el fentanilo y la metadona, son metabolizados a nivel hepático por el citocromo P450, principalmente por los subtipos 3 A4 y 2 D6. La presencia de polimorfismo genético en el CYP2D6 define a los metabolizados lentos y rápidos. Los metabolizados lentos de codeína no obtienen alivio del dolor al ser tratados con este fármaco ya que queda bloqueada su transformación a morfina.

La morfina es metabolizada por glucuronización hepática en el metabolito analgésico activo M6G y el inactivo M3G cuya acumulación ha sido relacionada con el síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides aunque parece existir algún estudio que cuestiona esta relación.

Un caso diferente es el de la meperidina, muy utilizada en los ambientes quirúrgicos para el tratamiento del dolor postoperatorio. Su producto metabólico: la normeperidina produce hiperexcitabilidad a nivel del SNC que se traduce en: ansiedad, temblor, mioclonías multifocales, y crisis epilépticas. Generalmente estos efectos se producen a medio plazo y su uso debería estar limitado a los pacientes alérgicos a otros opioides.

### 3.- Combinación de agonistas-antagonistas

En teoría los antagonistas opioides son sustancias que se unen a los receptores opioides impidiendo las respuestas intracelulares que modulan la transmisión del dolor. Algunas experiencias en ratas sugieren que bajas dosis de Naloxona son capaces de favorecer la analgesia por bloqueo de los canales presinápticos de auto inhibición de liberación de encefalinas que genera una liberación exagerada de opioides endógenos.

Algunos estudios *in vitro* y en animales sugieren que la administración de bajas dosis de antagonistas opioides

(Naltrexona) asociado al opioide mejora el efecto analgésico de este. Esto se debería a que la Naltrexona sería capaz de bloquear los receptores con carácter excitatorio permitiendo una mejor respuesta analgésica al opioide y reduciendo los efectos secundarios.

### Comentario

Se trata de un artículo muy interesante que abre nuevas expectativas a la investigación en CP y busca explicaciones a nivel molecular para situaciones que vemos en clínica para las que no tenemos respuesta.

Dr. Anselmo Melgar MIR Medicina Familiar y Comunitaria  
Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lérida

### Supportive Care in Cancer

**Revisor:** María Nabal Vicuña, 21-04-2005  
Hospital Universitario Arnau de Vilanova

### Haloperidol en Cuidados Paliativos

*Vella-Brincat J, Macleod AD. Haloperidol in palliative care. Palliative Medicine 2004; 18: 195-201*

En este artículo de revisión, los autores comentan en primer lugar la farmacología del haloperidol, para pasar a continuación a las dos indicaciones principales en cuidados paliativos: náuseas-vómitos y delirium.

Respecto al uso como antiemético, el mecanismo parece ser el antagonismo de los receptores dopaminérgicos tipo 2 en la zona "gatillo" quimiorreceptora cerebral. Las dosis diarias habituales son 1,5-3 mg orales (o su equivalencia parenteral recomendada: de 1/2 a 1/3 de la dosis oral). Los autores no encuentran ningún ensayo aleatorizado controlado con placebo que haya demostrado la eficacia, por lo que la mayor evidencia disponible es la de series de casos.

En cuanto al delirium, el haloperidol actúa en los receptores dopaminérgicos tipo 2 del sistema límbico, mejorando el balance acetilcolina/dopamina. La dosis debe individualizarse titulando hasta lograr el efecto; los autores sugieren, una vez que los síntomas se han controlado, una dosis diaria de mantenimiento del 50% de la que se haya necesitado para conseguir el efecto. Tampoco en esta indicación encuentran los autores un solo ensayo clínico controlado y aleatorizado, aunque sí varios no controlados y series de casos.

Finalmente, los autores revisan los efectos secundarios más habituales del haloperidol. En este apartado cabe destacar los efectos extrapiramidales, mayores con la administración por vía oral que con la parenteral, probablemente porque el efecto primer paso produce un mayor pico plasmático de un metabolito, el haloperidol reducido. Otro efecto secundario es el alargamiento del intervalo QT, que puede llevar a arritmias ventriculares del tipo "torsade de pointes", y que se ha relacionado con el uso

intravenoso y con las dosis altas del fármaco. El último efecto secundario que se comenta es la sedación, aunque se recuerda que el haloperidol no es un fármaco sedante y que en casos de delirium hipoactivo, puede aumentar el grado de atención y alerta.

### **Comentario**

Se trata de un artículo de revisión recomendable, aunque sería interesante saber cómo se ha hecho la búsqueda bibliográfica (bases de datos consultadas, fechas de inclusión de los artículos, etc) y que figurase información más amplia de las series de casos y ensayos no controlados que los autores citan. De cualquier forma, una vez más, sorprende la escasa evidencia en la que sustentan nuestra práctica clínica, en este caso el uso de un fármaco que utilizamos a diario y del que no disponemos de ensayos controlados y aleatorizados en cuanto a sus indicaciones en cuidados paliativos.

Palliative Medicine

**Revisor:** José Javier De-Arriba Méndez, 31-03-2005  
Unidad de Medicina Paliativa. Hospital N. S. Perpetuo  
Socorro. Albacete

---