



Universidad  
de La Laguna

Escuela de Doctorado  
y Estudios de Posgrado

## TÍTULO DE LA TESIS DOCTORAL

Rotación rápida desde morfina a metadona

---

### AUTOR/A

ANTONIO JESUS

SALINAS

MARTIN

### DIRECTOR/A

ANTONIO

CABRERA

DE LEON

### CODIRECTOR/A

---

## DEPARTAMENTO O INSTITUTO UNIVERSITARIO

---

## FECHA DE LECTURA

05/02/16

---

**Don Antonio Cabrera de León**, Doctor en Medicina, Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública en La Universidad de La Laguna,

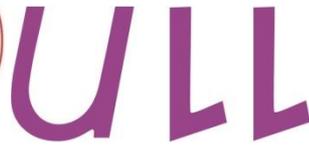
CERTIFICA QUE:

**Don Antonio J Salinas Martín**, licenciado en Medicina por la Universidad de La Laguna, ha realizado bajo mi dirección y supervisión la Tesis Doctoral titulada "**Rotación Ultracorta de Morfina a Metadona** ", considerando que reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal de Tesis. Lo cual firmo en San Cristóbal de La Laguna, a 30 de noviembre de 2015.

Firmado:

Prof. Dr. Don Antonio Cabrera de León





Universidad  
de La Laguna

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva  
y Salud Pública, Toxicología y Medicina Legal y Forense

## **ROTACIÓN RÁPIDA DESDE MORFINA A METADONA**

---

TESIS DOCTORAL

Doctorando: Antonio J Salinas Martín.

Director de Tesis: Prof. Dr. Antonio Cabrera de León

2016



## *DEDICATORIA*

A mis padres, Antonio y Nereida. Mis raíces.

A mis hermanas (Pino, Neri, Raquel), que siempre están ahí.

A mi hijo Adrián y a mis compañeras durante el camino por el tiempo que les he robado y la paciencia que han mostrado.

A Nayra que no solo es compañera, sino motor y ayuda en la finalización de este proyecto.

Gracias a todos.



## *AGRADECIMIENTOS*

Quiero empezar agradeciendo al Dr. Miguel Ángel Benítez del Rosario. El primer maestro que he tenido en medicina y que despertó mi interés y compromiso con la investigación.

Agradecer al Dr. Manuel Feria, por cada conversación que hemos tenido y por que siempre me he sentido apoyado por él.

Y sobre todo al Profesor Dr. Antonio Cabrera de León, mi segundo tutor de Tesis. Sin su apoyo firme y decidido esta tesis no hubiera sido posible.

A Nayra Díaz Herrera. Presente en mi dedicatoria. Pero que también debe de ser incluida los agradecimientos. Por su inquietud en entender y decidida ayuda en la corrección de este trabajo.

Y por último a cada uno de los pacientes que han sido incluidos en este trabajo y los que no lo han sido. Pues cada uno de ellos ha sido una oportunidad de aprender medicina y de la vida.



# INDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>19</b>
I.1. CUIDADOS PALIATIVOS: CONCEPTO.....	21
I.2. DOLOR POR CÁNCER. ....	23
I.2.A. Dolor y cáncer .....	23
I.2.B. Concepto de dolor .....	23
I.2.C. Prevalencia del dolor en los pacientes con cáncer.....	23
I.2.D. Clasificación del dolor.....	24
I.2.D.1. Según su origen .....	24
I.2.D.2. Según la localización .....	24
I.2.D.3. Clasificación fisiopatológica.....	24
I.2.D.4. Según el patrón temporal. ....	26
I.2.D.5. Según la intensidad.....	27
I.2.D.6. Sd dolorosos específicos.....	27
I.2.E. Valoración del dolor.....	28
I.2.E.1. Entrevista semiestructurada.....	28
I.2.E.2. Instrumentos multidimensionales para valorar el dolor .....	29
I.2.E.3. instrumentos multidimensionales - valoración de múltiples síntomas.....	30
I.2.F. Terapéutica del dolor oncologico .....	30
I.2.F.1. Aspectos generales .....	30
I.2.F.2. Escalera analgésica de la OMS .....	31
I.2.F.3. Utilización de los opiáceos. ....	32
1.3 FÁRMACOS OPIÁCEOS, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS. ....	33
I.3.A. Fármacos opiáceos .....	33
I.3.A.1. concepto: opiáceos y opioides .....	33
I.3.A.2. Origen .....	33
I.3.A.3. Opiáceos agonistas y antagonistas .....	34
I.3.A.4. Historia.....	34
I.3.B. Farmacocinética.....	35
I.3.B.1. Introducción .....	35
I.3.B.2. Procesos farmacocinéticos.....	35
I.3.B.3. Metabolismo. ....	36

I.3.B.4. Aplicaciones clínicas .....	38
I.3.C. Farmacodinámica.....	40
I.3.C.1. Introducción .....	40
I.3.C.2. Generalidades de la transmisión de señales a la célula.....	40
I.3.C.3. Receptores opiáceos: tipos, regulación, distribución, consecuencias celulares.....	43
I.3.C.4. Aplicaciones clínicas.....	45
I.3.D. Farmacogenética .....	47
I.3.D.1. Introducción .....	47
I.3.D.2. Generalidades de la genética.....	47
I.3.D.3. Principales polimorfismos genéticos con relevancia en el dolor.....	47
I.3.D.4. Aplicaciones clínicas .....	51
I.3.E. Acciones farmacológicas.....	52
I.3.E.1. Centrales: .....	53
I.3.E.2. Periféricas:.....	53
I.3.E.3. Mixtas:.....	53
I.3.F. Efectos terapéuticos .....	54
I.3.F.1. Dolor- analgesia .....	54
I.3.F.2. Disnea.....	54
I.3.G. Efectos secundarios: .....	54
I.3.G.1. Introducción .....	54
I.3.G.2. Mecanismo de producción.....	54
I.3.G.3. Clasificación .....	55
I.3.G.4. Tratamiento de los efectos secundarios.....	57
I.3.H. Síndrome de neurotoxicidad inducida por opiáceos (NIO).....	57
I.3.H.1. Concepto .....	57
I.3.H.2. Mecanismo de producción.....	57
I.3.H.3. Factores asociados .....	57
I.3.H.4. Prevención de la NIO .....	58
I.3.H.5. Diagnóstico.....	58
I.3.I. Intoxicación por opiáceos: sobredosis -sobredosificación.....	60
I.3.I.1. Concepto.....	60
I.3.I.2. Clínica .....	60
I.3.I.3. Formas clínicas.....	61
I.4. MORFINA, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.....	65
I.4.A. Farmacocinética .....	65
I.4.B. Farmacodinámica.....	68
I.4.C. Farmacogenética .....	68
I.4.D. Efectos secundarios .....	68

I.5. METADONA, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.....	72
I.5.A. Introducción.....	72
I.5.A.1. Generalidades.....	72
I.5.A.2. Ventajas.....	72
I.5.A.3. Inconvenientes.....	73
I.5.A.4. Estructura química.....	73
I.5.B. Farmacocinética.....	73
I.5.C. Farmacodinámica.....	75
I.5.C.1. Receptores opiáceos.....	75
I.5.C.2. Receptores no opiáceos.....	76
I.5.D. Aplicaciones clínicas: tolerancia, tolerancia cruzada incompleta y cambio de opiáceo.....	76
I.5.E. Farmacogenética.....	76
I.5.F. Efectos secundarios.....	76
I.5.G. Aplicaciones terapéuticas.....	78
I.6. EL CAMBIO DE OPIÁCEO COMO MANIOBRA TERAPÉUTICA.....	81
I.6.A. Concepto.....	81
I.6.B. Fundamentos para el cambio de opiáceo.....	82
I.6.C. Factores relacionados con el cambio de opiáceo (con la frecuencia de cambiar, con el éxito- fracaso, con la seguridad y con la dose ratio).....	84
I.6.C.1. Características del paciente y de la enfermedad.....	85
I.6.C.2. La comorbilidad.....	86
I.6.C.3. El dolor.....	86
I.6.C.4. La neurotoxicidad.....	87
I.6.C.5. El motivo de la rotación.....	88
I.6.C.6. Dependientes de la terapéutica opiácea.....	88
I.6.C.7. Terapéutica no opiácea.....	89
I.6.D. Frecuencia del cambio de opiáceo.....	90
I.6.E. Eficacia del cambio de opiáceo.....	90
I.6.F. Indicaciones del cambio de opiáceo.....	91
I.6.G. Dolor no que no responde a un opiáceo (DNR).....	92
I.6.H. Opiáceo de elección para el cambio.....	94
I.6.I. Modalidades de cambio de opiáceo.....	95
I.6.J. Dosis y factor de conversión para el cambio de opiáceo.....	97
I.6.K. Estudios de equianalgesia.....	99
I.6.L. Estudios de equivalencia o dose ratio.....	101
I.6.M. Utilización.....	101
I.6.N. Conclusiones.....	103

I.7. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA QUE AVALA EL CAMBIO DE OPIÁCEO.....	105
I.7.A. Introducción.....	105
I.7.B. Selección de los trabajos.....	106
I.7.C. Clasificación de los estudios.....	108
I.7.D. Evaluación de la rotación.....	110
I.7.E. Medida de resultados.....	112
I.7.E.1. Espacio temporal para la evaluación de los resultados.....	112
I.7.E.2. Establecimiento del punto de corte - periodo de seguimiento:.....	113
I.7.E.3. Evaluación de la dose ratio (DR).....	114
I.7.E.4. Evaluación de la eficacia - efectividad - éxito de la rotación.....	114
I.7.F. El motivo de la rotación.....	115
I.7.G. Características de los pacientes y de la enfermedad.....	117
I.7.G.1. Características demográficas.....	117
I.7.G.2. Características de la enfermedad.....	117
I.7.G.3. Comorbilidad.....	119
I.7.G.4. Características clínicas.....	119
I.7.G.5. Terapéutica opiácea previa.....	119
I.7.H. Características de la intervención.....	120
I.7.H.1. El protocolo de rotación.....	120
I.7.H.2. Criterios de inclusión o de exclusión.....	120
I.7.H.3. Opiáceo al que rotar: primera y segunda elección.....	120
I.7.H.4. Modalidad de cambio.....	120
I.7.H.5. Dose ratio (DR).....	122
I.7.H.6. Ubicación: pacientes ingresados o ambulatorios.....	123
I.7.H.7. Tratamientos no opiáceos durante el cambio.....	123
I.7.H.8. Otras características.....	123
I.7.I. Frecuencia de la rotación de opiáceo.....	124
I.7.I.1. Número de pacientes.....	124
I.7.I.2. Frecuencia de la rotación de opiáceo.....	125
I.7.I.3. Factores relacionados con frecuencia de la ro.....	125
I.7.J. Terapéutica opiácea y no opiácea.....	126
I.7.J.1. Opiáceo.....	126
I.7.J.2. Terapéutica no opiácea.....	126
I.7.J.3. Motivo del cambio.....	126
I.7.K. Eficacia.....	127
I.7.K.1. Eficacia global: en dolor y efectos secundarios.....	127
I.7.K.2. Eficacia en dolor.....	127
I.7.K.3. Eficacia en la resolución de los efectos secundarios.....	128
I.7.L. Efectos secundarios.....	129

I.7.M. Dose Ratio.....	130
I.7.N. Nivel de evidencia.....	130
I.7.O. Conclusiones .....	131
<b>II. ANTECEDENTES – JUSTIFICACIÓN- OBJETIVOS.....</b>	<b>135</b>
II.1.A. Antecedentes.....	137
II.1.B. Justificación del estudio .....	138
II.1.C. Objetivos .....	139
II.1.C.1. Objetivos primarios:.....	139
II.1.C.2. Objetivos secundarios: .....	139
<b>III. MATERIAL Y MÉTODO. ....</b>	<b>141</b>
III.1. MATERIAL Y MÉTODO: CARACTERÍSTICAS GENERALES.....	143
III.1.A. Características del estudio.....	143
III.1.A.1.Población de referencia y ambito del estudio.....	143
III.1.A.2.Características de los pacientes .....	143
III.1.A.3.Motivo del cambio de opiáceo .....	144
III.1.A.4.Modalidad del cambio de opiáceo.....	144
III.1.A.5.Dose ratio (DR).....	144
III.1.B. Características generales del protocolo de sustitución rápida de morfina a metadona .....	145
III.1.B.1.Motivo de la rotación. ....	145
III.1.B.2.Procedimiento para la sustitución rápida de morfina a metadona.....	145
III.1.B.3.Seguimiento de la rotación.....	146
III.1.C. Variables seleccionadas .....	148
III.1.D. Características del paciente.....	149
III.1.D.1. Características demográficas: edad y sexo. ....	149
III.1.D.2. Antecedentes oncológicos: tipo y extensión del cáncer .....	149
III.1.D.3. Antecedentes patológicos- comorbilidad .....	149
III.1.D.4. Características funcionales: índice de Karnofsky e índice de Katz. ....	150
III.1.D.5. Variables clínicas: dolor, disnea y neurotoxicidad .....	151
III.1.E. Parámetros analíticos .....	154
III.1.F. Fármacos distintos a la metadona.....	154
III.1.G. Otras medidas terapéuticas.....	156
III.1.H. Motivo del cambio de opiáceo.....	156
III.1.I. Descriptivo del cambio de opiáceo. ....	157
III.1.J. Variables de resultado relacionadas con la dosis de metadona y dose ratio. ....	158
III.1.K. Variables resultado de tipo clínico.....	158
III.1.L. Variables para el seguimiento a largo plazo de la rotación.....	159

III.2.	MATERIAL Y MÉTODO: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	161
III.2.A.	Dolor .....	161
III.2.B.	Demencia .....	161
III.2.C.	Síndrome de neurotoxicidad inducida por opiáceos (NIO) .....	163
III.2.D.	Delirium .....	163
III.2.E.	Mioclonias .....	164
III.2.F.	Alucinaciones.....	165
III.2.G.	Intoxicación por opiáceos.....	166
III.3.	MATERIAL Y METODO: INSTRUMENTOS DE MEDIDA.....	169
III.3.A.	Introducción.....	169
III.3.B.	Historia clínica estructurada .....	170
III.3.C.	Valoración de la intensidad de un sintoma. ....	171
III.3.D.	Valoración de la intensidad de multiples sintomas .....	172
III.3.E.	Valoración específica del dolor.....	173
III.3.F.	Valoración específica de la disnea .....	174
III.3.G.	Valoración específica de la somnolencia - sedación .....	174
III.3.H.	VALoración cognitiva .....	175
III.3.I.	Valoración de la atención y concentración .....	177
III.3.J.	VALoración del delirio .....	178
III.3.K.	Valoración funcional.....	179
III.4.	ANÁLISIS ESTADISTICO.....	181
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>183</b>
IV.1.	HISTORIA DEL CAMBIO DE OPIÁCEO, MORFINA A METADONA EN LA UCP DE TENERIFE.....	185
IV.2.	PACIENTES EXCLUIDOS DEL ESTUDIO.....	187
IV.3.	EFICACIA Y SEGURIDAD, PACIENTES INCLUIDOS. ....	189
IV.3.A.	Características generales de los pacientes.....	189
IV.3.A.1.	Características de los pacientes .....	189
IV.3.A.2.	Características demográficas: edad y sexo.....	191
IV.3.A.3.	Características del tipo de tumor y extensión tumoral .....	191
IV.3.A.4.	Antecedentes patológicos- comorbilidad .....	193

IV.3.A.5.Situación funcional del paciente .....	195
IV.3.B. Características clínicas. ....	196
IV.3.B.1.Características clínicas generales de los pacientes .....	196
IV.3.B.2.Síntoma por el que el paciente está en tratamiento opiáceo .....	197
IV.3.C. Dolor.....	197
IV.3.C.1.frecuencia de aparición.....	197
IV.3.C.2.Intensidad del dolor y dolor severo. ....	197
IV.3.C.3. Tipo de dolor .....	198
IV.3.D. Disnea.....	200
IV.3.E. Neurotoxicidad.....	200
IV.3.E.1.Síntomas neurológicos- neurotoxicidad: frecuencia y tipo .....	200
IV.3.E.2.Delirio .....	201
IV.3.E.3.Mioclonias.....	202
IV.3.E.4.Alucinaciones .....	202
IV.3.E.5.Somnolencia.....	203
IV.3.F. Características analíticas - parametros hematológicos y bioquímicos.....	203
IV.3.G. Tratamiento asociado al cambio de opiáceo.....	204
IV.3.G.1.Fármacos distintos a la metadona .....	204
IV.3.G.2.Fármacos modificadores del metabolismo de la metadona .....	208
IV.3.G.3.Otras medidas terapéuticas en la rotación.....	209
IV.3.H. Motivo del cambio de opiáceo.....	210
IV.3.I. Descriptivo del cambio de opiáceo.....	210
IV.3.J. Resultados en dosis y dose ratio.....	214
IV.3.K. Resultados en eficacia y efectos secundarios.....	214
IV.4. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ROTACIÓN. ....	215
IV.4.A. Pacientes incluidos.....	215
IV.4.B. Eficacia en el control del dolor.....	215
IV.4.C. Éxito en el control de la neurotoxicidad (NTX).....	217
IV.4.D. Efectos secundarios de la metadona .....	219
IV.4.E. Eficacia global .....	221
IV.5. ESTUDIO DE DR.....	223
IV.5.A. Pacientes incluidos vs excluidos para DR .....	223
IV.5.A.1.No estabilizarón por dolor .....	224
IV.5.A.2.No estabilizarón por toxicidad .....	224
IV.5.B. Características de los pacientes.....	225
IV.5.C. Descripción del cambio de opiáceo .....	228
IV.5.D. Descripción de los resultados de DR.....	232

IV.5.E. Analisis bivariado de la distribución de las variables por edad y sexo .....	236
IV.5.E.1. Distribuciones por edad del paciente .....	236
IV.5.E.2. Distribución por género .....	236
IV.5.F. Analisis bivariado de los factores estudiados en relación con la dose ratio DR .....	238
IV.5.F.1. Correlaciones no paramétricas .....	238
IV.5.F.2. Comparación de medias .....	238
IV.5.G. Analisis de la relaciones entre variables .....	248
IV.5.G.1. Relación entre ca de próstata y metástasis oseas .....	248
IV.5.G.2. Relación entre la dosis de morfina antes del cambio y el motivo del cambio .....	248
IV.5.G.3. Relación dosis de morfina antes del cambio y el rápido incremento de opiáceos .....	250
IV.5.G.4. Relación entre la dosis de morfina antes del cambio e hidratar .....	250
IV.5.G.5. Relación entre la dosis de morfina antes del cambio y el índice de Karnofsky .....	250
IV.5.H. Analisis multivariado: ajuste por edad y sexo de los factores relacionados con la DR. ....	251
IV.5.I. Analisis multivariado de los de los factores estudiados en relación con la DR .....	256
IV.6. Seguimiento posterior a la rotación. ....	257
<b>V. DISCUSIÓN. ....</b>	<b>259</b>
V.1. HISTORIA DEL CAMBIO DE OPIÁCEO, MORFINA A METADONA, EN LA UCP DE TENERIFE.....	261
V.1.A. Frecuencia del cambio .....	261
V.1.B. Opiáceo utilizados. ....	261
V.1.C. Modalidad de cambio a metadona.....	262
V.1.D. Equivalencia en los cambios de opiáceo a metadona.....	262
V.2. PACIENTES EXCLUIDOS DEL ESTUDIO.....	265
V.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.....	267
V.3.A. Pacientes incluidos en el estudio.....	267
V.3.B. Características generales .....	268
V.3.B.1. Edad, sexo y tipo de cáncer. ....	268
V.3.B.2. Comorbilidad.....	268
V.3.B.3. Situación funcional .....	268
V.3.C. Características clínicas.....	269
V.3.C.1. Dolor.....	269
V.3.C.2. Síntomas neurológicos- neurotoxicidad (NTX): frecuencia y tipo .....	269
V.3.D. Tratamiento asociado al cambio de opiáceo. ....	271

V.3.E. Otras medidas terapéuticas en la rotación .....	272
V.3.F. Motivo del cambio de opiáceo .....	272
V.3.G. Descriptivo del cambio de opiáceo .....	273
V.3.G.1. Morfina: tiempo previo de exposición. ....	273
V.3.G.2. Paso de mo a me metadona.....	273
V.4. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ROTACION Y DEL PROTOCOLO. ....	275
V.4.A. Eficacia en el control del dolor.....	275
V.4.B. Eficacia en el control de la neurotoxicidad (NTX). ....	276
V.4.C. Efectos secundarios de la metadona. ....	276
V.4.D. Eficacia global (en dolor Y NTX) Del cambio de opiáceo .....	277
V.4.E. Eficacia y seguridad del protocolo utilizado.....	277
V.4.F. Valoración del protocolo .....	278
V.5. DOSE RATIO (DR).....	281
V.5.A. Introducción.....	281
V.5.B. Pacientes incluidos en el estudio de DR.....	281
V.5.C. Características de los pacientes.....	282
V.5.D. Dose ratio. ....	282
V.6. ANALISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LOS FACTORES ESTUDIADOS Y LA DR....	285
V.6.A. Dosis de morfina previa.....	286
V.6.B. Motivo de la rotación.....	286
V.6.C. DR Inicial.....	286
V.6.D. Índice de Karnofsky (IK). ....	287
V.6.E. Analisis de los otros factores presentes en la rotación: edad. ....	287
V.7. SEGUIMIENTO POSTERIOR A LA ROTACIÓN.....	291
V.8. FUNDAMENTOS QUE EXPLICAN LOS RESULTADOS DEL CAMBIO. ....	293
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>295</b>
<b>VII. DOCUMENTOS.....</b>	<b>299</b>
VII.1. PROTOCOLO DE ROTACIÓN DE OPIÁCEOS DE LA UCP DE TENERIFE.....	301
VII.2. INSTRUMENTOS Y ESCALAS UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.....	310
VII.2.A. ESAS-Valoración conjunta de multiples síntomas. ....	310
VII.2.B. Gráfica de seguimiento del control de síntomas de la UCP-T. ....	311

VII.2.C. Clasificación de la disnea. ....	312
VII.2.D. Mini mental test de lobo. ....	313
VII.2.E. SPSMQ de PFEIFFER. ....	314
VII.2.F. Test del informadoR (TIN), versión breve o corta. ....	315
VII.2.G. Valoración de la atención y concentración. ....	316
VII.2.H. Confused assessment method (C.A.M.).....	317
VII.2.I. Escala de sedación.....	318
VII.2.J. Escala de Karnowsky. ....	319
VII.2.K. Índice de Katz. ....	319
<b>VII.3. ANEXO AL CAPITULO 7- RESUMEN DE LOS TRABAJOS DE RO</b> .....	<b>320</b>
Tabla VII.3.1. Relación de estudios de cambio de opiáceo en dolor oncológico. ....	322
Tabla VII.3.2. Características analizadas en los estudios .....	324
Tabla VII.3.3. Abreviaturas utilizadas.....	326
Tabla VII.3.4. Estudios retrospectivos: características generales. ....	328
Tabla VII.3.6. Estudios retrospectivos: descompensación del dolor y efectos secundarios del segundo opiáceo (toxicidad). ....	361
Tabla VII.3.7. Estudios prospectivos: características generales. ....	363
Tabla VII.3.8. Estudios prospectivos: motivo del cambio y eficacia .....	405
Tabla VII.3.9. .Estudios prospectivosdescompensación del dolor y efectos secundarios del segundo opiáceo (toxicidad). ....	413
Tabla VII.3.10. Objetivo de los estudios (primarios* y secundarios) .....	415
Tabla VII.3.11. Motivo de la rotación .....	417
Tabla VII.3.12. Motivos de Inclusión (I) – Exclusión (E). ....	419
Tabla VII.3.13. Protocolos de cambio de opiáceo en pacientes con cáncer: modalidad de cambio; DR: inicial, Final y Relaciones. ....	421
Tabla VII.3.14. Medida de resultados. En cada trabajo se recoge el tipo de cambio, el intervalo temporal para la medida del resultado (empírico o clínico) y la definición de eficacia utilizada. ....	426
Tabla VII.3.15. Medida de resultados: día de la evaluación clínica de la RO y resultado en estabilización de la rotación. ....	432
Tabla VII.3.16. Medida de resultados: definición de Eficacia-Efectividad.....	434
Tabla VII.3.17. Definiciones de dolor que no responde a un opiáceo..... <b>¡Error! Marcador no             definido.</b>	
Tabla VII.3.18. Descompensación del dolor durante la rotación.....	436
Tabla VII.3.19. Efectos Secundarios tras la RO con el nuevo opiáceo .....	437
Tabla VII.3.19. Factores relacionados con la DR. ....	440
Tabla VII.3.20. Factores del opiáceo previo que se han relacionado con la Dose Ratio. ....	442
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA. ....</b>	<b>444</b>

# **I. INTRODUCCIÓN**



## **I.1. CUIDADOS PALIATIVOS: CONCEPTO.**

Los cuidados paliativos constituyen la rama de la medicina que se dedica a mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades en fase terminal.

Según la definición de la OMS del 2002, los cuidados paliativos están enfocados a mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias, cuando se enfrentan a una enfermedad que en última instancia los lleva a la muerte, mediante la prevención y el alivio del sufrimiento, basados en la identificación, evaluación y tratamiento del dolor y demás síntomas físicos, psicosociales y espirituales. Los principios de los Cuidados Paliativos se reflejan en la tabla 1 (1) .

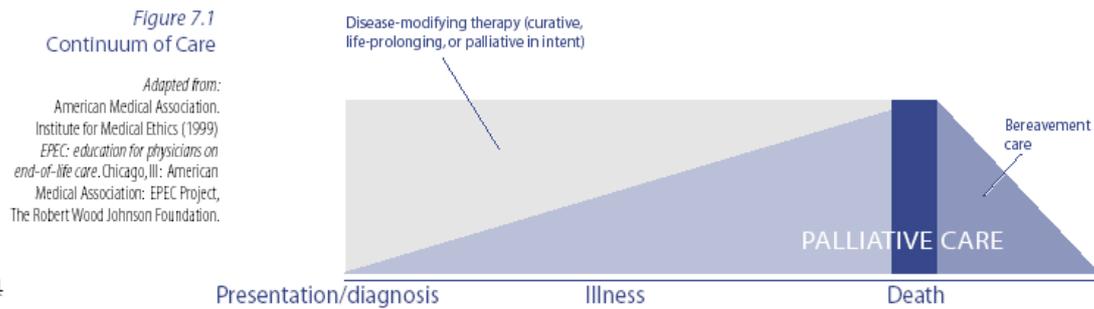
Tabla 1. Principios de los Cuidados Paliativos (1) .

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Proporcionan alivio del dolor y de otros síntomas.</li><li>• Afirman la vida y consideran que morir es un proceso normal.</li><li>• No tienen la intención de acelerar o retrasar la muerte.</li><li>• Integran aspectos psicológicos y espirituales.</li><li>• Ofrecen un sistema de apoyo para ayudar a los pacientes a vivir lo más activamente posible hasta la muerte.</li><li>• Ofrecen un sistema de apoyo para ayudar a la familia a hacer frente a la enfermedad del paciente, y a su propio duelo.</li><li>• Al mejorar la calidad de vida, también puede influir positivamente en el curso de la enfermedad.</li><li>• Utilizan un enfoque de equipo para atender las necesidades de los pacientes y sus familias.</li><li>• Es aplicable de forma temprana en el curso de la enfermedad, en conjunción con otras terapias que están destinadas a prolongar la vida, tales como la quimioterapia o radioterapia.</li><li>• Incluyen las investigaciones necesarias para entender mejor y manejar las complicaciones clínicas.</li></ul> |
|--|

Es interesante señalar la evolución que ha tenido esta definición a lo largo de los años. Pudiendo distinguirse tres etapas: antes de 1990, se incluía que el paciente presentara un pronóstico vital corto, generalmente inferior a 6 meses. Posteriormente, en 1990, esta estimación temporal desapareció de la definición, y comenzó a definirse el cuidado paliativo como la atención a enfermedades sin tratamiento curativo, lo cual se interpretaba como la fase final de la enfermedad, con una dicotomía excluyente entre las posibilidades de tratamiento, curativo o paliativo. El concepto actual, presente desde el año 2002, y reflejado en el epígrafe anterior, considera que en las enfermedades incurables y que progresan hasta causar la muerte, además de recibir un tratamiento modificador de la enfermedad, ya sea quimio o radioterapia, debe de aplicarse conjuntamente y lo más precozmente posible el tratamiento paliativo, formando parte de un continuum de cuidados, tal y como se describe en la figura 1, donde se observa que: los tratamientos destinados a modificar la enfermedad declinan progresivamente; los cuidados paliativos se

incrementan según se acerca a la muerte, proporcionando atención al paciente y a la familia; y continúan después de que el paciente muere, con la asistencia a la familia en el duelo. (1) (2)

Figura 1. Continuidad de los cuidados.



## **I.2. DOLOR POR CÁNCER.**

- I.2.A. Dolor y cáncer.
- I.2.B. Concepto de dolor.
- I.2.C. Prevalencia en pacientes con cáncer.
- I.2.D. Clasificación del dolor.
- I.2.E. Valoración del dolor.
- I.2.F. Terapéutica del dolor oncológico.

### **I.2.A. DOLOR Y CÁNCER**

El dolor en los pacientes con cáncer, es uno de los síntomas más comunes y temidos por los pacientes por el sufrimiento físico que se le asocia. Interfiere otros síntomas, con muchos estudios que lo asocian con un mayor riesgo de ansiedad, depresión y aun de ideas suicidas. Además, impide una calidad de vida satisfactoria, deteriorando la vida cotidiana y la interacción social de los pacientes.

Por otro lado, aún con los avances sobre el tratamiento de la enfermedad ocurridos en los últimos 20 años, continua siendo un importante problema de salud pública internacional, a pesar de que puede ser controlado en más del 90% de los pacientes(3).

### **I.2.B. CONCEPTO DE DOLOR**

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), lo define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión presente o potencial de los tejidos y que se describe como ocasionada por dicha lesión “. Es, por tanto, una experiencia subjetiva; su vivencia y expresión dependen de las características de la persona que lo experimenta (4) (5).

Para poder aplicar un tratamiento adecuado, deberían identificarse los componentes físicos y los no físicos que influyen en el sufrimiento general del enfermo y exacerban el dolor. En este sentido es útil tener presente el concepto de «dolor total», que acontece en los pacientes afectados por enfermedades en fase terminal y que engloba tanto al síntoma doloroso como a los factores psicológicos, sociales y espirituales de las personas afectadas (5)

### **I.2.C. PREVALENCIA DEL DOLOR EN LOS PACIENTES CON CÁNCER.**

El dolor es, en la mayoría de los casos, el primer síntoma que se presenta y su frecuencia va aumentando según avanza la enfermedad. De esta forma, aparece aproximadamente en un cuarto de los pacientes con reciente diagnóstico, en un tercio de los que reciben tratamiento específico contra la enfermedad y en tres cuartas partes de los que tienen una enfermedad avanzada (6).

En una revisión sistemática de la literatura, realizada por Hearn J y Higginson en el año 2000 (3), encontraron una prevalencia en población adulta con cáncer del 40%, con un rango de entre 18%-100%; estando presente según el estadio en: a) en el

momento del diagnóstico en un 18%- 49%; b) en los casos de cáncer avanzado y enfermedad en fase terminal en un 74% (rango de 53% -100%); c) llegando hasta un 86% en el último mes de vida.

### **I.2.D. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR.**

Es importante identificar el tipo de dolor, pues su correcta identificación permite realizar una orientación terapéutica específica.

Existen muchas formas de categorizar el dolor. Las más utilizadas incluyen definiciones basadas en su etiología, localización, etiopatogenia, cronología y en su intensidad (tabla 2). También se pueden identificar síndromes dolorosos específicos. Además de debe de tener en cuenta que un mismo paciente puede presentar distintos tipos de dolor.

Tabla 2. Clasificación del dolor oncológico	
Según su localización	
<p><b>Evolución en el tiempo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agudo (10%)</li> <li>• Crónico (80%)               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Basal</li> <li>○ Irruptivo</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Mecanismo etiopatológico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nociceptivo:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Somático (hueso y tejidos blandos)</li> <li>○ Visceral</li> </ul> </li> <li>• Neuropático               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ SNC</li> <li>○ SNP</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Intensidad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausente</li> <li>• Leve</li> <li>• Moderado</li> <li>• Severo</li> </ul>	<p><b>Origen del dolor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor causado por el propio tumor (80%)</li> <li>• Dolor causado por los tratamientos (20%)</li> <li>• Dolor por un proceso interrecurrente.</li> </ul>

#### **I.2.D.1. SEGÚN SU ORIGEN**

El dolor puede estar originado por la enfermedad, por su tratamiento o por un proceso interrecurrente.

#### **I.2.D.2. SEGÚN LA LOCALIZACIÓN**

Se puede clasificar en función de su localización anatómica (cabeza, espalda o cuello) o del órgano afectado (hepático, páncreas), o en función del tejido afectado (óseo, muscular, vascular).

#### **I.2.D.3. CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA.**

Según el mecanismo de producción subyacente el dolor se puede clasificar en: a) nociceptivo y este a su vez en somático o visceral; b) neuropático; c) en el denominado síndrome locorregional complejo. En los pacientes con cáncer, los más frecuentes son el somático y el visceral, el neuropático es menos frecuente pero tiene una gran relevancia al ser de más difícil control. Los sd locoregionales no se suelen presentar. En la tabla 3 se pueden ver sus características.

Tabla 3. Sd dolorosos según mecanismo fisiopatológico

**D. Nociceptivo somático:**

Descrito como: opresión, quemazón, punzante, retorcimiento, aplastamiento. Bien localizado en la zona dañada. Con frecuencia es continuo aunque puede presentar exacerbaciones. Se puede incrementar con la presión en el área afecta. Responde adecuadamente a los analgésicos no opiáceos y opiáceos.

**D. Nociceptivo visceral:**

Descrito como “profundo”, “apretón”, y “presión”; cuando afecta a una víscera hueca tiene un carácter cólico intermitente y cuando afecta a una víscera maciza es continuo. Mal localizado y con frecuencia presenta un dolor referido a lugares superficiales remotos al órgano afectado. Puede intensificarse o no por la presión y puede estar asociado a náuseas, vómitos o sudoración, particularmente cuando es agudo. Responde adecuadamente a los analgésicos no opiáceos, opiáceos y espasmolíticos como el butil-bromuro de hioscina cuando hay un componente cólico.

**D neuropático:**

Descrito como: constante “sordo”, como “presión” u hormigueo; o un paroxismo urente, de quemadura o sensación de electricidad. Suele afectar al territorio de distribución metamérica de un nervio y cuando el territorio afectado es extenso, se localizan en toda la extremidad generalmente de forma distal. Puede ser espontáneo o evocado. Se puede acompañar de hipoestesia o anestesia; de alteraciones de la sensibilidad dolorosa como alodinia (dolor frente a estímulos habitualmente no dolorosos) e hiperalgesia (dolor exagerado frente a un estímulo doloroso). No responde analgésicos del tipo antiinflamatorios no esteroideos, pero si a los opiáceos, siendo preciso utilizar dosis superiores a las que se utilizan en el dolor nociceptivo. En su tratamiento se usan fármacos coanalgésicos.

La mayor parte de las guías están orientadas al tratamiento del dolor neuropático benigno, recomendándose como tratamiento inicial los coadyuvantes, los antidepressivos (tricíclicos o los inhibidores de la recaptación dual de serotonina y norepinefrina, venlafaxina y doloxetina); los anticomociales como la gabapentina y pregabalina; y el tratamiento tópico con lidocaína (si el dolor está localizado). Presenta el problema de que tiene que ser administrados con incrementos progresivos y que es preciso un periodo de espera una vez alcanzada la dosis terapéutica para valorar su efecto, a veces de meses. Los opiáceos son agentes de segunda línea para la mayoría de los pacientes. La terapia combinada con fármacos de primera y segunda línea se utiliza con frecuencia en los dolores severos para cubrir el espacio temporal hasta que actúa el coanalgésico. Estas mismas guías consideran que en cuidados paliativos, la situación se invierte, siendo de primera elección los opiáceos.

**D complejo o mixto:**

Dolor en cuya etiopatogenia intervienen varios mecanismos fisiopatológicos, nociceptivos y neuropáticos.

#### I.2.D.4. SEGÚN EL PATRÓN TEMPORAL.

- **Duración: agudo / crónico:**
  - **Agudo:** aparición reciente y duración limitada, generalmente menos de 3 meses. En algunos casos los pacientes con cáncer pueden presentar un dolor agudo, pero lo usual es que presenten un dolor de tipo crónico.
  - **Crónico:** duración más de 3 meses. Aparece en el contexto de una enfermedad persistente, como es el cáncer tratado con cuidados de soporte. Está asociado con cambios significativos en la personalidad, estilo de vida y habilidades funcionales. Estos pacientes requieren un manejo terapéutico integral (5) (7).
- **Ritmo (figura 2): Continuo (basal) / Transitorio (irruptivo):**
  - **Basal:** presente a lo largo del día, fluctuando su intensidad, pudiendo desaparecer en algunos momentos. Se trata con: (\*) analgésicos pautados en periodos determinados (“administración con reloj”); (\*) con dosis de rescate (dosis extra de analgésicos).
  - **Irruptivo:** episodios aislados de corta duración. Puede aparecer de forma aislada o con mayor frecuencia sobre un dolor basal. Afecta aproximadamente a la mitad de los enfermos con dolor oncológico (5) (7). Se trata con rescates, utilizándose fármacos y presentaciones que inician su acción de forma rápida y duración breve. Puede ser clasificado en:
    - **Incidental:** típicamente inducido por el movimiento. Puede requerir la administración de analgesia antes del movimiento.
    - **Irruptivo Espontáneo:** no se identifica el desencadenante.

Figura 2. Componentes temporales del dolor crónico



- **“Dolor final de dosis”:**

Es el dolor que aparece antes del final de la duración media del efecto analgésico de un medicamento. Por ejemplo con la administración de fentanilo transdérmico, cuyo intervalo medio de administración es de 72 horas, hay pacientes en los que aparece dolor a partir de las 48 horas, es decir, su efecto no llega a 72 horas. Se resuelve

ajustando el intervalo de administración a la duración del efecto en ese paciente, en este ejemplo cambiándolo cada 48 horas.

#### **I.2.D.5. SEGÚN LA INTENSIDAD.**

Es una de las principales formas de clasificar el dolor, independientemente de la escala o instrumento que se utilice para evaluarlo.

En general se clasifica como leve, moderado o severo.

#### **I.2.D.6. SD DOLOROSOS ESPECÍFICOS.**

Los principales sd dolorosos crónicos relacionados con el cáncer se exponen en la tabla 4 (Tomado de Foley KM (7); modificado con aportaciones de Portenoy RK y Conn M (8)).

Tabla 4. Síndromes dolorosos crónicos relacionados con el cáncer.

##### **(I) SD DE DOLOR ÓSEO.**

- Metástasis óseas múltiples
- Sd doloroso de los huesos de la cadera y pelvis.
- Sd de la articulación de la cadera: por afectación del acetábulo o de la cabeza del fémur
- Sd dolorosos relacionados con metástasis en la base del cráneo:  
Sd orbital, Sd paraselar, Sd de la fosa craneal media, Sd del foramen yugular, Sd del cóndilo occipital, Sd del clivus, Sd del seno esfenoidal, fractura de odontoides y destrucción atlantoaxial
- Síndromes vertebrales: "Dolor de espalda y compresión epidural de la médula espinal":  
Fractura de odontoides y destrucción atlantoaxial, Sd C7 - T1, Sd T12 - L1, Sd sacral y dolor secundario a compresión epidural

##### **(II) SD DE DOLOR VISCERAL POR INFILTRACIÓN TUMORAL**

- Sd doloroso asociado a cáncer de páncreas
- Sd doloroso asociado a cáncer de ovario
- Sd doloroso asociado a cáncer colorrectal
- Sd de distensión hepática
- Sd de la línea media retroperitoneal
- Obstrucción intestinal crónica
- Carcinomatosis peritoneal
- Dolor peritoneal maligno
- Obstrucción uretral

##### **(III) SD DOLOROSOS ASOCIADOS A LA INFILTRACIÓN TUMORAL DE NERVIOS**

- Infiltración tumoral de nervio periférico
- Dolor por neuropatía periférica: Neuropatía sensorial y sensitivo motora
- Infiltración tumoral del plexo: cervical, biaxial o lumbar.
- Infiltración tumoral de las meninges (metástasis leptomeníngea)
- Neuralgias craneales: del glossofaríngeo o del trigémino.

##### **(IV) SD DE DOLOR CRÓNICO ASOCIADOS CON EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

###### **• Sd dolorosos post quimioterapia:**

Dolor crónico por neuropatía periférica, necrosis avascular de la cabeza del fémur o húmero, plexopatía asociada con infusión intraarterial, ginecomastia con la terapia hormonal del cáncer de próstata

###### **• Sd de dolor postquirúrgico:**

Sd doloroso postmastectomía, dolor post-disección radical del cuello, dolor post- toracotomía, sd del hombro congelado, sd de dolor fantasma (de un miembro, de la mama, del ano, de la vejiga), dolor del muñón, mialgia post-tratamiento quirúrgico del suelo de la pelvis

###### **• Sd de dolor crónico post- radioterapia**

Neuropatía periférica inducida por radioterapia, plexopatía lumbosacra y braquial inducida por radioterapia, mielopatía crónica por radiación, proctitis y rectitis crónica por radiación, Sd del periné quemante, osteoradionecrosis.
--

### **I.2.E. VALORACIÓN DEL DOLOR**

El dolor es una experiencia subjetiva y personal, por lo cual la valoración debe de estar centrada en el paciente, siendo una de las principales causas de su infratratamiento la discrepancia entre el paciente y los médicos en la estimación de la intensidad del dolor. Los profesionales deben de facilitar la valoración realizada por el paciente, tanto de los aspectos íntimamente relacionados con el dolor, como los que lo rodean y modifican, incluyendo su repercusión psicológica, social y espiritual (9)(10). Para hacerlo se puede utilizar una entrevista semiestructurada, instrumentos multidimensionales para valorar el dolor o instrumentos que valoren al mismo tiempo el dolor y otros síntomas.

#### **I.2.E.1. ENTREVISTA SEMIESTRUCTURADA**

El dolor puede ser valorado mediante una entrevista clínica semiestructurada, donde se revisan los principales puntos para clasificar el dolor, recogidos en la tabla 2.

La intensidad se puede medir de varias escalas. De forma general se puede clasificar mediante escalas categóricas o numéricas, como se recoge en la tabla 5. Las más usadas son las categóricas y las numéricas verbales. La EVA no suele utilizarse por sistema en la práctica clínica, sino en investigación. Cuando se utiliza una escala numérica, para clasificar la intensidad del dolor, se traduce en un concepto categórico donde el dolor leve es de 1-4; el moderado 4-5; y el severo 7-10(11).

Se recomienda elegir las en función de la situación del paciente de la siguiente forma: (\*) adultos sin deterioro cognitivo: utilizar una escala numérica verbal de 0 a 10; (\*) adultos con deterioro cognitivo, pero lo suficientemente leve para permitir que usen una escala, se utiliza una escala categórica de ausente a severo; (\*) adultos sin capacidad de comunicación, se utiliza una escala categórica de ausente a severo realizada por el observador (12).

<p>Tabla 5. Valoración del dolor y otros síntomas en función de la intensidad.</p> <p><b>Escala cualitativa o categórica verbal.</b>          Por ejemplo una escala para el dolor de 4 puntos: 0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 severo.</p> <p><b>Escala numérica verbal.</b>          Se le pide al paciente, de forma verbal que represente numéricamente como de severo es su síntoma. Por ejemplo de 0 a 10, donde 0 es ausente y 10 el peor imaginable.</p> <p><b>Escala numérica visual o de graduación numérica visual.</b>          Consiste en un línea recta horizontal, de 10 cm de longitud, numerada del 0 al 10, donde los extremos marcan la severidad del dolor. Al extremo izquierdo aparece la ausencia de dolor y en el derecho se refleja el mayor dolor imaginable.          Sistema del ESAS:</p>																																											
<table border="1" style="margin: auto;"> <tr> <td colspan="11">Escala visual numérica de intensidad</td> </tr> <tr> <td style="width: 10%;">0</td> <td style="width: 10%;">1</td> <td style="width: 10%;">2</td> <td style="width: 10%;">3</td> <td style="width: 10%;">4</td> <td style="width: 10%;">5</td> <td style="width: 10%;">6</td> <td style="width: 10%;">7</td> <td style="width: 10%;">8</td> <td style="width: 10%;">9</td> <td style="width: 10%;">10</td> </tr> <tr> <td colspan="10">Nada</td> <td style="text-align: right;">Insoponible</td> </tr> </table>											Escala visual numérica de intensidad											0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Nada										Insoponible
Escala visual numérica de intensidad																																											
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																	
Nada										Insoponible																																	
<p><b>Escala Analógica Visual.</b> (Conocida por sus siglas en inglés como EVA).          Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros.          Sin dolor _____ Máximo          Dolor.</p>																																											

**I.2.E.2. INSTRUMENTOS MULTIDIMENSIONALES PARA VALORAR EL DOLOR**

En determinadas ocasiones, generalmente en el contexto de la investigación, se decide hacer una valoración más profunda del dolor mediante instrumentos que valoran el dolor y su repercusión. En la tabla 6 se pueden ver algunos de ellos.

<p>Tabla 6. Valoración del dolor mediante escalas multidimensionales.</p> <p><b>Brief Pain Inventory.</b>          Mide la intensidad, la localización y la calidad del dolor, con su repercusión sobre el humor y la función. Esta validado en español.</p> <p><b>Memorial Pain Assessment Card.</b> Mide la intensidad de dolor y su alivio, Utiliza una puntuación numérica y con adjetivos.</p> <p><b>MCGill Pain Questionnaire.</b> Mide el impacto del dolor en la vida, su intensidad y naturaleza.</p>
--

### **I.2.E.3. INSTRUMENTOS MULTIDIMENSIONALES - VALORACIÓN DE MÚLTIPLES SÍNTOMAS.**

En cuidados paliativos, especialmente en pacientes con cáncer avanzado o terminal, donde es frecuente que presenten múltiples síntomas que se interrelacionan entre sí, el dolor debe de valorarse de forma integrada con otros síntomas, en lo que se denomina una valoración multidimensional. Esto permite detectar interferencias en el dolor, prestándose especial atención a las afectivas (13). Un ejemplo de este tipo de valoración y probablemente el más extendido en la práctica clínica es el cuestionario ESAS (Edmonton Symptom Assessment System), recogido en la figura 2, donde se puntúa de forma verbal entre 0 (ausente) y 10 (la peor situación posible) una serie de síntomas, entre ellos: dolor, respiratorios (disnea), anorexia, digestivos (nauseas, vómitos y estreñimiento) y sobre todo psicopatología (ansiedad y depresión), el cual ha sido validado en español(14).

### **I.2.F. TERAPEÚTICA DEL DOLOR ONCOLOGICO**

#### **I.2.F.1. ASPECTOS GENERALES**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un método para el alivio del dolor por cáncer que es efectivo, entre un 70 y 90%. Se basa en una serie de principios, básicamente: administración por vía oral, administración “reloj en mano”, uso de la escalera analgésica de la OMS, administración según el sujeto, y atención al detalle. Estos principios fueron recogidos en el documento de la OMS “alivio del dolor en cáncer - segunda edición”, de 1996, y están reflejados en la tabla 7 (15)(16).

En los pacientes en los que no es suficiente este método, es importante el uso de aproximaciones multidimensionales que incluyan cuidadosas reevaluaciones de los síndromes dolorosos, el uso de fármacos de segunda línea, e intervenciones no farmacológicas(16)(17).

Tabla 7. Principios de la OMS para el tratamiento del dolor por cáncer, modificado.

1. El dolor del cáncer se puede y se debe tratar.
2. El sistema óptimo para la evaluación y el tratamiento del dolor del cáncer es el de trabajo en equipo.
3. Se empezará por hacer una historia clínica detallada y examinar minuciosamente al paciente con el fin de saber si el dolor:
  - Es causado por el cáncer, relacionado con éste, proviene del tratamiento anticanceroso, o tiene su origen en otro trastorno.
  - Es parte de un síndrome específico.
  - Es nociceptivo, neuropático o de ambos tipos a la vez.
4. El tratamiento empezará por una explicación y combinará intervenciones físicas y psicológicas, con tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.
5. Es útil preparar una secuencia de objetivos específicos como:
  - Aumentar el número de horas de sueño sin dolor.

- Aliviar el dolor cuando el paciente está descansando.
  - Aliviar el dolor cuando el paciente está de pie o se encuentra activo.
6. Los medicamentos por sí solos suelen proporcionar un alivio suficiente del dolor del cáncer, siempre y cuando se administre en el medicamento apropiado, en la dosis correcta y con los intervalos que correspondan.
  7. “Por vía oral”: la vía oral es la preferida para los analgésicos, incluida la morfina.
  8. “Reloj en mano”: en los casos de dolor persistente los medicamentos se administrarán “reloj en mano” y no “cuando haga falta”.
  9. “Escalera analgésica”, figura 1:
    - Primer peldaño. Indicado en dolores leves, y como inicio del tratamiento analgésico, salvo que el paciente tenga dolores agudos. Fármaco no opioide, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o paracetamol, y se ajustará la dosis, de ser necesario, hasta el máximo recomendado. Se asocia un coadyuvante si es preciso.
    - Segundo peldaño. Indicado en dolores moderados, o si el escalón anterior no es eficaz o deja de serlo. Se prescribirá un medicamento opioide “débil” (codeína, dehidrodeina, tramadol), además del no opioide. Se puede asociar al segundo escalón a un coadyuvante.
    - Tercer peldaño. En dolores agudos o severos, o en los casos en que un opiáceo del segundo escalón no es eficaz o deja de serlo. Constituido por opiáceos “fuertes”, como la morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanilo o metadona. Puede asociarse a un fármaco del primer escalón o a coadyuvantes.
  10. “Administración según el sujeto”: la dosis adecuada de un analgésico es la que alivia el dolor. La dosis de morfina oral puede ir de sólo 5 mg a más de 1000 mg.
  11. Los fármacos coadyuvantes se deben prescribir de la manera indicada.
  12. Contra los dolores neuropáticos el analgésico óptimo es un antidepresivo tricíclico o un anticonvulsivo.
  13. “Atención al detalle”: es esencial estar al tanto de la respuesta del paciente al tratamiento para asegurarse de que se obtiene el beneficio máximo con el menor número posible de efectos adversos.

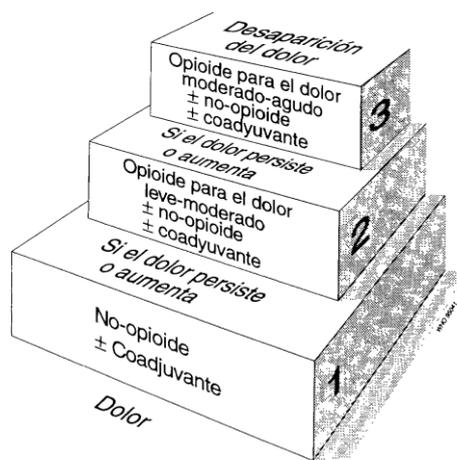
### **I.2.F.2. ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS**

La escalera analgésica de la OMS, en inglés “‘WHO's Pain Ladder' & 'WHO's Pain Relief Ladder”, recogida en la figura 1, describe una estrategia terapéutica para la introducción gradual, en tres escalones terapéuticos, de los fármacos para el tratamiento del dolor. Se considera el principio general del tratamiento farmacológico del dolor. Fue desarrollada en 1986, y ha sufrido algunas modificaciones, pero su estructura básica no se ha modificado. En el año 2006 se celebró el 20 aniversario de su publicación, y se ha reevaluado, debatiéndose tanto su vigencia como sus limitaciones, reconociéndose que su difusión ha mejorado de forma sustancial el tratamiento del dolor (15) (16)(18)(19).

A pesar de su eficacia la escalera es cuestionada por distintos autores, promoviendo modificaciones de la misma. Entre las razones para hacerlo se incluyen: discusiones sobre la eficacia del segundo escalón; propuestas para incluir técnicas invasivas (uso de la vía epidural, bloqueos, estimuladores eléctricos, etc.), ya sea pasando la morfina y otros opiáceos al segundo escalón y dejando para estas el tercero o creando un

cuarto escalón para ellas; o realizar un terapéutica individualizada según el tipo de dolor. Otros autores proponen cambiar el modelo de escalera u otro en “en ascensor”, donde se inicia el tratamiento en el punto que el dolor del paciente indique, prescindiendo del escalón inferior y acortando el segundo cuando sea preciso. A este respecto, en el 2006 la Dra Foley, presidenta del comité de expertos que realizó las recomendaciones de la OMS, defendió la vigencia de la escalera, pero sin ser una serie de pasos consecutivos, pudiendo empezar por el escalón adecuado al paciente y a la intensidad del dolor que presenta. En la Unidad de Cuidados Paliativos de Tenerife (UCP-T), en la atención a pacientes con cáncer en fase terminal, se utiliza esta estrategia de selección del fármaco en consonancia con la situación del paciente (18).

Fig. 1. Escalera analgésica de tres peldaños



### **I.2.F.3. UTILIZACIÓN DE LOS OPIÁCEOS.**

La escalera analgésica de la OMS está orientada al tratamiento del dolor en general, incluido el producido por el cáncer en cuidados paliativos. Pero cuando es preciso instaurar un tratamiento analgésico en este último caso, es infrecuente que la respuesta al primer o segundo escalón sea suficiente, por lo que se suele comenzar directamente por el tercero, según la intensidad del dolor y el pronóstico vital del paciente. Es decir, en estos pacientes, ante situaciones de dolor severo, o cuando su pronóstico vital es muy corto, se comienza directamente con fármacos opiáceos.

Entre los opiáceos de uso habitual se encuentran dentro del segundo escalón el tramadol, habiendo quedado relegados la codeína y dehidrocodeína; y dentro del tercero se incluye: morfina, fentanilo, oxicodona, hidromorfona y metadona.

Ninguno de estos opiáceos ha demostrado ser superior a otro, pero la OMS considera de elección la morfina, por ser el más ampliamente utilizado, el que con más familiaridad utilizan los clínicos y por otras características que incluyen aspectos como disponibilidad y precio. Debe de tenerse en cuenta que esta recomendación es realizada desde un punto de vista de Salud Pública, dando respuesta a la generalidad de países. En los países más desarrollados, principalmente europeos, se utiliza con mucha frecuencia otros opiáceos distintos a la morfina como primera elección, en parte por opiofobia, donde el fármaco que más se relaciona con ella es la morfina.

### **I.3. FÁRMACOS OPIÁCEOS, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.**

- I.3.A. Fármacos opiáceos.
- I.3.B. Farmacocinética.
- I.3.C. Farmacodinamia.
- I.3.D. Farmacogenética.
- I.3.E. Acciones farmacológicas.
- I.3.F. Efectos terapéuticos.
- I.3.G. Efectos secundarios.
- I.3.H. Síndrome de Neurotoxicidad Inducida por Opiáceos (NIO)
- I.3.I. Intoxicación por opiáceos: sobredosis y sobredosificación de opiáceos.

En este capítulo se exponen las características generales opiáceo y en los dos siguientes los aspectos específicos de los dos fármacos utilizados en este estudio: morfina y metadona.

En otro bloque de capítulos se expone la rotación de opiáceo como maniobra terapéutica y los aspectos de farmacología clínica (eficacia y seguridad) relacionados con ella.

#### **I.3.A. FÁRMACOS OPIÁCEOS**

##### **I.3.A.1. CONCEPTO: OPIÁCEOS Y OPIOIDES**

Los analgésicos opiáceos son un grupo de fármacos que se caracterizan por interactuar con receptores específicos denominados receptores opioides. El principal efecto resultante es la analgesia.

Con frecuencia se habla de opiáceos y opioides de forma indistinta. Otros autores los diferencian. Para unos, los opiáceos son las sustancias naturales que se encuentran en la semilla de una adormidera, siendo su principal elemento la morfina; y los opioides serían los compuestos endógenos y los derivados sintéticos desarrollados a partir de la morfina. Para otros, los opiáceos son las sustancias exógenas, naturales y sintéticas; y los opioides las sustancias endógenas y los receptores sobre los que actúan. Así, tanto la morfina como la metadona serían opiáceos.

##### **I.3.A.2. ORIGEN**

Los opiáceos tienen su origen en una adormidera (*papaver somniferum*), parecida a la amapola, de la cual se extraen los opiáceos naturales como son: el opio, la codeína y la morfina. En un intento de reducir sus propiedades más perniciosas, se han desarrollado fármacos semisintéticos modificando la estructura de la morfina, como la dihidrocodeína u oxycodona. Y, por último, se han obtenido compuestos sintéticos como el fentanilo, metadona o la meperidina (20) (21).

### **I.3.A.3. OPIÁCEOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS.**

Los fármacos opiáceos presentan distinta actividad con respecto a los receptores ( $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ ) y en función de esta posibilidad se pueden clasificar en:

#### **I.3.A.3.1. Agonistas.**

Son aquellos que se comportan como agonistas sobre los receptores  $\mu$ , ya sea de forma selectiva o muy preferentemente, mostrando la máxima actividad intrínseca. Incluye los opiáceos con más relevancia en el tratamiento del dolor, los cuales presentan un perfil similar de efectos farmacológicos deseables e indeseables pero distinta potencia y farmacocinética. Entre ellos: la codeína y dehidrocodeína, tramadol, morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanilo y metadona (21).

Merece un espacio aparte dentro de ellos la meperidina o petidina (Dolantina®), que aunque es un agonista puro, está indicada en el dolor agudo pero no crónico, pues su utilización da lugar a un metabolito neurotóxico de vida media larga y eliminación renal, responsable de sus efectos adversos cuando se administra de forma continuada.

#### **I.3.A.3.2. Agonistas parciales.**

Actúan sobre el receptor  $\mu$ , pero con actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros. De ahí que en presencia de fármacos agonistas puros puedan comportarse como antagonistas y producir un síndrome de abstinencia. A este grupo pertenece la buprenorfina (21).

#### **I.3.A.3.3. Agonistas-antagonistas mixtos.**

Son fármacos que actúan sobre más de un tipo de receptor opioide, concretamente sobre el  $\mu$  y el  $\kappa$ ; con acciones distintas, sobre el  $\mu$  lo hacen como agonistas parciales o incluso como antagonistas, mientras que sobre el  $\kappa$  se comportan como agonistas. Por ej. La pentazocina (21).

#### **I.3.A.3.4. Antagonistas puros**

Son opiáceos que tienen actúan sobre los tres tipos de receptores opioides, siendo mayor sobre el  $\mu$ , que sobre los  $\kappa$  y  $\delta$ ; pero que carecen de actividad intrínseca. Son la naloxona y naltrexona (21).

### **I.3.A.4. HISTORIA**

Los opiáceos han estado presentes prácticamente durante toda la historia de la medicina. Así, desde los tiempos de las civilizaciones sumeria y egipcia se cuenta con referencias escritas de la utilización del opio como medicamento. En el año 77 D.C., en la historia natural de Plinio ya aparece como opio. En 1680 Thomas Sydenham introdujo la mezcla de opio y sherry conocida como láudano. Se puede decir que una nueva época comenzó en 1804, cuando Sertürner en Alemania sintetizó la morfina, convirtiéndose los opiáceos a lo largo del siglo XIX en el tratamiento estándar para el

dolor. Generalmente se presentaban en soluciones (como la Brompton: un cóctel que contenía morfina y cocaína) y en inyecciones subcutáneas, aunque su uso se vio limitado al comprobarse su potencial adictivo y su presencia en la calle como droga de abuso. A lo largo del siglo XX persistió el conflicto de los médicos, entre los deseos de mejorar el dolor de los pacientes y el miedo a inducir adicción. Por otra parte los pacientes asociaron el uso de la morfina con una pérdida de autonomía que debía evitarse a toda costa. La morfina oral se utilizó por primera vez en Inglaterra en la década de 1950, teniendo como referencia el St Christopher's Hospice, donde primero el equipo de la Dra Cicely Saunders promovió el uso regular de la morfina y de la heroína en dosis altas para aliviar el dolor. Más tarde, a mediados de los años 70, el Dr Robert Twaycross, demostró la mayor eficacia de la morfina oral sobre la heroína y la ausencia de tolerancia o adicción en los pacientes con cáncer, incluso con uso a largo plazo. Desde los años 80, los opiáceos constituyen con los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y el paracetamol, los analgésicos de elección; comenzando su uso regular, a pesar de que en muchos países persisten barreras para su uso tanto por parte de médicos como de los pacientes (22).

En el conocimiento de los opiáceos se pueden distinguir varias etapas consecutivas e interrelacionadas que han ido de la mano de la evolución técnica experimentada desde mediados del siglo pasado hasta ahora y que incluyen (23)(24)(25)(26):

1. **La farmacocinética**, que ha sido el eje central del conocimiento a lo largo de la segunda mitad del siglo pasado, con especial énfasis en los compuestos químicos derivados de la metabolización de estos fármacos.
2. La **farmacodinamia**, con el estudio e individualización de los receptores opiáceos y de su funcionamiento.
3. Las **farmacogenética**, desarrollada principalmente en los últimos 10 años.
4. Por último, aspectos de **farmacología clínica**, centrada en el estudio de la eficacia y seguridad de los fármacos.

### **I.3.B. FARMACOCINÉTICA**

#### **I.3.B.1. INTRODUCCIÓN**

La farmacocinética es la rama de la farmacología que estudia el paso de los fármacos a través del organismo humano y comprende los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. En el caso de los opiáceos, su desarrollo ha permitido entender su relación con aspectos clínicos como las interacciones farmacológicas y su utilización en situaciones de insuficiencia renal o hepática.

#### **I.3.B.2. PROCESOS FARMACOCINÉTICOS**

En este apartado se revisa la farmacocinética general de los opiáceos. Las de cada uno de los fármacos se recogen en la tabla 8 al final del texto.

### **I.3.B.2.1. Absorción.**

Presentan una rápida absorción por vía **digestiva**, pero la biodisponibilidad de algunos compuestos disminuye al tener un importante primer paso hepático; por lo cual la dosis necesaria, para un efecto terapéutico, puede ser mucho mayor por vía oral que parenteral. La mayor parte se absorbe bien por vía **parenteral** (intravenosa, subcutánea e intramuscular), pero se debe tener en cuenta que en situaciones de mala perfusión sanguínea (shock o hipotensión), no es recomendable la vía subcutánea. Los opiáceos liposolubles tienen también absorción **trans-mucosa** (TM) (bucal, sublingual y nasal) y transdérmica o tras-cutánea (TC) como es el caso del fentanilo y la buprenorfina (20).

### **I.3.B.2.2. Distribución**

Se fijan a proteínas plasmáticas en grado variable pero los compuestos rápidamente salen de la sangre y se localizan en concentraciones altas en los tejidos. La acumulación en el tejido graso es significativa después de la administración frecuente de opiáceos muy lipofílicos como el fentanilo. Algunos opiáceos atraviesan la barrera hematoencefálica y/o la barrera placentaria (20).

En la entrada y permanencia de sustancias como los opiáceos en las células, juega un importante papel los **transportadores trasmembrana**. Existen múltiples tipos y se ha postulado que hay entre 500 y 1200 transportadores de fármacos pendientes de caracterización. Entre los que se han relacionado con el metabolismo opiáceo destacan:

- **OCT1, Transportador de Aniones Orgánicos tipo 1** (OCTs por sus siglas en inglés). Participa en la entrada de distintas moléculas y fármacos en el citoplasma celular, especialmente dentro del hepatocito. Tiene una importante variabilidad genética, que en el caso de los opiáceos, puede afectar su efecto analgésico y su toxicidad. Esto es más relevante cuando los fármacos son administrados por vía oral y presentan un importante primer paso hepático, como es el caso de la morfina, donde el efecto de los cambios en el OCT1 es mayor tras la administración oral que la parenteral(27).
- **Glicoproteína P, codificada por el gen ABCB1 o Multi Drug Resistance Gene (ABCB o MDR1)**. Es una bomba transmembrana ATP dependiente que esta involucrada en el transporte de numerosas sustancias desde el interior de las células hacia el exterior, protegiéndolas de su acumulación intracelular. Este mecanismo ha sido implicado en la resistencia a fármacos como los opiáceos. La glicoproteína P está distribuida en distintas zonas del organismo, pero juega una gran importancia en la barrera hematoencefálica, manteniendo sustancias fuera del SNC. Como en el caso anterior presenta un polimorfismo genético, que afecta a la respuesta a los opiáceos, lo cual se ha comprobado en el caso de la morfina y de la metadona (26)(28)(29).

### **I.3.B.3. METABOLISMO.**

En el caso de los opiáceos, como en otros fármacos, el organismo humano procede a su eliminación bien por excreción sin modificación alguna o bien tras un proceso

previo de biotransformación, con la formación de metabolitos que pueden ser activos o inactivos.

Para llevar a cabo este proceso, existen más de 30 familias de enzimas metabolizadoras, en las que existen polimorfismos genéticos que condicionan cambios funcionales en su actividad (tabla 9). Las reacciones de estos enzimas se pueden dividir en reacciones fase I y II.

- Las de fase I o no sintéticas. Suponen la formación de un nuevo grupo funcional o una partición de la molécula, incluyen: oxidación, reducción e hidrólisis. Utilizan el sistema del citocromo.
- Las de fase II o sintéticas. Conllevan la conjugación del fármaco con un compuesto endógeno como: el ácido glurónico, sulfato o glicina; son por tanto sintéticas (23).

Tabla 9. Polimorfismo genéticos a nivel enzimático
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolizadores lentos: donde la enzima codificada carece de actividad.</li> <li>• Metabolizadores normales: que son portadores de al menos una copia del gen activo.</li> <li>• Metabolizadores rápidos: los cuales tienen duplicado el gen activo.</li> <li>• Metabolizadores ultrarrápidos: que tienen multiplicado el gen activo.</li> </ul>

Los opiáceos se metabolizan mayoritariamente a nivel hepático. Las principales vías de metabolización se recogen en la tabla 10 (23), como son:

✚ **Tipo I:** principalmente por oxidación, a través del sistema del citocromo P450 (CYP):

- El subtipo CYP2D6. Esta vía puede presentar diferencias de actividad por los cambios genéticos. Además, esta vía es de riesgo intermedio para interacciones farmacológicas (23)(25)(26) (30)(31)(32) (33).
- El subtipo CYP3A4. Como en el caso anterior, esta vía puede verse modificada por cambios genéticos y por interacciones farmacológicas, siendo una de las de más riesgo para interacciones por los numerosos fármacos que la utilizan. De esta forma, debe prestarse atención cuando se utilizan opiáceos de forma conjunta con fármacos que la inhiben, porque aumenta la biodisponibilidad opiácea; o con los que la inducen, disminuyendo la disponibilidad, precisándose dosis mayores para conseguir el mismo efecto y aumentando el riesgo de toxicidad (23).

✚ **Tipo II:** por conjugación, mediante el enzima UGT-glucuroniltransferasa, codificado por el gen UGT2B.

- Es la principal vía de metabolización utilizada por la morfina. Se han descrito distintos polimorfismos genéticos del gen que afectan a la estructura del enzima y como consecuencia a las concentraciones de la morfina, de sus metabolitos e incluso a los efectos secundarios del fármaco. (26)(34)(35)(36)(37).
- Por otro lado las interacciones no son muy frecuentes (26)(34)(35)(36)(37).

Tabla 10. Vías de metabolización de los opiáceos y enzimas implicados (23)					
Oxidación (CYP = citocromo P450)					Conjugación (UGT2B7)
2D6	3A4	2B6	otros		

Codeína	++++				
Dihidrocodeína	++++				
Tramadol	++	++			
Oxicodona	+	++++			
Fentanilo		++++			
Metadona	+	+++	+++	++	
Oxomorfona					++++
Hidromorfona					++++
Morfina					++++

### **I.3.B.3.1. Excreción**

La principal vía de excreción es la renal. Pueden aparecer pequeñas cantidades del opiáceo sin cambios, pero la eliminación es principalmente en forma de metabolitos, siendo importante tener en cuenta los fármacos que tienen metabolitos activos, pues su acumulación en el caso de una insuficiencia renal produce toxicidad (20).

Los conjugados de glucurónido también se excretan en la bilis, pero la circulación enterohepática representa sólo una pequeña porción del proceso de excreción (20).

### **I.3.B.4. APLICACIONES CLÍNICAS**

#### **I.3.B.4.1. Metabolitos activos y efectos secundarios**

Algunos fármacos al ser metabolizados presentan metabolitos activos y otros no (tabla 11 (23)). Los efectos secundarios se relacionan con la acción del fármaco y de sus metabolitos activos. La mayoría de los fármacos son eliminados por excreción renal, principalmente en forma de metabolitos, mientras que el fármaco libre se elimina en pequeñas cantidades. En condiciones normales hay dudas sobre su relevancia clínica, pero es distinto en situaciones de insuficiencia renal por su acumulación, donde se recomienda el uso de fármacos con metabolitos inactivos (38) (39)(40).

OPIÁCEO	METABOLITOS
Codeína	Morfina
Tramadol	O desmetiltramadol
Oxicodona	Noroxicodona y Oximorfona
Fentanilo	Inactivos
Metadona	Inactivos
Oximorfona	Inactivos
Hidromorfona	Hidromorfona 3 glucurónido (H3G): neurotóxico.
Morfina	Morfina 6 glucurónido (M6G): potente analgésico. Morfina 3 glucurónido (M3G) neurotóxico.

### **I.3.B.4.2. Interacciones farmacológicas**

Cuando varios fármacos que comparten vía metabólica y enzimas de metabolización se administran juntos, es probable que se produzcan cambios farmacocinéticos, acumulándose alguno o desapareciendo su efecto con mayor rapidez (tabla 2).

Se han descrito múltiples interacciones farmacocinéticas entre los opiáceos y otros fármacos. La variabilidad genética puede modificar estas interacciones y alterar la respuesta a los opiáceos.

### **I.3.B.4.3. Situaciones especiales: insuficiencia renal (IR)**

Cuando se sospecha insuficiencia renal, debería determinarse la función renal antes de prescribir un fármaco. En la práctica habitual ésta se basa en los niveles de creatinina, pero para que se eleve por encima de los niveles de referencia, precisa que el aclaramiento de creatinina caiga un 50%, con una baja sensibilidad diagnóstica para las fases iniciales de la insuficiencia renal. El aclaramiento de orina en 24 horas también presenta limitaciones en adultos por lo que se suele recurrir a fórmulas para estimar el filtrado, que no son útiles en niños. Por lo general, las dosis de los fármacos no deben de ser modificadas sí el aclaramiento de creatinina es superior a 50 ml/h.

En el caso de los opiáceos, como se ha expuesto al hablar metabolización y eliminación, la eliminación es renal, lo cual es especialmente relevante con los fármacos con metabolitos activos.

Cuando se utiliza morfina en IR su aclaramiento se altera moderadamente, pero el de sus metabolitos M6G y M3G decrece de forma dramática y su acumulación se ha asociado a efectos secundarios severos como: depresión respiratoria, sedación, náuseas y vómitos; por lo que debe de ser evitada en caso de deterioro renal. Por esta razón, en IR es recomendable el uso de fármacos sin metabolitos activos, como fentanilo o buprenorfina y, teóricamente la metadona, aunque ésta no se recomienda al ser de uso más complejo (41)(42)(43).

### **I.3.B.4.4. Situaciones especiales: insuficiencia hepática (IH)**

A diferencia de lo que ocurre con la insuficiencia renal no hay marcadores analíticos que de forma aislada nos sirvan de referencia para valorar la situación hepática, órgano que mantiene su función hasta fases muy avanzadas de afectación.

Aún así, el hígado es el lugar donde se transforman la mayoría de los opiáceos, por esto se recomienda precaución cuando se usan en caso de alteración hepática. En el caso de la morfina, en pacientes con cirrosis hepática severa, los niveles plasmáticos de la morfina se incrementan, por lo que se debe de ajustar sus dosis. En cambio el fentanilo y la metadona no se ven afectados de forma significativa en estas situaciones (44)

### **I.3.C. FARMACODINÁMICA**

#### **I.3.C.1. INTRODUCCIÓN**

La farmacodinamia estudia el mecanismo de acción de los fármacos a nivel molecular y sus efectos fisiológicos. En los últimos 10 años ha aumentado de forma notable el conocimiento de cómo actúan los fármacos y sus bases genéticas.

En el caso de los opiáceos, explica la variabilidad entre distintos individuos, la tolerancia al efecto analgésico y efectos secundarios y la tolerancia cruzada entre fármacos.

#### **I.3.C.2. GENERALIDADES DE LA TRANSMISIÓN DE SEÑALES A LA CELULA**

##### **I.3.C.2.1. Concepto.**

La transmisión de señales a la célula, denominada transducción de señal, ocurre cuando una señal extracelular activa un receptor celular en la membrana o en su interior, a su vez, este receptor altera moléculas intracelulares creando una respuesta mediante la cual la señal puede ser amplificada.

Es una cadena formada por: señal (sustancia endógena o fármaco), receptor celular, proteína G, efector, regulación y respuesta.

##### **I.3.C.2.2. Señal: mensajero/ fármaco**

Las órdenes para el funcionamiento celular llegan en forma de sustancias endógenas denominadas mediadores o mensajeros (primer mensajero) u otras exógenas como es el caso de los fármacos.

Se diferencian en dos grandes tipos:

- Los hidrófilos, que no pueden atravesar la membrana y por tanto han de unirse a receptores específicos en la membrana de sus células diana.
- Los hidrófobos, los cuales atraviesan la bicapa lipídica que forma la membrana celular, interaccionando con receptores en el citoplasma o en el núcleo celular (figura 1).

##### **I.3.C.2.3. Receptores celulares**

Son proteínas o glicoproteínas con las que se unen las moléculas señalizadoras.

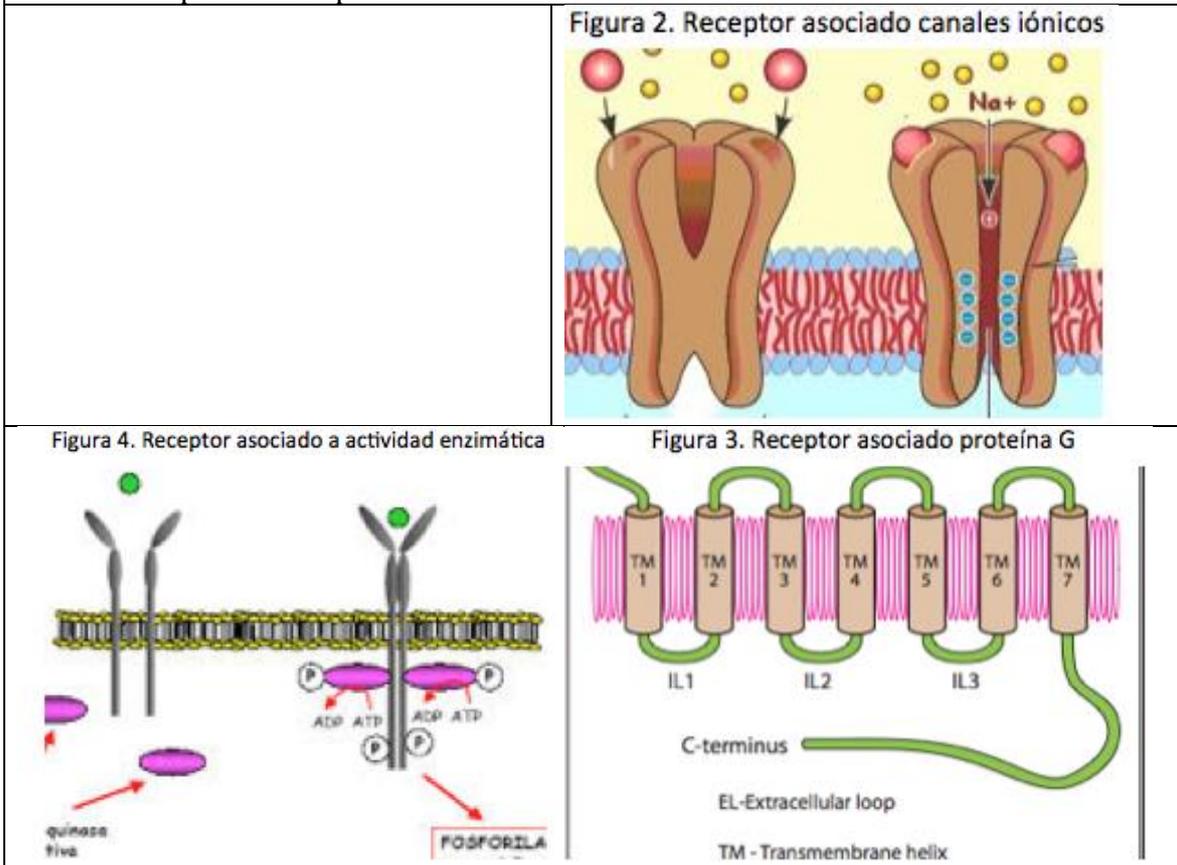
Los receptores se dividen según el lugar de reconocimiento del mensajero (figura 1) en: a) de membrana; b) intracelulares. A su vez, los receptores de membrana se dividen en varios tipos como se puede ver en la tabla 12 y 13-figuras 2,3,4).

Los receptores opiáceos son del tipo asociado a proteína G. Estos receptores presentan una estructura molecular con siete segmentos transmembrana y con un extremo N terminal orientado al espacio extracelular y otro C terminal orientado hacia el citosol, como se muestra en la tabla 13-fig 2 y 5.

Tabla 12. Receptores celulares de membrana.

- ✚ **Asociados a aperturas de canales iónicos** (tabla 13-fig 2).
  - La unión cambia el estado del canal iónico, permitiendo el flujo de determinado ion.
  - Como ejemplos: el asociado a la trasmisión GABA, el de la serotonina o el NMDA.
  
- ✚ **Receptores con actividad intrínseca directa o indirecta** (tabla 13-fig 4).
  - La activación del receptor tiene actividad enzimática intracelular (directa); o de por sí tiene actividad intrínseca, pero activa un enzima (indirecta)
  - Incluye: receptores tirosina quinasa y relacionados. Una vez se activa el receptor, este activa las tirosina quinasa intracelulares, que a su vez activan muchas moléculas efectoras en cascada
  - Actúan principalmente en la transcripción genética, en muchos cánceres hay mutaciones o alteraciones de este receptor.
  
- ✚ **Receptores Asociados a proteínas G o metabotrópicos o receptores serpentina** (tabla 13-fig 3 y 5).
  - La unión del señalizador con el receptor activa una proteína intracelular denominada proteína G (que une o hidroliza GTP), que activa un segundo mensajero y luego una cascada enzimática.
  - El 40% de los fármacos actúan de esta forma, incluyendo los opiáceos.

Tabla 13. Tipos de receptores de membrana.



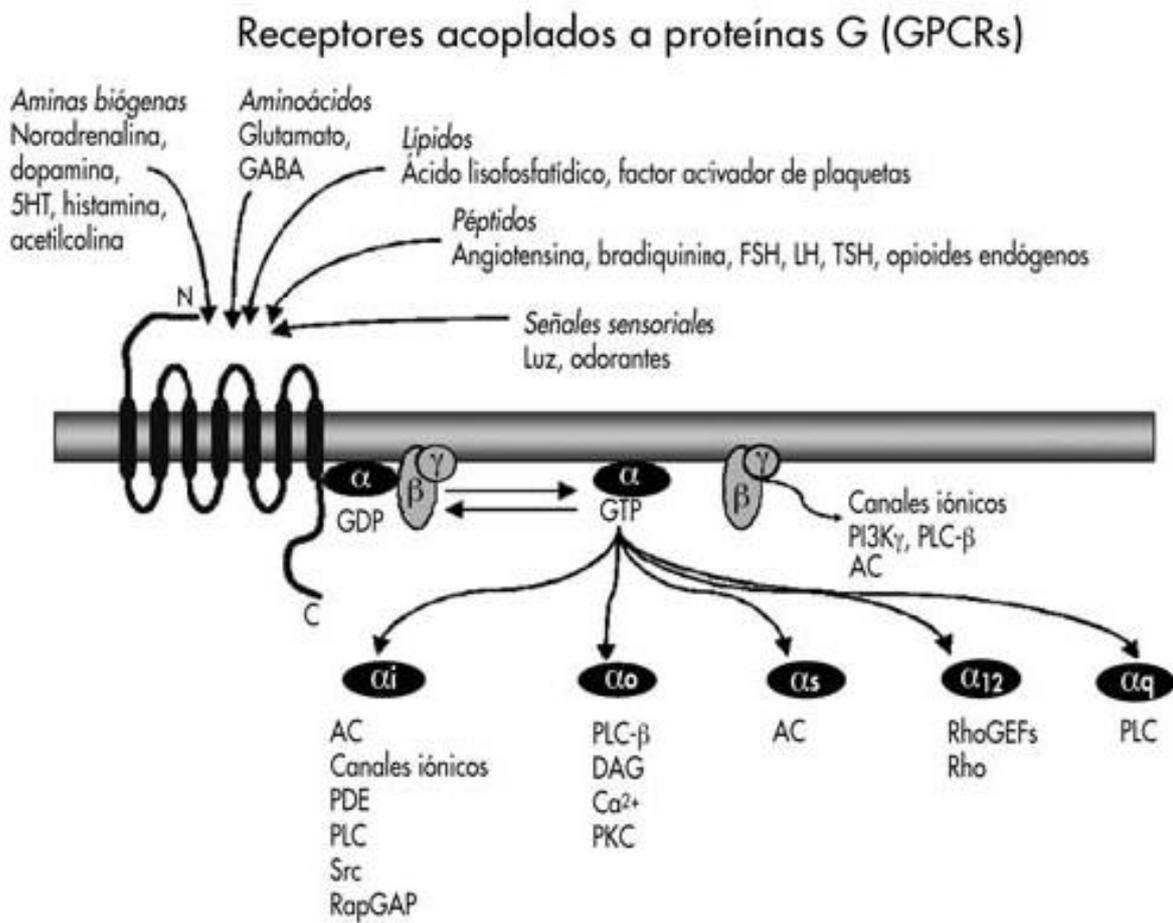
### I.3.C.2.4. Proteína G

Forma una familia de proteínas situadas en la cara citoplasmática, tiene la capacidad de unir GTP (forma activa) o hidrolizarlo (forma inactiva) de ahí su denominación. Estas proteínas, están formadas por tres subunidades ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ) y dos formas interconvertibles. La subunidad  $\alpha$  está codificada por al menos 17 genes distintos. Se conocen varios tipos de proteína G (Gs, Gi, Go, Gq), y a su vez distintos subtipos de ellas, por ej.: de la Gi hay Gi1, Gi2, Gi3. Las distintas formas de proteína G no son redundantes en su función sino que presentan diferencias en los efectores que regulan o en la forma en que lo hacen.

### I.3.C.2.5. Efectores

Los sistemas efectores son los encargados de modificar los niveles de segundos mensajeros en el interior de las células para lograr cambios en la actividad celular. Los principales sistemas efectores activados por las proteínas G se pueden ver en la figura 4. De esta forma, la activación del receptor de membrana, desencadena una serie de reacciones enzimáticas sucesivas, una "cascada enzimática", la cual multiplica el efecto en un factor de hasta  $10^8$

Figura 4. Receptores acoplados a proteínas G.



### **I.3.C.3. RECEPTORES OPIÁCEOS: TIPOS, REGULACIÓN, DISTRIBUCIÓN, CONSECUENCIAS CELULARES.**

#### **I.3.C.3.1. Tipos de receptores opiáceos**

Como se ha dicho con anterioridad, estos receptores pertenecen al grupo de los receptores de membrana asociados a proteínas G (fig 2 y 5) . Cada opiáceo encaja de forma nítida dentro o cerca de la entrada del llamado núcleo del receptor situado en los segmentos transmembrana; y también se pueden unir a sus bucles extracelulares.

En la actualidad se conocen tres receptores opioides, los llamados (21)(24):

- $\mu$  (mu, denominado con otras nomenclaturas como MOR o MOP-R).
- $\delta$  (delta, KOR o KOP-R).
- $\kappa$  (kappa, DOR o DOP-R).
- Se discute la presencia de otros receptores. Se postula la existencia de un receptor de más reciente descubrimiento, el n/OFQ (denominado huérfano, ORL o NOR-R). Pero otros autores refutan su existencia por dudas de su papel en la analgesia.

Cada uno de estos receptores presenta múltiples subtipos, que incluyen  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\kappa_1$ ,  $\kappa_2$ ,  $\kappa_3$ ,  $\delta_1$ ,  $\delta_2$ ,  $\delta_3$ . Además, los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$  son capaces de formar homodímeros y heterodímeros, por ej  $\mu/\delta$ ,  $\delta/\kappa$ , los cuales pueden presentar nuevas propiedades funcionales que modifican la unión de los ligandos y su efecto intracelular, lo cual añade más complejidad a la respuesta a los opiáceos (21)(25).

La síntesis de estos receptores está condicionada genéticamente. De esta forma, el receptor  $\mu$ , está codificado por el gen OPRM, y en su expresión interviene el gen STAT6 el cual participa en la activación de la transcripción. Ambos genes presentan un amplio polimorfismo, produciéndose distintas variantes o subtipos de cada receptor (por ej:  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ), con los consiguientes cambios en la afinidad por los ligandos tanto exógenos como endógenos (29)(34)(45)(46).

La mayoría de las acciones de los opiáceos se deben a la activación de los receptores  $\mu$ , en menor medida a los  $\delta$ , implicados en la analgesia y depresión respiratoria, y muy pocos a la activación de los  $\kappa$ , cuya activación también produce analgesia.

Cada opiáceo actúa de una forma específica sobre sus receptores o dímeros de receptores, y de esta forma se activan diferentes tipos de proteína G con diferentes funciones. Esto puede explicar las diferencias de perfil farmacológico que se observan entre distintos opiáceos a pesar de que se fijan al mismo receptor.

#### **I.3.C.3.2. Regulación de los receptores opioides: desensibilización, endocitosis-internalización y regulación a la baja.**

El complejo receptor y proteína G puede ser regulado por múltiples mecanismos, incluyendo la desensibilización del receptor, internalización, resensibilización y sensibilización a la baja.

**La desensibilización** es un proceso por el cual, activado el receptor por su ligando, se altera el acoplamiento funcional: receptor – proteína G – segundo mensajero. En este fenómeno participa la fosforilación del receptor, provocada por cinasas de receptores acoplados a proteínas G (GRK) y la posterior unión del receptor a la proteína citosólica  $\beta$ -arrestina2, que conlleva el desacoplamiento del complejo receptor - proteína G. Variaciones genéticas en esta proteína  $\beta$ -arrestina2 se asocian a distintas respuestas a la estimulación del receptor y, en la práctica clínica variaciones genéticas de la misma están asociadas con la necesidad de rotar desde morfina otro opiáceo (21) (34).

**La endocitosis** sucede a la desensibilización, de forma que los receptores son internalizados desde la membrana celular a compartimentos intracelulares. Una vez se produce la endocitosis el receptor puede ser reciclado y su actividad restaurada o experimentar fenómenos de degradación y disminución de su presencia celular (21).

**La regulación receptorial** a la baja significa un descenso neto en el número de receptores por la degradación referida (21).

Estos fenómenos dependen del tipo de fármaco, induciendo cada uno distintos tipos de fenómenos de desensibilización o internalización.

Cuando la presencia del opiáceo se prolonga, los cambios intracelulares producen una modificación de la actividad nuclear y de la expresión de genes, que pueden ser responsables de fenómenos de tolerancia, dependencia, y del cambio de la respuesta a los opiáceos.

#### **I.3.C.3.3. Distribución de los receptores**

La ubicación de los receptores tiene importancia para comprender su papel, pero no hay relación directa entre la densidad de los receptores en una región y la intensidad del efecto atribuido a la interacción de un fármaco con este receptor. En general, se encuentran ampliamente distribuidos en áreas del sistema nervioso central relacionadas con la transmisión del dolor, pero también en zonas relacionadas con el sistema circulatorio o con la respiración; así como en el sistema nervioso periférico, pudiendo estar aumentada su presencia en algunos tejidos en situaciones de inflamación. (21)

En las neuronas, se localizan en la membrana plasmática, tanto en el soma como en las dendritas y terminaciones nerviosas, con gran abundancia en la región pre y post sináptica. No obstante, el dinamismo de estos receptores es amplio y existe una fluida circulación desde la membrana hasta los sistemas intracelulares, lo que da lugar a complejos sistemas de regulación (21).

#### **I.3.C.3.4. Consecuencias celulares de la activación de los receptores**

La respuesta inmediata de la neurona a la acción aguda de un opioide consiste en la reducción de: su actividad bioeléctrica espontánea; su sensibilidad a diversos estímulos; y en reducir la liberación del neurotransmisor en que se haya especializado esa neurona, sea cual sea su naturaleza, activadora (p.ej glutamato) o

inhibidora (p.ej. GABA); produciéndose una inhibición de la transmisión neuronal del dolor (21).

#### **I.3.C.4. APLICACIONES CLÍNICAS.**

##### **I.3.C.4.1. Tolerancia.**

La tolerancia es un fenómeno que se desarrolla con relativa rapidez a muchos efectos de los opiáceos. No significa que han dejado de ser eficaces, sino que han perdido potencia, es decir se precisan dosis mayores para reproducir la respuesta original, y se manifiesta por el acortamiento en la duración de la acción o por una disminución en la intensidad de la respuesta. Como se ha comentado, la naturaleza de este fenómeno no es farmacocinética sino que tiene una base farmacodinámica, que parece depender del tipo de receptor opiáceo activado y sobre todo con los fenómenos de autorregulación, como el de desensibilización, desacoplamiento del receptor, internalización, etc (21) (47).

La tolerancia se produce en relación al dolor y a los efectos secundarios.

La tolerancia al dolor:

Se inicia con la primera dosis, pero en general no tiene relevancia clínica hasta después de 2 o 3 semanas de exposición frecuente a dosis terapéuticas. Dependiendo de la dosis e intervalo de administración. Es más frecuente con dosis grandes e intervalos breves, en particular en los tratamientos prolongados.

El que se desarrolle tolerancia al dolor no significa que el fármaco resulte inútil, por que mejora con el incremento de, lo que es necesario hacer a lo largo de la enfermedad, no solo por la tolerancia, sino porque según avanza la enfermedad también lo hacen las situaciones álgicas. En los pacientes con cáncer avanzado o no es posible diferenciar entre una y otra causa o el incremento de dosis no siempre es bien tolerado y conlleva un aumento de los efectos secundarios.

La tolerancia a los efectos secundarios:

Se puede desarrollar tolerancia sólo hacia algunos efectos de una sustancia y no hacia todos. La velocidad a la que se desarrolla no es homogénea, sino que varía según el efecto considerado. Es más rápida para las acciones depresoras como: depresión respiratoria, euforia, sedación e hipotensión; y menor para la miosis y acción gastrointestinal. La rapidez de aparición es mayor cuanto más intensamente actúa el opiáceo con una marcada variabilidad interindividual. Ceden en unos cuantos días tras el cese del fármaco. Si es preciso reiniciar el fármaco, hay que volver a comenzar con dosis progresivas y controlar a cada paciente y adaptar la dosis a sus características y a su evolución personal (21).

##### **I.3.C.4.2. Tolerancia cruzada incompleta entre los opiáceos.**

Cada opiáceo agonista  $\mu$  actúa de forma distinta sobre el receptor y tiene distinto efecto sobre la cadena “receptor-proteína G-efector-regulación y respuesta”, produciendo un efecto distinto tanto analgésico como de efectos secundarios.

Con el empleo de un opiáceo se produce se produce tolerancia al mismo, pero también aunque de forma incompleta hacia otros opiáceos, que es lo que se denomina tolerancia cruzada incompleta entre opiáceos.

3) La combinación de tolerancia a un opiáceo y de tolerancia cruzada incompleta entre dos fármacos opiáceos.

Es la razón de la maniobra terapéutica “**rotación o cambio de opiáceo**”. De cómo el cambio de un opiáceo por otro puede vencer el fenómeno de tolerancia al dolor, usando otro agonista  $\mu$  por su diferencias post receptor  $\mu$ . Lo mismo ocurre con los efectos secundarios del opiáceo, que disminuyen o desaparecen con el cambio.

También explica que al sustituir un opiáceo por otro sea necesario hacerlo con una dosis equivalente del primero. No se comienza titulando desde cero. Es lo que se denomina **dosis equivalente entre opiáceos**, “**tasa de dosis equivalente**” o “**Dose Ratio**” en la literatura inglesa (47)

Por tanto, la rotación de opiáceo y la dosis equivalente entre opiáceos viene determinada en esencia por aspectos farmacológicos: farmacodinámicos principalmente, farmacocinéticos en menor medida y en último término genéticos que modifican los dos anteriores (tabla 14).

Tabla 14. Rotación de Opiáceo y Dosis Equivalente, aspectos farmacológicos.
<ul style="list-style-type: none"><li>✚ <b>Farmacodinámicos</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Se consideran el principal determinante de ambos</li><li>• Como interacciona cada fármaco con sus receptores y como se autorregula la interacción.</li></ul></li><li>✚ <b>Farmacocinéticos</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Participan en menor medida.</li><li>• El proceso farmacocinético o tránsito que sigue cada fármaco por el organismo.</li></ul></li><li>✚ <b>Farmacogenéticos.</b><ul style="list-style-type: none"><li>• Las características genéticas del individuo producen modificaciones en la respuesta individual al dolor de tipo farmacológico.</li><li>• Farmacodinámicas. Existen variantes individuales en los distintos puntos del proceso de transmisión del mensaje a la célula (receptor-proteína G-efector-regulación y respuesta).</li><li>• Farmacocinéticas. Las variaciones genéticas individuales en dicho proceso.</li></ul></li></ul>

### **I.3.D. FARMACOGENÉTICA.**

#### **I.3.D.1. INTRODUCCIÓN**

La farmacogenética estudia el efecto de la variabilidad genética en la respuesta a los fármacos. En el caso del dolor a la susceptibilidad al dolor y a la respuesta a cada fármaco. En el caso de los opiáceos afecta a la analgesia, haciendo que algunos pacientes sean muy sensibles mientras que otros necesiten dosis mayores de las habituales de un opiáceo en concreto como a los efectos secundarios, presentándose con un fármaco pero no con otro y motiva la necesidad de cambiar de opiáceo. Ha tenido un gran desarrollo en los últimos años debido al avance tecnológico experimentado en el campo de la genética, el cual ha marcado como uno de sus principales hitos conseguir secuenciar en el genoma humano en el año 2003. Ha sido incorporada a numerosas áreas de la medicina como la oncología o la hematología y en el caso del dolor de constituye uno de los avances más recientes en el tratamiento, enfocada a explicar como la constitución genética individual puede influir en la variación en la respuesta a los opiáceos (25).

#### **I.3.D.2. GENERALIDADES DE LA GENÉTICA**

Uno de los principales determinantes de la variabilidad entre personas es su constitución genética y como se expresa, el fenotipo.

Los cambios genéticos pueden afectar al ADN. Influyendo directamente en los cromosomas, número o estructura; o con variaciones en su estructura molecular, en las bases nitrogenadas que lo componen, ya sea por sustitución, supresión o añadido. Se denominan **mutaciones** cuando se consideran patológicos o anormales y **polimorfismos** a las variantes de la normalidad en la secuencia del ADN entre individuos que no superan el uno por ciento en la población. El polimorfismo puede ir desde la sustitución de una base nitrogenada, denominado polimorfismo de un nucleótido simple o SNP por sus iniciales en inglés, del cual hay ya registrados más de 4 millones, y que constituye el 90% de las variaciones genómicas humanas; o ser más extenso, condicionando por ejemplo polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción o RFLP por sus iniciales en inglés, donde se establece el reconocimiento y corte del ADN.

También se pueden afectar los pasos que siguen desde el ADN hasta la síntesis de proteínas, como son: 1) en su transcripción, consistente en que a partir del ADN se sintetiza ARN; primero en una forma inmadura y luego la definitiva mediante corte de las zonas no codificantes y empalme de las codificantes (fenómeno denominado "splicing" en inglés); 2) en la traducción: en la cual la secuencia de RNAm especifica la secuencia de aminoácidos que se ensamblan para formar proteínas; para finalizar condicionando el fenotipo del individuo.

#### **I.3.D.3. PRINCIPALES POLIMORFISMOS GENÉTICOS CON RELEVANCIA EN EL DOLOR.**

Como se ha expuesto, las variaciones genéticas en la farmacocinética y especialmente la farmacodinamia de los opiáceos son una de las principales influencias en la nocicepción y en su tratamiento. A esto hay que unir la modulación del dolor que

producen otras vías no opiáceas, como la Catecolamina-O Metil Transferasa (COMT) en de sus variaciones genéticas. Y por último, un mismo paciente puede presentar modificaciones polimórficas en varios puntos o vías a la vez. Entre los principales polimorfismos que intervienen en el dolor se encuentran (tabla 15).

Tabla 15. Principales polimorfismos genéticos con relevancia en el dolor y la utilización de opiáceos.		
OPIÁCEOS		
FC	Distribución	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1) Gen del enzima OCT1.</b> Proteína Transportadora Transmembrana de Aniones Orgánicos. Función: entrada del fármacos a la célula. De relevancia en: morfina (8)</li> <li>• <b>2) Gen ABCB1 o MDR1 (Multi Drug Resistance Gene).</b> Codifica la <b>Glicoproteína P.</b> Función: bomba transmembrana ATP dependiente involucrada en el transporte de numerosas sustancias desde el interior de las células hacia el exterior protegiéndolas de su acumulación intracelular, relacionada con la resistencia a fármacos. De relevancia en: morfina (29) y metadona (30) .</li> </ul>
	Metabolización	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>3) Vía del citocromo P450-CYP:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Subtipo <b>CYP2D6</b> De relevancia en: codeína (30)(31)(32)(33), dehidrocodeína, tramadol (31)(32), oxicodona (33)(34) , fentanilo, y metadona (54).</li> <li>➢ subtipo <b>CYP2B6.</b> De relevancia en metadona (55).</li> </ul> </li> <li>• <b>4) Vía conjugación.</b> El enzima UDP glucoroniltransferasa, codificado por el gen UGT2B; de relevancia en: morfina (16)(17), hidromorfona y oximorfona.</li> </ul>
FD	Receptor opiáceo: síntesis, expresión y regulación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>5) Gen OPRM.</b> Codificador del <b>receptor <math>\mu</math>.</b> De relevancia en: morfina (10)(26)(27)(56) y metadona (37) .</li> <li>• <b>6) Gen STAT6.</b> Implicado la síntesis de receptor opiáceo a nivel de la transcripción <math>\mu</math>. De relevancia en: morfina(15) .</li> <li>• <b>7) Gen ARRB2.</b> Codificador de la <b>proteína a B-arrestin-2.</b> Implicada en la autorregulación del receptor <math>\mu</math>. De relevancia en: morfina (15) y metadona (38) .</li> </ul>
<i>MODULACIÓN POR VÍAS NO OPIACEAS</i>		
8) <b>Gen del COMT (Enzima Catecolamina-O Metil Transferasa).</b> Enzima metabolizador de catecolaminas, actuando como modulador de la neurotransmisión dopaminérgica y adrenérgica/noradrenérgica, las cuales interaccionan con las vías de señalización opiácea y con la densidad en la distribución de los receptores opiáceos. De relevancia en: morfina (9)(27)(39)(40) .		
<i>COMBINACIONES</i>		
FC : Farmacocinética. FD: Farmacodinamia		

### I.3.D.3.1. DISTRIBUCIÓN DEL FÁRMACO.

**1) Gen codificador de la proteína OCT1 (Transportador Transportador de membrana de Aniones Orgánicos, en su isoforma 1).**

Esta proteína transmembrana es el principal transportador de cationes en el hepatocito y también se ha propuesto que interviene en la entrada de la morfina en el cerebro. Es una de las incorporaciones más recientes al campo del estudio de la farmacogenética de los opiáceos.

Tzvetkov et al en 2013 (27), en un estudio sobre el metabolismo de la codeína y morfina y la repercusión de distintos polimorfismos codificadores del enzima OCT1, tras la administración de codeína a voluntarios sanos, ha señalado que los portadores de una forma sin actividad presentaban unos niveles de morfina un 50% superiores a los que tenían los dos alelos funcionantes, mientras que la codeína no mostró afectación.

## **2) Gen ABCB1 o MDR1 (Multi Drug Resistance Gene, codificador de la Glicoproteína P.**

La proteína P es una proteína integral de la membrana que actúa como una bomba transmembrana ATP dependiente que transporta sustancias desde el interior de las células hacia el exterior, jugando un importante papel en la barrera hematoencefálica, extrayendo fármacos como los opiáceos fuera del SNC. El polimorfismo más frecuente asociado a un cambio en su funcionamiento es el C3435T (rs1045642), especialmente en caucásicos.

Variaciones en este gen se han relacionado con un aumento de las concentraciones de morfina en líquido cefalorraquídeo, sin modificar las de sus metabolitos; con efectos secundarios de la morfina a nivel central como es somnolencia, alucinaciones o confusión; y sin relación otros efectos adversos como son los digestivos, incluyendo: boca seca, náuseas o estreñimiento (48).

También tiene influencia sobre el metabolismo de la metadona. Así, los pacientes que presentaban más actividad de este enzima requirieron dosis más altas del fármaco que los que tenían menos actividad (49).

### **I.3.D.3.2. METABOLIZACIÓN.**

#### **3) Vía del citocromo P450 (CYP):**

La vía del citocromo P450 es el principal sistema de metabolización de fármacos en el organismo, siendo responsables de la metabolización de entre el 50 y el 60% de los fármacos, y está sujeto a un polimorfismo genético. En el caso de los opiáceos los más relevantes son:

- **El CYP2D6.** En la población caucásica, entre el 5 y 10% presenta un polimorfismo genético con inactivación de ambos alelos del gen, siendo metabolizadores lentos, y presentando por tanto una disminución en el aclaramiento de los fármacos metabolizados por este enzima; y entre un 1-7% de las personas tienen una variante asociada con el metabolismo rápido (25) (26)
  - Esta situación se considera especialmente relevante en el caso de la codeína, donde los metabolizadores lentos experimentan menos analgesia comparados

- con los rápidos, y donde se han descrito casos de intoxicación en metabolizadores rápidos (30)(31)(32)(33).
- La misma situación ha sido descrita con el tramadol (50)(51).
  - Con oxycodona, los pacientes metabolizadores lentos pueden presentar dificultades para el control del dolor, o necesitan dosis más altas del opiáceo para su control (52)(53).
  - La metadona, en cambio se ve poco afectada por cambios en este enzima (54).
- **El CYP2B6** y sus variaciones genéticas, influyen en el metabolismo de la metadona. En estudios realizados en pacientes adictos a drogas en tratamiento de mantenimiento con metadona, los metabolizadores rápidos presentaban un mayor aclaramiento y una mayor eliminación, precisando dosis mayores para conseguir el mismo efecto que metabolizadores más lentos, siendo preciso incrementar la dosis diaria o dividirla en varios intervalos (55).

#### **4) Vía el enzima UDP glucuroniltransferasa, codificado por el gen UGT2B.**

Es la principal vía de metabolización utilizada por la morfina. Algunos alelos pueden disminuir la glucuronidación de la morfina, produciendo su acúmulo y la disminución de sus metabolitos; pero no se ha comprobado en estudios clínicos en cuanto a modificaciones en las concentraciones de morfina (excepto una leve asociación en la administración oral, no presente en la parenteral), o en la concentración plasmática de sus metabolitos (35)(36).

### **I.3.D.3.3. RECEPTOR OPIÁCEO: SINTESIS, EXPRESIÓN, REGULACIÓN.**

#### **5) OPRM1(Gen codificador del receptor $\mu$ )**

Dentro de este gen, el polimorfismo más estudiado es el A118G, el cual está presente entre el 8 y 17% de la población caucásica.

Los datos publicados sobre su polimorfismo y su repercusión en pacientes en tratamiento con morfina, en su influencia en las dosis necesarias de morfina para el control del dolor o sus efectos secundarios son controvertidos. Algunos estudios lo han relacionado con modificaciones en las dosis de morfina en pacientes con cáncer, lo cual no ha ocurrido en otros estudios de dolor no maligno (29)(45)(46)(56).

En pacientes recibiendo metadona, este polimorfismo ha sido considerado el factor farmacogenético más importante en la modulación del efecto de la levometadona (57).

#### **6) STAT6 ( Gen implicado la síntesis de receptor opiáceo a nivel de la transcripción $\mu$ )**

Los cambios en este gen, que participa como transductor y activador de la señal de transcripción para la síntesis del receptor opiáceo  $\mu$ , ha sido señalado como uno de los condicionantes en la expresión de dicho receptor. Además, en un estudio sobre rotación de opiáceo, este gen, pero no los polimorfismo en los genes que codifican el receptor opiáceo, se ha relacionado con el control del dolor y la necesidad de rotar desde morfina (34).

### **7) ARRB2 (Gen codificador de la proteína B-arrestin-2, implicada en la autorregulación del receptor $\mu$ )**

Esta proteína está implicada en la desensibilización, internalización y degradación intracelular del receptor opiáceo  $\mu$ . En concreto ha sido relacionado con el control del dolor en pacientes recibiendo morfina o metadona, y con la necesidad de rotar desde morfina (34)(58).

### **I.3.D.3.4. MODULACIÓN POR VÍAS NO OPIACEAS**

#### **8) COMT (Enzima Catecolamina-O Metil Transferasa)**

Este enzima metaboliza catecolaminas, actuando como modulador de la neurotransmisión dopaminérgica y adrenérgica/noradrenérgica. Estas vías interactúan con las vías de señalización opiácea y con la densidad en la distribución de los receptores opiáceos.

El polimorfismo más estudiado ha sido el Val158Met, con tres formas: Val/Val, Val/Met, y Met/Met; que condicionan una actividad del enzima COMT alta, intermedia y baja, respectivamente; las cuales se han relacionado con variaciones en la sensibilidad al dolor.

En pacientes recibiendo morfina el polimorfismo Val158Met, se ha asociado con la dosis necesaria para el control del dolor, siendo mayor en los pacientes metabolizadores rápidos (Val/Val) cuando se comparaba con los lentos (Met/Met), mientras que con los intermedios (Val/Met) no diferirían; también con variaciones en las concentraciones de los metabolitos M6G y M3G, siendo mayor en los rápidos que en los intermedios, y mayor en estos que en los lentos, aunque en este caso sin significación estadística; con efectos secundarios a nivel central, como somnolencia, alucinaciones y confusión; y con la necesidad de rotar desde morfina (28) (46)(59)(60).

### **I.3.D.3.5. COMBINACIONES GENÉTICAS**

Por último se debe de señalar que algunos estudios señalan la influencia en la analgesia, en los requerimientos de opiáceos y sus efectos secundarios, de la combinación de cambios en la expresión dos genes, como es el caso del OPRM1 y COMT o el caso de la combinación OPRM1y ABCB1/MDR (29) (34)(46)

### **I.3.D.4. APLICACIONES CLÍNICAS**

El objetivo final de la Farmacogenética no es descriptivo, sino prescribir el mejor fármaco para el paciente según su carga genética. Pero los conocimientos actuales son, excepto en unos pocos casos, insuficientes para poder relacionar de forma inequívoca un cambio genético concreto con uso de un fármaco o hacer predicciones de la respuesta farmacológica.

Es probable que no haya una relación directa entre un cambio genético y un fenómeno, sino que sea el conjunto de las variaciones genéticas de un individuo lo que condicione el fenómeno. Por esta razón se especula que el futuro es el estudio genético de cada individuo en conjunto.

### **I.3.D.4.1. Terapéutica del dolor**

La genética de cada individuo podría explicar los distintos fenómenos relacionados tanto con el individuo como con la farmacología del dolor, como se puede ver en la tabla 16.

Pero como se ha dicho, los conocimientos actuales son insuficientes para relacionarlos con un cambio genético y hacer predicciones en base a la constitución genética de la respuesta al fármaco.

De esta forma continua siendo clave en la utilización de los opiáceos la titulación clínica de la dosis necesaria de cada fármaco, buscando el equilibrio entre el control del dolor y la ausencia de efectos secundarios, estando sensibilizados a que en algunos pacientes determinados opiáceos son poco efectivos, obligando a cambiar un opiáceo por otro cuando sea necesario (61)(62).

Tabla 16. Aspectos del tratamiento del dolor relacionados con el paciente y con el tratamiento opiáceo.

#### ASPECTOS DIRECTOS DEL PACIENTE

- ✚ **Tolerancia individual al dolor.**
- ✚ **Vulnerabilidad individual a los efectos secundarios**
- ✚ **Comorbilidad.**

#### FARMACOLOGÍA DE LOS OPIACEOS

##### ✚ **Farmacocinética.**

- Forma de administración del fármaco.
- El proceso farmacocinético o tránsito que sigue cada fármaco por el organismo.
- Aspectos clínicos: metabolitos, interacciones, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y terapéutica (vía, dosis, inicio del tratamiento o con la escalada de dosis).

##### ✚ **Farmacodinamia receptores: tolerancia y tolerancia cruzada.**

- Interacción del fármaco con sus receptores y como se autorregula la interacción.
- Aspectos clínicos: tolerancia y tolerancia cruzada.

##### ✚ **Farmacodinamia - efectos terapéuticos.**

- Respuesta analgésica a los opiáceos. Provocando que algunos pacientes necesiten dosis mayores de las habituales o sean “resistentes” a un opiáceo en concreto.

##### ✚ **Farmacodinamia - efectos secundarios.**

Presentándose o modificándose su intensidad con cada opiáceo.

##### ✚ **Farmacogenética**

- Influencia en la farmacocinética.
- Influencia en la farmacodinamia.
- Receptor opiáceo
- Vías de transmisión no opiácea: COMT
- Receptores no opiáceos: NMDA
- Combinaciones de los anteriores.

##### ✚ **Rotación de Opiáceos y de Dosis Equivalente-Dose Ratio**

Determinada, en esencia, por aspectos farmacológicos, principalmente farmacodinámicos, en menor medida farmacocinéticos y en último término como la Farmacogenéticos.

### **I.3.E. ACCIONES FARMACOLÓGICAS.**

Los opiáceos actúan sobre múltiples funciones fisiológicas, incluyendo además del dolor, en la respiración, tránsito intestinal, sistema endocrino o inmune. De forma

general, estas acciones pueden ser divididas en acciones sobre el sistema nervioso central y otras a nivel periférico, las cuales se enumeran a continuación:

#### **I.3.E.1. CENTRALES:**

1. Efectos generales.
  - Sensación de bienestar y euforia.
  - También puede producir síntomas disfóricos, desagradables, con sensación de cansancio, debilidad, desorientación, desasosiego, nerviosismo e intranquilidad.
2. Analgesia
3. Sedación: desde la sensación de somnolencia a disminución de la situación de vigilia y coma.
4. Inhibición de la tos
5. Depresión respiratoria
6. Náuseas y vómitos.
7. Hipotermia con diaforesis
8. Miosis. Por desinhibición del núcleo de Eddinger-Westphal.
9. Reacciones extrapiramidales, con rigidez muscular e hipertonia.

#### **I.3.E.2. PERIFÉRICAS:**

10. Cardiovasculares: hipotensión y bradicardia.
11. Gastrointestinales: elevación del tono miogénico, incluido el esfínteriano. Esto repercute en una disminución de la peristalsis, con retraso del vaciamiento gástrico, del intestino delgado y del grueso.
12. Biliares: aumento del tono de las vías y contracción del esfínter de Oddi, con aumento de la presión en las vías biliares, produciéndose cólicos biliares y reflujo de las secreciones.
13. Urinarias: aumento del tono del esfínter uretral pudiendo provocar una retención urinaria.
14. Uterinas: prolongación del trabajo del parto.

#### **I.3.E.3. MIXTAS:**

15. Neuroendocrinas:
  - Estimulan la liberación de hormona antidiurética, prolactina, GH, y somatotropina.
  - Inhiben la liberación de corticoliberina y consecutivamente de ACTH y corticosterona; de TSH; de las gonadotropinas LH y FSH.
  - Dual (estimula e inhibe) la ADH.
16. Dérmicas: rubor y calentamiento de la piel, acompañado a veces por sudoración y escozor.
17. Inmunitarias: actividad depresora de la respuesta inmune, por acción directa sobre las células inmunes y acción central neuroendocrina.

### **I.3.F. EFECTOS TERAPÉUTICOS**

Los principales efectos de los opiáceos utilizados en Cuidados Paliativos son el analgésico y el que presenta sobre la disnea; en ocasiones como antitusígeno, y con menor frecuencia se usa su efecto sobre la motilidad intestinal como antidiarreico.

#### **I.3.F.1. DOLOR- ANALGESIA**

Es la propiedad terapéutica más importante de los opiáceos, utilizándose para aliviar o suprimir el dolor tanto agudo como crónico, y cualquiera que sea su localización. Sin embargo no todos los dolores responden igual, siendo más efectivos en los de tipo nociceptivo que en los neuropáticos.

El efecto guarda estricta relación con la dosis y como se ha señalado, depende de la variabilidad genética individual, que se pone de manifiesto al principio del tratamiento y en ocasiones durante el mismo (63).

#### **I.3.F.2. DISNEA.**

La dificultad al respirar o disnea es un síntoma frecuente que afecta a las personas con enfermedad avanzada por muchas causas. En el cáncer avanzado, los pacientes con cualquier tipo de tumor pueden experimentar disnea, aunque es más frecuente en los que presentan afectación pulmonar. Los tratamiento más efectivos son los específicos de la causa subyacente, ya sea el cáncer o de otro proceso intercurrentes (drenar derrames pleurales o transfundir en caso de anemia severa); pero con frecuencia es necesario dirigir el tratamiento sólo al alivio sintomático, el cual se basa en el uso de los opiáceos. Se prescriben en diferentes dosis y por diferentes vías. Aunque la morfina es el más utilizado, también se ha usa la codeína, dihidrocodeína, diamorfona y fentanilo transmucoso (64)(65).

### **I.3.G. EFECTOS SECUNDARIOS:**

#### **I.3.G.1. INTRODUCCIÓN**

En los últimos 20 años algunas organizaciones como la OMS han llamado la atención sobre la necesidad de utilizar analgésicos opiáceos para el control del dolor y han desarrollado distintas estrategias para promover su utilización. Esto ha condicionado una mayor frecuencia de utilización, su uso en estadios más precoces del cáncer y en dosis más altas que en los decenios previos, lo que ha contribuido a mejorar el control del dolor y la calidad de vida de los pacientes. Pero también ha producido un cambio en el conocimiento de su toxicidad, con la mejoría en la definición de los efectos secundarios clásicos, los cuales eran bien conocidos de antiguo, y la identificación de otros nuevos, como son los inmunológicos, endocrinos o los neuropsiquiátricos (66)(8)(67).

#### **I.3.G.2. MECANISMO DE PRODUCCIÓN**

Están producidos por acción directa del fármaco y/o sus metabolitos activos.

Existen diversos factores relacionados con su aparición, dependientes por un lado del paciente y por otro del fármaco, como se ha visto en la tabla 14.

### I.3.G.3. CLASIFICACIÓN

Los distintos efectos secundarios están recogidos en la tabla 17. Algunos de estos efectos secundarios se han reformulado en nuevos síndromes clínicos, como es el caso del síndrome de “disfunción intestinal inducida por opiáceos” (68), “neurotoxicidad inducida por opiáceos” y “la intoxicación aguda por opiáceos tabla 18.

Se presentan con distinta frecuencia y relevancia. Los más frecuentes son la sedación y somnolencia, náuseas y vómitos, estreñimiento, diaforesis, el desarrollo de tolerancia analgésica y la dependencia física; menos frecuentes son la depresión respiratoria o la retención urinaria; y muy infrecuentes el edema de pulmón o el prurito. Algunos son de relevancia clínica desconocida como los inmunológicos o endocrinos y otros tienen gran repercusión como los neuropsiquiáticos.

Tabla 17. Efectos secundarios de los opiáceos.	
Digestivos	Náuseas y vómitos Estreñimiento DIO
SNC	Somnolencia - Sedación. Mioclonias Delirium Alucinaciones Hiperalgnesia - alodinia Convulsiones. NIO. Depresión respiratoria
Autonómicos	Piel seca Retención urinaria Hipotensión postural
Inmunológicos	Anafilaxia Alteraciones en el sistema inmune
Endocrinos	
Cutáneos	Prurito Sudoración
Otros	Edema pulmonar no cardiogénico.

Tabla 18. Efectos secundarios de los opiáceos, nuevos síndromes clínicos.

✚ **Síndrome de disfunción intestinal inducida por opiáceos (DIO), o síndrome intestinal por narcóticos.**

Se produce con el uso de opiáceos tanto a corto como a largo plazo y es comúnmente descrito como estreñimiento, sin embargo es una constelación de efectos adversos gastrointestinales incluyendo: estreñimiento (síntoma más frecuente), dolor abdominal - cólicos intestinales, distensión abdominal, enlentecimiento del vaciado gástrico, reflujo gastroesofágico, náuseas y vómitos.

✚ **Síndrome de neurotoxicidad inducida por opiáceos (NIO).**

Caracterizado por la presentación de uno o varios de los siguientes síntomas neurológicos: somnolencia, sedación severa, delirium, mioclonías, alucinaciones, convulsiones y situaciones de hiperalgesia y alodinia.

✚ **Intoxicación aguda: sobredosis o sobredosificación.**

La intoxicación opiácea es un cuadro agudo. Se produce por afectación sistema nervioso central (SNC), e incluye: miosis, cambio en el nivel de vigilia, cambio en el estado mental del paciente, bradipnea, y parada respiratoria. Puede tener distintas causas y formas de presentación en cuanto a la intensidad y velocidad de instauración, como sobredosis o como sobredosificación.

- **Sobredosis.** Forma de presentación clásica, la cual aparece de forma inmediata tras el consumo de drogas endovenosas. Los síntomas se producen en minutos o pocas horas.
- **Sobredosificación.** Se produce en pacientes en los que se administra un opiáceo como tratamiento del dolor crónico. los síntomas se desarrollan de forma paulatina en horas o días.

#### **I.3.G.4. TRATAMIENTO DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS.**

La presentación de una intoxicación aguda, en la cual pelagra la vida del paciente, conlleva sí es preciso el uso de un tratamiento de soporte y precisa del uso de su antagonista, naloxona.

Para el resto de los efectos secundarios, de presentación más larvada, las alternativas terapéuticas incluyen: tratamiento sintomático, disminuir la dosis, cambiar la vía de administración, cambiar de opiáceo, y usar un agente coadyuvante no opiáceo que reacople la función de los receptores opioides como son los antagonistas del receptor NMDA.

Para los más frecuentes, como náuseas y vómitos, o estreñimiento suele ser suficiente con el tratamiento sintomático y, solo en muy raras ocasiones son precisas otras estrategias. Para otros síntomas como el síndrome NIO o en situaciones de tolerancia al opiáceo es preciso cambiar de opiáceo.

#### **I.3.H. SÍNDROME DE NEUROTOXICIDAD INDUCIDA POR OPIÁCEOS (NIO)**

##### **I.3.H.1. CONCEPTO**

Consiste en la aparición en relación con el tratamiento con opiáceos de uno o varios de los siguientes síntomas: somnolencia-sedación severa, delirium, mioclonias, alucinaciones, convulsiones, situaciones de hiperalgesia y alodinia(8)(69).

##### **I.3.H.2. MECANISMO DE PRODUCCION**

Las causas asociadas a la aparición del NIO han sido recogidas en la tabla 19.

##### **I.3.H.3. FACTORES ASOCIADOS**

Los factores asociados a la aparición de NIO se recogen en la tabla 19(8).

Tabla 19. Factores asociados a la aparición de NIO (8).

- Exposición prolongada a opiáceos.
- Rápida escalada de dosis. Generalmente debida a dificultades para el control del dolor, el cual se relaciona a su vez con: el tipo de dolor, delirium y estrés psicológico, emocional o psicopatología.
- Uso de altas dosis de opiáceos.
- Insuficiencia renal o deshidratación. Determinados opiáceos como la morfina tienen metabolitos activos que se eliminan por vía renal. En situaciones de insuficiencia renal se acumulan produciendo toxicidad.
- Uso concomitante de fármacos psicoactivos .
- Historia de abuso de sustancias.
- Comorbilidad. Con frecuencia se asocia a que el paciente presente una situación cognitiva preexistente borderline o antecedentes de delirium (8).
- Edad avanzada.

#### **I.3.H.4. PREVENCIÓN DE LA NIO**

Se basa en valorar y corregir los factores de riesgo de cada paciente para su desarrollo. El reconocimiento precoz evita su desarrollo completo, permite resolver la mayoría de sus manifestaciones entre 3 y 5 días y disminuye la mortalidad. Las principales medidas para prevenir el NIO se recogen en la tabla 20 (8).

Tabla 20. Medidas para la prevención y diagnóstico precoz de la NIO
<ul style="list-style-type: none"><li>• Identificar y tratar factores de riesgo de NIO.<ul style="list-style-type: none"><li>○ Identificar las razones para una escalada en la dosis de opiáceo.</li><li>○ Valorar la medicación del paciente. Suspendiendo la que no es necesaria, prestando atención a posibles interacciones, teniendo especial cuidado con los psicótrpos.</li><li>○ Identificar a pacientes de riesgo. Usar el cuestionario CAGE para detectar alcohólicos.</li></ul></li><li>• Monitorizar en el paciente la situación cognitiva y los signos tempranos de NIO.</li><li>• Formar sobre los factores de riesgo y los signos tempranos de NIO.<ul style="list-style-type: none"><li>○ Al paciente y a la familia</li><li>○ A los médicos.</li></ul></li></ul>

#### **I.3.H.5. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico es clínico. Se basa en la presencia de una o varias de las entidades que los conforman, tras descartar otras causas. Se confirma cuando se modifica el tratamiento opiáceo, ya sea disminuyendo la dosis o sustituyéndolo por otro, y se produce una mejoría clínica o resolución del cuadro.

A continuación se describen las entidades que lo conforman.

##### **I.3.H.5.1. Fracaso cognitivo o disfunción cognitiva**

La principal explicación de una alteración cognitiva en los pacientes con cáncer terminal es la presencia de un delirium.

El deterioro cognitivo como tal se desarrolla con frecuencia en pacientes con cáncer avanzado y es debido a múltiples causas, entre ellas: la existencia del cáncer en sí mismo, los tratamientos oncológicos como la radioterapia holocraneal y la exposición a opiáceos. En relación a esta última se ha descrito un deterioro cognitivo leve asociado al inicio del tratamiento opiáceo o a la escalada en la dosis, el cual mejora comúnmente después de 7 días manteniendo el opiáceo. El deterioro se caracteriza habitualmente por un enlentecimiento de las habilidades cognitivas, más que por un incremento en el número de errores de juicio (8).

##### **I.3.H.5.2. Somnolencia - Sedación.**

La sedación aparece en relación con el inicio del tratamiento o con los cambios de dosis y también tras tratamientos prolongados.

- El relacionado con el inicio del tratamiento opiáceo, es un síntoma muy frecuente apareciendo con morfina hasta en un 20 % a 60% de los pacientes. Rápidamente se desarrolla tolerancia (usualmente entre 3 y 7 días) y en menos del 10% la sedación permanece (8).
- La segunda forma de presentación, se ha relacionado entre otras causas con la acumulación de metabolitos activos en aquellos opiáceos que los presentan, con altas dosis de opiáceos y con insuficiencia renal. A esta segunda presentación no se desarrolla tolerancia (8) (67) .

Puede agravarse con el uso concomitante de antieméticos con acción central, hipnóticos o alcohol (63)

El tratamiento incluye: suspender la medicación concomitante que pueda contribuir a este efecto y sea prescindible, tratamiento sintomático y el cambio de opiáceo. Como tratamiento sintomático se ha descrito el uso de psicoestimulantes como las anfetaminas, que han demostrado su efectividad aunque con datos limitados. Con el cambio de opiáceo existen estudios que demuestran una disminución en la prevalencia y severidad (67).

#### **I.3.H.5.3. Delirium**

Es un síndrome clínico con distintos síntomas y etiologías. Se caracteriza principalmente por tener una presentación aguda, en horas o días; curso fluctuante, cambiando de intensidad y características a lo largo del día; alterando el nivel de vigilia, estando en ocasiones hiperalerta, pero más frecuentemente somnoliento; que afecta la conciencia; y a la atención. Se puede acompañar de otros síntomas como alteraciones de la percepción, perturbaciones del ciclo del sueño-vigilia, labilidad emocional, alucinaciones, delusiones, trastornos de conducta y trastornos de la actividad psicomotora con agitación psicomotriz o hipoactividad. Puede manifestarse como hipoactivo, hiperactivo o mixto (70)

Es una de las complicaciones neuropsiquiátricas más frecuentes en pacientes con cáncer avanzado y es una causa frecuente de admisión a las Unidades de Cuidados Paliativos, estando presente en el momento del ingreso hasta en un 26-44% de los pacientes(69).

El delirio frecuentemente es infradiagnosticado si no se acompaña de agitación, por lo que es recomendable monitorizar la situación cognitiva (63).

En cuanto a su etiología puede tener múltiples causas. Con frecuencia es multifactorial. Se ha relacionado con la agonía apareciendo entre el 80 - 88 % de los pacientes cercanos a la muerte. Otras causas son metabólicas, infecciosas, fármacos, etc.

En cuanto a su tratamiento se basa en identificar a las posibles causas subyacentes especialmente las reversibles y el tratamiento sintomático farmacológico y no farmacológico.

- Tratamiento de las causas. Hasta en el 50% de los casos puede haber una causa reversible. Una de las causas farmacológicas más frecuentes son los opiáceos, siendo eficaz el cambio de opiáceo en su resolución (sí es la causa) en 3- 5 días (67) (69)(71)
- Como tratamiento sintomático son útiles los neurolepticos. También se ha sugerido que la hidratación reduce la prevalencia de delirio, no estando totalmente establecida el beneficio de esta acción(71).

#### **I.3.H.5.4. Mioclonias.**

Son contracciones musculares muy breves, involuntarias y de localización aleatoria. Es un síntoma que aparece en una amplia gama de trastornos metabólicos y neurológicos generalizados. Se han descrito con varios opiáceos: morfina, fentanilo, sufentanilo, hidromorfona y meperidina. En el caso de la meperidina se han señalado descrito como el pródromo de convulsiones, lo cual no está establecido para otros opiáceos. Están relacionadas con la dosis y con la vía de administración, siendo 3 veces más prevalente en los pacientes que reciben morfina oral que parenteral.

También se ha relacionado con el deterioro renal y con el uso concomitante de antidepresivos, antipsicóticos y antiinflamatorios no esteroideos. (67).

Como medida general se recomienda la hidratación. Como tratamiento sintomático se usan las benzodiacepinas y el baclofen, pero no hay estudios sobre su eficacia. En los estudios de los pacientes con mioclonias el cambio de vía de administración de morfina, de oral a parenteral, no ha sido eficaz en disminuirlas. Sin embargo, el cambio de opiáceo generalmente produce su resolución completa cuando esta es la causa (8) (67).

#### **I.3.H.5.5. Alucinaciones.**

Pueden aparecer como parte del delirium o de forma aislada. En ocasiones el enfermo no las menciona y es necesario preguntar por ellas. Pueden manifestarse como cambios repentinos de humor o de conducta. Se han descrito alucinaciones visuales y táctiles. Estas últimas ha sido señaladas por Breitbart, en una comunicación personal, como las más frecuentes en el NIO, lo cual no se ha confirmado en estudios posteriores, pero tienden a ser consideradas las más sugerentes del síndrome (8)

#### **I.3.H.5.6. Hiperalgnesia y alodinia**

Hiperalgnesia es una exagerada respuesta nociceptiva a un estímulo nocivo. La alodinia es una exagerada respuesta nociceptiva a un estímulo inocuo. Son muy infrecuentes, habiéndose observado después de altas dosis de morfina, pero son de los signos de neurotoxicidad que más malestar producen al paciente (8).

### **I.3.I. INTOXICACIÓN POR OPIÁCEOS: SOBREDOSIS – SOBREDOSIFICACIÓN.**

#### **I.3.I.1. CONCEPTO**

Es un efecto secundario agudo del tratamiento opiáceo, por afectación del sistema nervioso central, con distintas causas y formas de presentación.

#### **I.3.I.2. CLÍNICA**

La intoxicación aguda por opiáceos se caracteriza por una asociación de distintos efectos debidos a afectación del sistema nervioso central (SNC), incluyendo:

- Miosis. Es una universal y precoz. Puede aparecer midriasis una vez se desarrolla anoxia cerebral
- Afectación del estado mental.
- Cambios en el nivel de vigilia, desde somnolencia a coma profundo.
- Respiratorios. Producidos por la afectación del centro respiratorio.
  - Comienza con una disminución en la frecuencia respiratoria inferior a 12 por minuto (bradipnea). Al producirse una disminución de la actividad respiratoria se retiene CO<sub>2</sub>, el cual es compensado con un incremento “relativo” de la frecuencia respiratoria, que enmascara al principio la gravedad de la depresión respiratoria, hasta que se sobrepasa el mecanismo compensador y la CO<sub>2</sub> comienza a elevarse. A medida que el intercambio respiratorio se hace menor, la O<sub>2</sub>, que al comienzo era normal, desciende progresivamente.
  - En humanos la muerte debida a sobredosis de opiáceo se produce casi siempre por parada respiratoria. Por esta causa a este síndrome de

intoxicación por opiáceos se le ha denominado históricamente “depresión respiratoria”, cuando la realidad es que se presenta siempre acompañado de otros signos de afectación del SNC.

- Otras: bradicardia, disminución de la temperatura corporal, etc.

### **I.3.I.3. FORMAS CLÍNICAS**

Según la intensidad y velocidad de instauración se diferencia entre sobredosis y sobredosificación (tabla 9). Entre sus características se encuentra:

#### **I.3.I.3.1. SOBREDOSIS.**

- **Concepto**

Típico de los adictos a drogas por vía parenteral, agudo (minutos), muy intenso desde el principio.

- **Etiología**

La causa más frecuente es su uso como droga por vía endovenosa donde se ha calculado mal la potencia de la droga administrada. En medicina se ha descrito como secundaria a su uso en situaciones de shock, donde su absorción por vía subcutánea es lenta y dificultosa, por lo que suele administrarse de forma repetida varias dosis terapéuticas, y la mejoría de la circulación puede ocasionar una intoxicación.

- **Características de la exposición.**

Se produce por la exposición de forma aguda e intensa, generalmente por vía endovenosa, en pacientes sin exposición continuada a los mismos.

- **Clínica**

El síndrome típico, que ocurre de forma inmediata tras una sobredosis endovenosa, consiste en respiraciones superficiales de 2 a 4 por minuto, miosis, bradicardia, disminución de la temperatura corporal y ausencia de respuesta a estímulos externos. Si los síntomas no se tratan con rapidez progresan hasta la cianosis y muerte.

En el contexto de la Medicina Interna y la Medicina de Urgencias, se definen algunos criterios diagnósticos basados en su presentación por la exposición aguda al opiáceo y la tríada miosis, coma y depresión respiratoria, a la cual con frecuencia se incluye la respuesta de los síntomas a la exposición a naloxona.

- **Tratamiento**

El tratamiento se basa en medidas de soporte vital y el uso de naloxona.

#### **I.3.I.3.2. SOBREDOSIFICACIÓN.**

- **Concepto**

Aparece en pacientes en los que se administra el opiáceo en el tratamiento del dolor crónico, su presentación es aguda pero o inmediata, en horas o días y su intensidad es progresiva en el tiempo.

- **Etiología**

Se producen por: (\*) uso de altas dosis o de una rápida escalada de dosis, con opiáceos de liberación lenta en pacientes no tolerantes, por ejemplo con la instauración de un

parche de fentanilo transdérmico de 50 mcg/h en un pacientes sin opiáceos previos; (\*) interacciones medicamentosas (\*) tras insuficiencia renal aguda cuando el opiáceo y/ o sus metabolitos se eliminan por esta vía; (\*) en rotaciones de opiáceos, al no haber una equianalgesia exacta entre los mismos.

#### ▪ **Características de la exposición.**

La administración de opiáceos para el control del dolor tienen algunas peculiaridades con respecto a la exposición aguda endovenosa, entre ellas: (\*) se pautan en situaciones de dolor y este es un antagonista fisiológico de los efectos centrales depresores de los opiáceos; (\*) la dosis se titula progresivamente de forma ascendente, paso a paso, por lo que no suelen recibir dosis excesivas; (\*) con frecuencia el opiáceo ha estado presente durante un largo tiempo, no está “virgen de opiáceos”, lo cual ayuda a tener tolerancia al mismo; (\*) la medicación se toma principalmente por vía oral, con el enlentecimiento en su absorción y pico de concentración; por vía parenteral en perfusiones; no siendo frecuente el uso por vía parenteral en dosis única. Esto hace que la relación entre la dosis terapéutica y la tóxica sea muy amplia.

#### ▪ **Clínica**

La presentación, por las características antes expresadas (exposición previa al fármaco y utilización de fórmulas de liberación lenta), es aguda pero no inmediata, desarrollándose de forma progresiva en horas o un día. Se agrava con las sucesivas dosis de opiáceo y si son formulaciones retardadas a pesar de su retirada la clínica puede continuar empeorando durante horas.

Varia desde cuadros de intensidad leve, con somnolencia; hasta cuadros más intensos con repercusión respiratoria (bradipnea). Estos últimos comienzan con una disminución del nivel de vigilia que empeora progresivamente; asociándose posteriormente una afectación respiratoria, al principio solo bradipnea sin repercusión gasométrica, luego con retención de carbónico (CO<sub>2</sub>), para posteriormente retención de carbónico y disminución del oxígeno (O<sub>2</sub>) en forma de hipoxemia o de insuficiencia respiratoria; hasta llegar sino se detiene, a la muerte por parada respiratoria.

#### ▪ **Tratamiento**

Cuando el opiáceo ha sido instaurado para el control del dolor, su tratamiento con altas dosis de antagonistas puede provocar un síndrome de abstinencia o una situación de dolor. Por esta razón el tratamiento se hace en función de la intensidad del cuadro clínico. En cuadros de intensidad leve o moderada, sin afectación respiratoria, es suficiente suspender o disminuir la dosis de opiáceo. En cambio en casos severos con afectación respiratoria, con bradipnea < 8- 10 respiraciones por minuto, es necesario el uso de naloxona, pero se debe de tener precaución tanto en su dosis como con su duración. Debe de usarse a dosis bajas, inferiores a las de las intoxicaciones, lo suficiente para revertir la situación respiratoria sin producir un sd de abstinencia ni dolor, siendo con frecuencia necesario titular la dosis. Por otro lado, la naloxona tiene una vida media corta, por lo que pacientes recibiendo morfina de liberación sostenida, metadona o fentanilo transdérmico pueden requerir dosis repetidas o una perfusión continua (72).

Fármaco	Vía	CME	Cmax Tmax	Vm (h)	Duración del efecto(h)	Eliminación
Morfina	VO LS	2-3 h	3 h	3 h	8 - 12	Hepática Heces: 7 - 10% Renal: libre < 16% Metabolitos activos
	VO LI	45-60 min	1 - 2 h		4 - 6	
	VO líquida	30 min	30 min			
	SC	20-30 mi	30-60mi			
	EV	5-10 min	15 min		2 - 3	
Fentanilo	TD	8 -12 h	12-48 h(74)	13-25 h (74)	48-72	Hepática Renal: 15-24 No tiene metabolitos activos
	TM	5-10 min	10-20mi		2,5-5	
	EV			6-8	0,75-1	
Metadona	VO	30 min	4 h (1-5)	DU:18 DR: 20-35 (5- 130)	DU: 4-6 h DR: 6- >12	Hepática Renal: libre< 21- 30% No tiene metabolitos activos
	IM		0,5-1 h		4-8	
	EV					
Oxicodona	VO LS	1 h	3 h	4-5	12	Renal: libre < 10% Metabolitos activos
	VO LI	30 min	1 h		6	
Buprenorfi na	TD		12-24h		• 4d • 7 d	Renal 70%
Tramadol	VO LI		2 h	5	4 - 6	Renal 20%
	VO LS		5-6 h		12	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recogidos en dosis únicas. Si en un fármaco se diferencia entre dosis única y dosis múltiples se señala como DU: Dosis Única y DR Dosis Repetidas</li> <li>▪ Presentación: LI: liberación inmediata. LS: Liberación Controlada o Sostenida o Retardada.</li> <li>▪ Vía de administración: VO: oral. SC: subcutánea. EV: endovenosa. TD: transdérmica. TM: transmucosa. IM: intramuscular //DU: dosis única; DR: dosis repetidas.</li> <li>▪ En representación de la curva concentración - tiempo: CME: Concentración mínima terapéutica eficaz (cuando se inicia el efecto terapéutico). Cmax: Concentración máxima. Vm= vida media. Tmax: tiempo en alcanzar al Cmax.</li> <li>▪ Concentración-fase-equilibrio estacionario tras la administración múltiples dosis o perfusión continua: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vía enteral y parenteral depende del fármaco, alcanzándose trascurridas 4-5 vidas medias (75) .</li> <li>○ FTD: Fase Estacionaria: al comienzo de la 2ª dosis. Vm tras retirar parche: 22 h (9.7-25), lo que indica que la absorción continua desde la piel una vez retirado el parche (76)</li> </ul> </li> </ul>						



## **I.4. MORFINA, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.**

En este capítulo se exponen las principales características de la morfina, entre ellas:

- I.4.A. Introducción-generalidades.
- I.4.B. Farmacocinética.
- I.4.C. Farmacodinamia.
- I.4.D. Farmacogenética.
- I.4.E. Efectos secundarios

Desde 1977, la morfina oral ha sido usada en los “Hospice” y unidades de cuidados paliativos como el fármaco de elección en el tratamiento del dolor crónico moderado - severo al ser eficaz, bien tolerada, simple de administrar y no es cara comparada con otros opiáceos. El papel fundamental de la morfina como medicamento para el dolor oncológico terminal determinó su inclusión en la lista de medicamentos esenciales de la OMS (77)(73).

Sus principales características coinciden con las expuestas en el capítulo anterior, pues el fármaco que se usa como estándar para las comparaciones con otros. A continuación se señalan algunas especificidades.

### **I.4.A. FARMACOCINÉTICA**

#### **I.4.A.1. PROCESOS FARMACOCINÉTICOS**

Las características farmacocinéticas dependen de la vía y forma de administración. Sus principales características están recogidas en el capítulo de generalidades de los opiáceos, en la tabla 1. Es interesante señalar, que las diferencias en la C max y Tmax fue mínima cuando se administraba en dosis única o múltiples, por lo que no se produce acumulación con dosis múltiples, al contrario que otros fármacos como la metadona (78).

##### **I.4.A.1.1. Absorción.**

Es hidrosoluble pudiéndose administrar por vía enteral o parenteral.

Por vía oral tiene el inconveniente es su corta duración, lo que se ha resuelto mediante el desarrollo de formulaciones retardadas o controladas. Por esta vía la absorción es buena, pero la biodisponibilidad es baja y variable (15-64%) debido a un intenso primer paso hepático. Por lo tanto la relación dosis – nivel plasmático es muy distinta entre individuos, aunque bastante constante en un mismo paciente.

La dosis recomendada por vía parenteral es de entre un 30% y 50 % de la dosis oral. Generalmente en el paso de vía oral a vía subcutánea se utiliza una relación 2:1 y de vía oral a intravenosa 3: 1, pero es probable que esto se haga más por precaución que por haber una razón farmacocinética que justifique que la relación sea distinta según sea subcutánea o intravenosa.

#### **I.4.A.1.2. Distribución.**

Se distribuye con rapidez por todo el organismo.

Como se ha mencionado en los principios farmacológicos de los opiáceos, se han relacionado dos proteínas para el transporte a través de la membrana celular con la distribución de la morfina:

- **La OCT1, proteína Transportadores de Aniones Orgánicos 1**, la cual tiene una importante variabilidad por su polimorfismo genético, que puede estar relacionada con la analgesia y con la toxicidad farmacológica de este opiáceo (tabla 21).
- **La Glicoproteína P**, que codificada por el gen ABCB1 o Multi Drug Resistance Gene (MDR1), que como en el caso anterior presenta un polimorfismo genético que afecta a la respuesta a la morfina, principalmente a sus efectos secundarios (tabla 21).

#### **I.4.A.1.3. Metabolización**

La morfina se elimina en un 90 % por metabolización hepática mediante la conjugación con ácido glucurónico y en menor medida por N-desmetilación, sulfatación y metilación. La conjugación es realizada por el enzima UDP Glucuroniltransferasa 2B7 (UGT2B7), el cual presenta diferentes polimorfismos, pero que no han demostrado relevancia en la práctica clínica en la respuesta al tratamiento ni en los efectos secundarios al fármaco (tabla 21).

Sus principales metabolitos son activos y se pueden ver en la tabla 22 (73)(79) (41). La concentración de metabolitos de la morfina es mayor después de la administración oral prolongada que con la parenteral debido al mayor primer paso hepático hacia M3G y M6G. Una enfermedad hepática o una variación en el metabolismo de la morfina pueden explicar casos en los que se han encontrado niveles más altos de morfina que de M6G. También pueden encontrarse acumulación de M6G en pacientes con función renal normal debido a un aumento de la capacidad de síntesis o de recirculación enterohepática.

Tabla 22. Principales metabolitos de la morfina.

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>3 glucurónico morfina (M3G)</b>. Representa el 55%, siendo su principal metabolito. Es inactivo sobre los receptores opiáceos, careciendo de actividad analgésica aunque parece ser capaz de reducir parte de la actividad analgésica de la morfina. Por otra parte presenta efectos:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Neuroexcitatorios, causando hiperexcitabilidad general, mioclonías y convulsiones generalizadas en animales.</li><li>○ Produce estimulación de la respiración, pero no se sabe si es un efecto directo o por interacción con el M6G(73)(79) (41).</li></ul></li><li>• <b>6 glucurónico de morfina (M6G)</b>. Se produce menor cantidad, un 10% Es activo, con propiedades analgésicas más potentes que la morfina. Presenta otros efectos, entre ellos:</li></ul> |
|---|

- Actividad depresora del sistema nervioso central, atravesando la barrera hematoencefálica, siendo el responsable de la toxicidad tardía de la morfina.
- No se ha relacionado con neurotoxicidad (mioclonías o alteración cognitiva)(80).
- Sobre la respiración, su efecto es escaso, al tener una unión reducida con el receptor  $\mu_2$ , principal mediador en relación con la respiración, pero puede producir depresión respiratoria en casos de acumulación por insuficiencia renal (73)(79)(41).
- Sulfato de morfina 3 éter. 5% de la dosis(79).
- Normorfina. 3.5%. Morfina-N- óxido. La cual puede causar hiperexcitabilidad central.
- Codeína

#### **I.4.A.1.4. Excreción**

La morfina se elimina por metabolización hepática y Solo una pequeña proporción se elimina sin modificaciones por vía renal, apareciendo en orina un 9-16 % de morfina inalterada. El resto se elimina por metabolización hepática. Aproximadamente el 7- 10 % de la dosis administrada de forma conjugada en heces a través de la bilis. Su principal forma de eliminación es como metabolitos por vía renal. Así, en los pacientes con insuficiencia renal la morfina se metaboliza con normalidad, pero sus metabolitos no se eliminan y se pueden acumular produciendo toxicidad (81).

### **I.4.A.2. APLICACIONES CLÍNICAS**

#### **I.4.A.2.1. Interacciones Farmacológicas.**

Se producen interacciones entre la morfina y otros fármacos que son metabolizados por glucuronidación, entre ellas:

- Con las benzodiazepinas, como el lorazepam, puede producir hipotensión, sedación y llevar al delirio (82).
- Los anticonvulsivos, como la carbamacepina y la fenitoina, inducen la glucuronidación, aumentando el aclaramiento de la morfina. Su combinación con morfina puede producir una sedación significativa (82).
- Con los antidepresivos tricíclicos, los cuales inhiben la glucuronidación, aumentando la disponibilidad de la morfina (82).

#### **I.4.A.2.2. Insuficiencia Renal.**

El deterioro renal altera la eliminación del M3G y M6, produciendo efectos secundarios, por ej neurotóxicos. Por esta razón, en insuficiencia renal es recomendable sustituirla por otros opiáceos (fentanilo o buprenorfina) (41)(42)(43).

Se debe de tener precaución en los pacientes ancianos, pues son más vulnerables a los psicofármacos y con frecuencia tiene un aclaramiento renal reducido (82).

#### **I.4.A.2.3. Insuficiencia Hepática.**

La morfina es uno de los opiáceos menos afectado por los problemas hepáticos, manteniéndose conservada la glucoronidación hasta estados muy avanzados en enfermedades como la cirrosis (82).

#### **I.4.B. FARMACODINÁMICA**

Es un potente agonista a los receptores de opiáceos, siendo el prototipo del agonista mu ( $\mu$ ); con muy poca actividad sobre los receptores delta ( $\delta$ ), un 2%; y kappa ( $\kappa$ ), 0,6 %.

Sus efectos son producidos por la interacción del fármaco con los receptores opiáceos y por sus metabolitos activos.

#### **I.4.C. FARMACOGENÉTICA.**

En la tabla 23 se pueden ver los principales polimorfismos con relevancia cuando se usa morfina.

En general las variaciones genéticas influyen poco en la valoración del dolor, por que el fármaco se va titulando para aliviarlo, estando probablemente más relacionadas con los efectos secundarios y con los niveles plasmáticos del fármaco y de sus metabolitos. De cualquier forma, su relevancia clínica es escasa.

#### **I.4.D. EFECTOS SECUNDARIOS**

Su perfil de efectos secundario es similar a otros agonistas  $\mu$ . En general son bien tolerados con o sin tratamiento sintomático, con una tasa de abandonos por efectos secundarios del 6% (83).

De forma específica con este opiáceo se puede señalar:

##### **I.4.D.1.1. Mioclonias.**

Son frecuentes, con una prevalencia del 43%. Generalmente son leves, pero significativas en el 2.7 y el 3.6 % de los pacientes. No es necesario tratarlas si no son molestas o solo aparecen cuando está dormido. El riesgo de mioclonias está incrementado en pacientes que toman morfina con fenotiacinas, antidepresivos, AINEs o corticoides (82).

Tabla 23. Principales polimorfismos genéticos con relevancia en el tratamiento con morfina (Mo)(25).

Gen y polimorfismo	Autor	Asociaciones				
		Valoración del dolor	Valoración de los efectos secundarios (ES)	Dosis de Mo	Concentración de Mo	Concentración de metabolitos de la Mo
OCT1 <sup>1</sup>	TzvetKov 2013 (27)				Varía	
MDR <sup>2</sup> C3435T y otros.	Ross 2008 (28)		Diferencias en ES centrales: somnolencia, alucinaciones y confusión.			
	Campa 2008 (29)	Pequeños cambios en la puntuación.				
<b>UGT2B7</b> <sup>3</sup> a) A2098T, C2099T b) H268Y y otros. c) UGT1 A128, UGT2B H268Y	a) Ross 2005 (34)	Sin diferencias entre respondedores y no respondedores				
	b) Holthe 2003 (35)				No	No
	c) Holthe 2002 (36)				No	No
<b>OPRM</b> <sup>4</sup> A118G	Klepstad 2004 (45)		Sin diferencias.	Mayores dosis de Mo.		
	Campa 2008 (29)	Pequeños cambios en la puntuación.				
	Reyes-Gilby 2007 (46)	Sin cambios.		Mayores dosis de Mo.		
	Ross 2005 (34)	Sin cambios entre respondedores y no respondedores				
<b>STAT6</b> <sup>5</sup> C-174T, C9065T, y otros	Ross 2005 (34)	Cambios entre respondedores y no respondedores.				
<b>ARRB2</b> <sup>6</sup>	Ross 2005 (34)	Cambios entre respondedores y no respondedores.				

T8662C, G11143A y otros						
<b>COMT</b> <sup>7</sup> Val58Met	Ross 2008 (28)	Cambios entre respondedores y no respondedores	Diferencias en ES centrales (somnia, alucinaciones y confusión)			
	Rakvåg 2005 (59)		Sin cambios	Mayores dosis de Mo	Sin cambios	Sin cambios
	Rakvåg 2008 (60)		Sin cambios	Mayores dosis de Mo	Sin cambios	Sin cambios
	Reyes-Gilby 2007 (46)	Sin cambios		Mayores dosis de Mo		
*OPRM A118G/ COMT Val1158 Met	Reyes-Gilby 2007 (46)			Menor dosis de Mo		
*COMT Val1158 Met/MDR C3435T	Ross 2008 (28)		Menos ES centrales (somnia, alucinaciones y confusión)			
*OPRM A118G/ MDRI C3435T	Campa 2008 (29)	Con grandes cambios en la puntuación del dolor.				
<p>.- Gen codificador: <b>OCT1</b><sup>1</sup>: proteína transportadora de la membrana celular importante que media la entrada de la morfina en el hepatocito; <b>MDR</b><sup>2</sup>: Resistencia a múltiples fármacos, codifica una p-glicoproteína implicada en sacar fármacos desde células- barrera hematoencefálica; <b>UGT2B7</b><sup>3</sup>: UDP glicosiltransferasa 2, interviene en el metabolismo hepático de la morfina; <b>OPRM</b><sup>4</sup> : gen del receptor opiáceo <math>\mu</math>.; <b>STAT6</b><sup>5</sup>: gen transductor y activador de la señal de transcripción; <b>ARRB2</b><sup>6</sup>: B-arrestin-2, codifica una proteína implicada en la desensibilización, internalización y degradación del intracelular del receptor opiáceo; <b>COMT</b><sup>7</sup>: de Catecolamina-O Metil Transferasa; * asociaciones.</p> <p>.- Respondedores: estuvieron tomando Mo al menos 1 mes con buen control del dolor y mínimos efectos secundarios/ No respondedores: caso contrario al anterior.</p>						



## **I.5. METADONA, CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.**

En este capítulo se exponen las principales características de la metadona, entre ellas:

- I.5.A. Introducción-generalidades.
- I.5.B. Farmacocinética.
- I.5.C. Farmacodinamia.
- I.5.D. Farmacogenética.
- I.5.E. Acciones farmacológicas.
- I.5.F. Aplicaciones terapéuticas
- I.5.G. Efectos secundarios

### **I.5.A. INTRODUCCIÓN**

#### **I.5.A.1. GENERALIDADES**

Durante la década de los 80 se publicaron distintos estudios sobre la farmacología y uso clínico de la metadona. Estos estudios sugirieron que era bien tolerada cuando era utilizada por clínicos con experiencia. Sin embargo su utilización en el cambio de opiáceo con equivalencias basadas en estudios de equianalgésia produjo situaciones de toxicidad, lo que unido a su extendida utilización en el tratamiento de la adicción a opiáceos, produjo que el interés de su uso en el dolor decayera entre finales de los 80 y principios de los 90. En los años recientes, se han realizado numerosas investigaciones de cambio de opiáceo, proporcionando equivalencias o Dose Ratio más seguras para el cambio a metadona y han descrito la utilidad de la rotación en pacientes que experimentan una analgesia insuficiente o efectos secundarios de otros opioides.

La metadona es bien conocida por su uso en el tratamiento y la rehabilitación de pacientes adictos a drogas como la heroína. Su utilidad como analgésico en el dolor crónico es limitada, por la complejidad de su uso debido a su farmacocinética. Es utilizada de forma muy desigual en el ámbito de oncología, la medicina paliativa y del tratamiento del dolor, con equipos muy familiarizados con su uso y otros que la evitan o rara vez la usan.

#### **I.5.A.2. VENTAJAS**

La metadona tiene cualidades que la hacen útil en el tratamiento del dolor. Entre ellas se pueden señalar: 1) farmacocinéticas: con una excelente absorción oral y rectal, ausencia de metabolitos activos, la aparición rápida del efecto analgésico y larga duración de su efecto lo que permite intervalos de administración largos; 2) farmacodinámicas: como agonista opiáceo presenta una tolerancia cruzada incompleta con otros agonistas del receptor  $\mu$ , demostrando su utilidad en el cambio de opiáceo desde morfina, hidromorfona o fentanilo; 3) farmacodinámicas: tiene una acción bloqueante del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), el cual se ha relacionado con la dolor neuropático y con situaciones de tolerancia a la morfina; 4) su bajo costo, que la puede hacer de primera línea en poblaciones de bajos recursos,

en países desarrollados como pueden ser determinados colectivos en Estados como en países en desarrollo, en los cuales el precio de la morfina de liberación retardada pero también la rápida y mas aún las presentaciones de otros opiáceos en formulación transdérmica o transmucosa, pueden ser prohibitivas.

### **I.5.A.3. INCONVENIENTES**

Por otro lado, tiene inconvenientes, que condicionan su baja frecuencia de utilización como analgésico.

Entre ellos: 1) su farmacocinética: debido a una vida media larga pero con una acción corta, por su acumulación y aumento de la concentración máxima tras dosis repetidas 2) farmacodinámicas: con dificultades para pasar de morfina a metadona o en señalar cual es la equivalencia entre ambas; 3) farmacogenéticas, que modifican la farmacocinética y farmacodinámica del fármaco entre individuos, es decir una gran variación inter-individuos; 4) la ausencia de promoción y apoyo por parte de la industria farmacéutica por razones financieras, considerándose un fármaco “ huérfano”, fundamentalmente su bajo costo (84) (79) (83).

### **I.5.A.4. ESTRUCTURA QUÍMICA.**

Es un opiáceo sintético de la clase estructural de difenilpropilaminas, que se desarrolló hace aproximadamente 50 años. En la mayoría de los países se utiliza en la práctica clínica e investigación una mezcla racémica de sus dos isómeros, levorrotatoria (L, o S en inglés) y dextrorrotatoria (D, o R en inglés), aunque en Alemania se utiliza la L-metadona. La L-metadona es el isómero más potente en el hombre y se la considera casi enteramente responsable de las propiedades analgésicas. La forma D se ha relacionado con el alargamiento del intervalo QT, lo que podría llevar a desarrollar taquiarritmias ventriculares potencialmente letales (83)(85).

## **I.5.B. FARMACOCINÉTICA**

### **I.5.B.1. PROCESOS FARMACOCINÉTICOS**

#### **I.5.B.1.1. Absorción.**

La absorción del fármaco es buena por vía oral y parenteral. La biodisponibilidad oral es alta, del 90%. La dosis recomendada por vía parenteral es entre un 50% y un 80% de la dosis oral(83).

#### **I.5.B.1.2. Distribución.**

Se distribuye ampliamente por los tejidos donde llega a acumularse como reservorio y desde donde se libera lentamente en el plasma, dando como resultado una vida media prolongada tras dosis repetidas, lo cual puede producir toxicidad y es el mayor desafío al supervisar el inicio del tratamiento, el cambio de opiáceo y la titulación de la dosis (83).

Como se comentó, en las generalidades de los fármacos opiáceos, la Glicoprotina P, codificada por el gen ABCB1 o Multi Drug Resistance Gene (MDR1), interviene en la distribución del fármaco. Las modificaciones genéticas en este gen modifican los

niveles plasmáticos de la metadona, aunque con un papel pequeño y sin influencia en la respuesta al tratamiento (86)

### **I.5.B.1.3. Metabolización**

La metabolización se realiza por biotransformación oxidativa mediante desmetilación hepática y renal sin metabolitos activos.

Es metabolizada por el grupo del citocromo P450, siendo el principal enzima implicado a nivel hepático el CYP 3A4, el CYP2B6 y en menor medida el CYP2D6. Su polimorfismo genético influye en los niveles plasmáticos, pero con poca repercusión en la respuesta al tratamiento (86).

Se ha demostrado que la administración crónica produce una autoinducción de los enzimas hepáticos que aumenta la metabolización del fármaco (79)(85).

### **I.5.B.1.4. Excreción**

Es excreta por vía urinaria y fecal.

La excreción renal del fármaco original es variable y depende del pH: entre el 5% para un pH > de 6 y el 35% para pH < 5,2.

En situaciones de insuficiencia renal se incrementa la eliminación fecal.

En insuficiencia renal leve o moderada puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal, en fases avanzadas se recomienda disminuir la dosis diaria en un 50%. En situaciones muy severas el deterioro renal imposibilita la depuración pudiéndose producir intoxicaciones (84)(83)(85).

## **I.5.B.2. APLICACIONES CLÍNICAS**

### **I.5.B.2.1. Interacciones farmacológicas.**

Cuando se utiliza metadona se pueden producir interacciones farmacológicas significativas.

Las más importantes son sobre el CYP 3A4 y se pueden ver en la tabla 24 (79)(5)(87) (88)

La metadona inhibe potentemente la metabolización de fármacos que usan el CYP2D6 enzima, como los neurolépticos o los antidepresivos tricíclicos.

Tabla 24. Interacciones sobre el CYP 3A4 que afectan a la metadona.

**Son inductores**, es decir, disminuyen las concentraciones y el efecto opiáceo.

- **Potentes.** Disminuyendo los niveles plasmáticos de la AUC de los sustratos  $\geq 80\%$ : barbitúricos como el fenobarbital, anticonvulsionantes como fenitoina o carbamacepina, rifampicina.
- **Intermedios.** Disminuyendo los niveles plasmáticos de la AUC de los sustratos 50- 80%: Bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin.
- **Débiles.** Disminuyendo los niveles plasmáticos de la AUC de los sustratos 20-50%: Amprenavir, aprepitant, armodafinil, echinacea, pioglitazone, prednisone, rufinamide.
- **Otros:**
  - ISRS como la fluoxetina o paroxetina han mostrado efectos in vitro pero no en vivo. Si la fluvoxamina.

**Son inhibidores**, es decir, incrementan el efecto opiáceo:

- **Potentes.** Incrementando los niveles plasmáticos AUC de los sustratos de enzima  $\geq 5$  veces: clarithromycin, atazanavir, indinavir, itraconazole, nefazodone, nelfinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, aquinavir/ritonavir, telithromycin, ketoconazole.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Intermedios.</b> Incrementando la AUC de los sustratos de enzima <math>\geq 2</math> pero <math>&lt; 5</math> veces: aprepitant, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, grapefruit juice, verapamil.</li> <li>• <b>Débiles.</b> <math>\geq 1.25</math> pero <math>&lt; 2</math>: cimetidina.</li> <li>• <b>Otros:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amitriptilina, pero no se han reportado eventos clínicos con su uso.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>No la afecta:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anticonvulsivos nuevos como oxcarbamacepina, lamotrigina, topiramato.</li> <li>○ Psicoestimulantes.</li> <li>○ Antidepresivos: ISRS como citalopram y sertralina. Mirtazapina. Duloxetine.</li> <li>○ Antipsicóticos: risperidona, olanzapina, aripiprazole or ziprasidone.</li> </ul>

### **I.5.B.2.2. Insuficiencia renal.**

La metadona, al carecer de metabolitos activos, no tiene riesgo de que se acumulen. Pero una parte del fármaco se elimina directamente por vía renal con lo que puede acumularse. De esta forma en insuficiencia renal severa es recomendable evitarla, habiendo opiáceos más seguros en estas situaciones (41)(42)(43).

### **I.5.B.2.3. Implicaciones terapéuticas**

Vida media

Una de las principales dificultades en el uso de la metadona es la diferencia entre su vida media, que se prolonga con dosis repetidas, como ocurre cuando se administra en el dolor crónico.

- Tras la administración de una dosis única: su semivida es de unas 18 horas, con una duración del efecto analgésico de unas 4 – 6 horas.
- Tras la administración de dosis repetidas:
  - Se produce una acumulación en los tejidos y desde estos va pasando al plasma. La vida media aumenta a 20 – 35 horas (rango 5 - 130 h), mientras que la duración de la analgesia alcanza las 6 – 12 h.

Niveles plasmático

Los niveles plasmáticos estables del fármaco, es decir cuando se puede valorar el efecto y la toxicidad de una dosificación, se produce entre 4 y 5 vidas medias.

Por esto en situaciones de tratamiento, con administraciones repetidas, se tarda entre 4 y 5 días, o si tenemos en cuenta el amplio rango de variación se puede llegar a producirse entre un día y varias semanas. Lo que explica que la mayoría de las muertes por metadona ocurran entre 4 y 6 días tras el inicio del tratamiento (84)(89)(21).

## **I.5.C. FARMACODINÁMICA**

### **I.5.C.1. RECEPTORES OPIÁCEOS**

La metadona no es un ligando tan puro de un determinado receptor opiáceo como la morfina. Es un agonista con mucha afinidad a los receptores mu ( $\mu$ ), menos pero apreciable con los delta ( $\delta$ ) con un 30%, y muy poca con los kappa ( $\kappa$ ), un 0.25%.

### **I.5.C.2. RECEPTORES NO OPIÁCEOS**

En estudios con animales se ha demostrado que tiene actividad antagonista sobre el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Esto ha motivado interés en la aplicación clínica del fármaco en el tratamiento del dolor neuropático y en situaciones de tolerancia a la morfina, en los cuales se considera que está implicado este receptor.

Algunos autores consideran que esta combinación de efectos, agonista opiáceo y antagonista NMDA, proporcione efectos analgésicos valiosos con menos efectos secundarios que otros analgésicos (83).

### **I.5.D. APLICACIONES CLÍNICAS: TOLERANCIA, TOLERANCIA CRUZADA INCOMPLETA Y CAMBIO DE OPIÁCEO**

Como otros opiáceos, presenta efectos farmacocinéticos del tipo de tolerancia y de tolerancia cruzada con otros opiáceos agonistas  $\mu$ , que son la base para el cambio de opiáceo y de la búsqueda de una dosis equivalente o dose ratio entre los dos opiáceos.

La sustitución entre la mayoría de los agonistas  $\mu$ , incluyendo las que implican a: morfina, fentanilo, hidromorfona y oxicodona, es relativamente sencilla al estar las equivalencias para el paso de uno a otro bien establecidas. Por esta razón son la primera elección en el cambio de un opiáceo por otro.

El problema se suscita con los cambios que implican a la metadona, debido a que por su farmacocinética la equivalencia con otros opiáceos no está bien establecida, siendo sustituciones que implican un alto riesgo de toxicidad. Por lo que se considera un fármaco de segunda línea en la rotación de opiáceo.

### **I.5.E. FARMACOGENÉTICA**

En la tabla 25 se pueden ver los principales polimorfismos con relevancia cuando se usa morfina.

Como en el caso de la morfina se considera que estas variaciones genéticas influyen poco en la valoración del dolor, por que el fármaco se va titulando para aliviarlo, estando probablemente más relacionadas con los efectos secundarios y con los niveles plasmáticos del fármaco y de sus metabolitos. Pero sí la tiene cuando se busca una equivalencia en la potencia entre un fármaco y otro.

### **I.5.F. EFECTOS SECUNDARIOS**

Su perfil de efectos secundario es similar a la morfina, aunque cuando se usa como fármaco inicial los provoca con más frecuencia. La tasa de abandono por efectos secundarios es del 22 % , comparados con un 5 % en los pacientes que reciben morfina (90).

De forma específica con este opiáceo se puede señalar:

#### **I.5.F.1.1. Sobredosificación**

El riesgo de toxicidad es mucho mayor respecto a otros opiáceos. Esta circunstancia hace que los médicos deban de ser muy cautos en su utilización, y que con frecuencia requiera médicos experimentados en su utilización (83).

Las formas de presentación severas, con depresiones respiratorias puede ser un importante problema, principalmente en pacientes que comienzan en su uso, siendo alto el riesgo durante el periodo de inducción, cuando solo son parcialmente tolerantes a los efectos agonistas opiáceos. En sujetos tolerantes, después de las primeras semanas de tratamiento, el factor más importante para sobredosis es el incremento de dosis, pero no debe de esperarse depresión cuando estos incrementos se realizan de forma prudente, en respuesta a síntomas y signos clínicos, y en intervalos lo suficientemente largos (85).

#### **I.5.F.1.2. Digestivos**

Algunos datos han sugerido que la metadona puede producir menos estreñimiento que otros opiáceos, pero estudios controlados no han confirmado esta hipótesis (79) (90) (91).

#### **I.5.F.1.3. Neurotoxicidad.**

Han sido descritas distintas formas de neurotoxicidad en pacientes con metadona. La sedación, cuando se compara con pacientes tomando morfina, es más intensa el día 5, pudiendo reflejar una acumulación de metadona este día. Por otro lado, algunos autores señalan que la reducción en la escalada de dosis que se produce en los pacientes con metadona y la ausencia de metabolitos activos podría producir una menor disfunción cognitiva en los pacientes tratados con este opiáceo, sin embargo esto no ha sido demostrado (90)(92)(93).

#### **I.5.F.1.4. Cardiotoxicidad**

Se ha asociado a trastornos del ritmo cardiaco, estando asociada a prolongación del espacio Q-T y casos de Torsades de Pointes en pacientes recibiendo altas dosis (85).

#### **I.5.F.1.5. Reacciones cutáneas**

En la mayoría de los pacientes, la infusión continua subcutánea de diferentes dosis de metadona produce reacciones inflamatorias de la piel en el sitio de inyección, ocurriendo entre las 24 y 72 horas, y que se resuelve rotando el sitio de punción (79).

## **I.5.G. APLICACIONES TERAPÉUTICAS**

En pacientes con cáncer su principal indicación es como analgésico, pudiendo usarse como analgésico de primera o de segunda elección.

### **I.5.G.1.1. INICIO DEL TRATAMIENTO OPIÁCEO CON METADONA.**

La metadona no se recomienda como fármaco de inicio en el tratamiento del dolor. La principal razón es por su farmacocinética, pero mientras que esta complica la titulación en pacientes que recibían previamente opiáceos, en los que se inicia el tratamiento es fácil y segura de realizar. Por otro lado hay que tener en cuenta que si con su uso se desarrolla tolerancia, es complicado dada su potencia el cambio de opiáceo. Aún así, cada vez hay más experiencia sobre su utilización como fármaco inicial, con buena tolerancia, efectividad y bajo coste (90) (94).

### **I.5.G.1.2. CAMBIO DE OPIÁCEO A METADONA.**

En las circunstancias en las que sea preciso cambiar de opiáceo, la metadona es una posibilidad, pero dadas las dificultades que entraña este cambio comparado con el que se realiza a otros opiáceos mayores se recomienda mantener la metadona como de segunda línea (79) (83).

### **I.5.G.1.3. DOLOR NEUROPÁTICO**

Algunos autores, basándose en su efecto anti- NMDA, sugieren que tiene más utilidad que otros opiáceos sobre el dolor neuropático, este aspecto es objeto de controversia, no habiéndose podido establecer ninguna conclusión sobre los méritos de la metadona en comparación con otros opiáceos en el tratamiento de este tipo de dolor (83)(90)(95).

### **I.5.G.1.4. INDICACIÓN ECONÓMICA**

Algunos autores ponen de relieve el interés de este fármaco cuando la economía sanitaria requiere de analgésicos baratos, seguros y efectivos (83).

Tabla 25. Principales polimorfismos genéticos con relevancia en el tratamiento con metadona (Me) (25).						
Gen y polimorfismo	Autor	Asociaciones				
		Valoración del dolor	Valoración de ES	Dosis de Me	Concentración plasmáticas de Me	
ABCB1 o MDR1 <sup>1</sup>	Crettol 2006. Tto. M <sup>9</sup> (86)	Sin cambios	Los portadores de 3435TT presentaban niveles más bajos que los 3435CC			
	Lötsch 2006. Me-L <sup>5</sup> .VS <sup>6</sup> (57)		SNC en forma de miosis: sin cambios			
	Coller 2006. Tto. M <sup>9</sup> (49)			En Tto. M9 metabolizadores rápidos precisan dosis mayores para evitar el sd de abstinencia.		
	Levran 2008. Tto. M <sup>9</sup> (96)					
	Barratt 2012 Tto. M <sup>9</sup> (97)			Identifica variantes que disminuyen la dosis		
UGT2B7 <sup>2</sup>	Crettol 2006. Tto. M <sup>9</sup> (86)				Sin cambios	
Citocromo P450 <sup>3</sup> a) CYP3A4 b) CYP2B6 c) CYP2D6 d) Otros	a) Crettol 2006. Tto. M <sup>9</sup> (86)	Sin cambios			Metabolizadores lentos presentaban concentraciones más altas de Me que los medios e intensos	
	b) Crettol 2006. Tto. M <sup>9</sup> (86)	Sin cambios			Presentaban concentraciones más altas de Me	
	c) Crettol 2006. Tto. M <sup>9</sup> (86)	Sin cambios			Metabolizadores ultrarrápidos/ presentaban concentraciones menores de Me que los intermedios intensos . Metabolizadores lentos no influían.	
	c) Coller 2007. Tto. M <sup>9</sup> (54)			Sin cambios	Sin cambios	
	d) Crettol 2006. Tto. M <sup>9</sup> (86)				Sin cambios	
	Lötsch 2006. Me-L <sup>5</sup> VS <sup>6</sup> (57)			SNC en forma de miosis: sin cambios		
	OPRM <sup>4</sup> A118G	Lötsch 2006 Me-L <sup>5</sup> VS <sup>6</sup> (57)		SNC en forma de miosis: menor miosis		
Barratt 2012 Tto. M <sup>9</sup> (97)				Identifica variantes que aumentan la dosis		

.- Gen codificador: **ABCB1 o MDR1**<sup>1</sup>: Resistencia a múltiples fármacos, codifica una p-glicoproteína implicada en sacar fármacos desde células- barrera hematoencefálica; **UGT2B7**<sup>2</sup>: UDP glicosiltransferasa 2, interviene en el metabolismo hepático de la morfina; **OPRM**<sup>4</sup> : gen del receptor opiáceo  $\mu$ ; **COMT**<sup>7</sup>: de Catecolamina-O Metil Transferasa; \* asociaciones.  
.- Me-L<sup>5</sup>:Trabajo realizado con levometadona.- Población: In vitro<sup>7</sup>: estudios in vitro; VS<sup>6</sup>: voluntarios sanos; Tto. M<sup>9</sup>:pacientes drogodependientes en tratamiento mantenimiento.



## **I.6. EL CAMBIO DE OPIÁCEO COMO MANIOBRA TERAPÉUTICA.**

- I.6.A. Concepto.
- I.6.B. Fundamentos para el cambio de opiáceo.
- I.6.C. Factores relacionados con el cambio de opiáceo.
- I.6.D. Frecuencia del cambio de opiáceo.
- I.6.E. Eficacia del cambio de opiáceo.
- I.6.F. Indicaciones del cambio de opiáceo.
- I.6.G. Dolor que no responde a un opiáceo (DNR)
- I.6.H. Opiáceo de elección para el cambio.
- I.6.I. Modalidades de cambio de opiáceo.
- I.6.J. Dosis y factor de conversión para el cambio de opiáceo.
- I.6.K. Estudios de Equianalgésia.
- I.6.L. Estudios de Dose Ratio.
- I.6.M. Conclusiones.

### **I.6.A. CONCEPTO**

El cambio de opiáceo consiste en la sustitución de un opiáceo mayor por otro opiáceo mayor. Es decir, al cambio entre opiáceos pertenecientes al tercer escalón analgésico. Incluye los términos de rotación, cambio o sustitución de opiáceo (98) (99)(100).

Inicialmente se utilizó el término de “rotación de opiáceo” el cual es aún ampliamente utilizado, pero parece más acertado usar “cambio de opiáceo”, pues es muy infrecuente la vuelta al opiáceo original. De forma general se utilizan ambos términos de forma equivalente. En el pasado también se consideró como rotación mantener el mismo opiáceo cambiando la vía de administración, lo cual hoy está en desuso.

Se considera una maniobra útil para mejorar el control del dolor o reducir los efectos secundarios relacionados con los opiáceos, a pesar de que el nivel de evidencia que la sustenta es limitado, principalmente porque los estudios al respecto no son controlados (98) (100).

El objetivo fundamental del tratamiento opiáceo es el control del dolor, lo cual se consigue con estos fármacos en más de un 95%. Con la aplicación de la escalera analgésica de la OMS se consigue el control del dolor en un 65- 75% de los casos y cuando fracasa, con el cambio de opiáceo se consigue el control en otro 25%-30%. En los que no responden a los opiáceos se puede proceder a un tratamiento invasivo como un bloqueo nerviosos o espinal en la búsqueda de un control del dolor en todos los pacientes (101) (102).

### **I.6.B. FUNDAMENTOS PARA EL CAMBIO DE OPIÁCEO**

El efecto beneficioso del cambio de opiáceo, cuando el que está siendo utilizado es insuficiente para el control del dolor o presenta efectos secundarios, se basa en la experiencia clínica, siendo la razón última que lo explique desconocida (98).

En la tabla 25 se señalan los principales aspectos del tratamiento del dolor relacionados con el paciente y la utilización de opiáceos. En tabla 26 se recogen de forma específica los relacionados con el cambio de opiáceo, es decir, con la resistencia analgésica, con sus efectos secundarios y con la dosis equivalente usada para el cambio.

Es un proceso con múltiples influencias, difíciles de separar por completo unas de otras. Por ejemplo, en un paciente anciano con un delirio en tratamiento con un opiáceo entre sus causas se pueden señalar: (\*) aspectos del paciente como es la vulnerabilidad por la edad, por un deterioro cognitivo previo o por una insuficiencia renal; (\*) aspectos farmacocinéticos, como es que el fármaco tenga metabolitos activos que se eliminen por vía renal; (\*) aspectos farmacodinámicos, pues dicho efecto secundario puede estar en relación con la carga de receptores del paciente, que haya hecho usar dosis más altas de las habituales; (\*) y así sucesivamente.

El efecto del cambio de opiáceo se considera un efecto farmacológico y dentro de este, farmacodinámico. Este punto ha sido desarrollado con profundidad en el capítulo dedicado a las características farmacológicas de los opiáceos.

Donde se señalaba que el paradigma para explicar el cambio de opiáceo ha ido cambiando a lo largo de la historia según ha ido evolucionando el conocimiento científico. Desde una primera fase que hacia hincapié en aspectos puramente farmacocinéticos, como es la producción y en ocasiones acúmulo de metabolitos activos; como ocurre con la morfina de sus metabolitos 3 y 6 glucorónido de morfina. Una segunda fase en que se relacionaba con aspectos farmacodinámicos, según aumentaba el conocimiento de los receptores opiáceos (cadena complejo receptor opiáceo- proteína G y la modulación del mismo). La tercera es la farmacogenética, que pone de manifiesto la influencia de las variaciones genéticas en las respuestas a los opiáceos, como por ejemplo las variaciones en el gen MDR-1 o gen de multiresistencia a fármacos, que condiciona cambios en la glicoproteína P de membrana, implicada en los niveles intracelulares de los fármacos. Y la actual o multigenética, que postula que los procesos farmacológicos no solo están relacionados con una expresión genética específica, sino con la interrelación de muchos genes, por lo que deben de ser estudiados en conjunto.

Algunos autores destacan el papel de vías de transmisión y receptores no opiáceos, como el receptor NMDA (N-metil D-aspartato), neurotransmisor que interviene en la plasticidad neuronal y en la transmisión del dolor. Algunos fármacos que actúan sobre este receptor, como la metadona, la ketamina, el dextrometorfano, la memantina, y amantadina, pueden tener un efecto analgésico a través de esta acción. En el capítulo 5 dedicado a las características farmacológicas de la metadona se ha expuesta su acción anti NMDA.

Tabla 25. Aspectos del tratamiento del dolor relacionados con el paciente y con el tratamiento opiáceo.
<p><b>ASPECTOS DIRECTOS DEL PACIENTE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ <b>Tolerancia individual al dolor.</b></li> <li>✚ <b>Comorbilidad.</b></li> </ul>
<p><b>FARMACOLOGÍA DE LOS OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ <b>Farmacocinética.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forma de administración del fármaco.</li> <li>• El proceso farmacocinético o tránsito que sigue cada fármaco por el organismo.</li> <li>• Repercusión clínica: metabolitos, interacciones, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y terapéutica (vía, dosis, inicio del tratamiento o con la escalada de dosis).</li> </ul> </li> <li>✚ <b>Farmacodinamia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Acciones sobre los receptores: tolerancia y tolerancia cruzada.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interacción del fármaco con sus receptores y como se autorregula la interacción.</li> <li>• Repercusión clínica: la tolerancia y la tolerancia cruzada se considera que tienen una base receptorial, aunque influyen otros aspectos.</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Efectos terapéuticos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta analgésica a los opiáceos. De forma que algunos pacientes necesiten dosis mayores de las habituales o son “resistentes” a un opiáceo en concreto.</li> </ul> </li> <li>➤ <b>Efectos secundarios.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presentándose o modificándose su intensidad con cada opiáceo.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>✚ <b>Farmacogenética</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Influencia en la farmacocinética.</li> <li>• Influencia en la farmacodinamia.</li> <li>• Receptor opiáceo</li> <li>• Vías de transmisión no opiácea: COMT</li> <li>• Receptores no opiáceos: NMDA</li> <li>• Combinaciones de los anteriores.</li> </ul> </li> </ul>

Tabla 26. Factores que fundamentan la rotación de opiáceo y la equivalencia o “Dose Ratio” (DR) entre los opiáceos para el cambio.
<p>Determinada en esencia por aspectos farmacológicos, principalmente farmacodinámicos, en menor medida farmacocinéticos y en último término farmacogenéticos.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✚ <b>Farmacodinámicos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Como interacciona cada fármaco con sus receptores y como se autorregula la interacción.</li> <li>• Se consideran el principal determinante de estos fenómenos.</li> </ul> </li> <li>✚ <b>Farmacocinéticos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El proceso de tránsito que sigue cada fármaco por el organismo.</li> <li>• Estos aspectos tienen menos influencia.</li> </ul> </li> <li>✚ <b>Farmacogenéticos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las características genéticas del individuo producen modificaciones en la respuesta individual al dolor de tipo farmacológico al afectar a los procesos anteriores: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Farmacodinámicas. Existen variantes individuales en los distintos puntos del proceso de transmisión del mensaje a la célula (receptor-proteína G-efector-regulación y respuesta).</li> <li>○ Farmacocinéticas. Las variaciones genéticas individuales en dicho proceso.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

**I.6.C. FACTORES RELACIONADOS CON EL CAMBIO DE OPIÁCEO (CON LA FRECUENCIA DE CAMBIAR, CON EL ÉXITO-FRACASO, CON LA SEGURIDAD Y CON LA DOSE RATIO)**

Se han señalado distintos factores, no relacionados con el fármaco en sí, que pueden influir en el cambio, afectando a la frecuencia del cambio, la eficacia, la seguridad y la Dose Ratio (DR), estando recogidos en la tabla 27 y que son expuestos a continuación.

Tabla 27. Factores que influyen en el cambio de opiáceo.	
	<b>CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad – Sexo.</li> <li>• El tipo de cáncer.</li> <li>• El cáncer avanzado o metastásico.</li> <li>• Situación funcional.</li> <li>• Historia de abuso de drogas.</li> </ul>
	<b>COMORBILIDAD.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia Renal.</li> <li>• Insuficiencia Hepática.</li> </ul>
	<b>EL DOLOR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor que no responde a un opiáceos (DNR)</li> <li>• El dolor neuropático.</li> <li>• El dolor irruptivo.</li> </ul>
	<b>LA NEUROTOXICIDAD (NTX).</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detección precoz de síntomas.</li> <li>• Presentación de los síntomas.</li> </ul>
	<b>FACTORES RELACIONADOS CON LA TERAPEÚTICA OPIÁCEA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilización de un opiáceo específico</li> <li>• La modificación de la dosis opiácea.</li> <li>• Duración previa del tratamiento opiáceo.</li> <li>• Dosis previa del tratamiento opiáceo.</li> <li>• Motivo del cambio.</li> <li>• Dirección de la rotación</li> </ul>
	<b>FACTORES NO RELACIONADOS CON LA TERAPÉUTICA OPIÁCEA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos analgésicos y coanalgésicos no opiáceos.</li> <li>• Fármacos no analgésicos presentes en la rotación que interaccionan con los opiáceos.</li> <li>• Otras medidas terapéuticas como la hidratación.</li> </ul>

## **I.6.C.1. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE Y DE LA ENFERMEDAD.**

### **I.6.C.1.1. Edad-Sexo.**

Algunos autores consideran que a mayor edad de los pacientes se precisan dosis menores de opiáceos para el control del dolor por cáncer.

Mercadante y Bruera en el 2012(103), publicaron una revisión sistemática sobre el efecto de la edad en los cambios a metadona, encontrando dos trabajos que en el análisis univariante encontraron relación, pero que no se mantuvo en el multivariante. Por esta razón se considera que no hay evidencia de que la edad influya en el cambio de opiáceo (104).

Tampoco se han encontrado influencias del sexo.

### **I.6.C.1.2. El tipo de cáncer**

Se ha relacionado el aumento en la frecuencia de rotar con algunos tipos de cánceres, como el de cabeza y cuello, pero esto no se ha demostrado. Por lo que, en la actualidad, no se considera un factor relacionado con la rotación.

### **I.6.C.1.3. El cáncer avanzado o metastásico.**

Según avanza la enfermedad aumenta el número de síntomas y por tanto la necesidad de opiáceos y de rotarlos (105).

Es posible que este relacionado con que según avanza el cáncer aumenta la prevalencia de dolor, desde un 18-50% en el momento del diagnóstico, a un 74% en el cáncer avanzado o metastásico, hasta un 86% en el último mes de vida (3).

Pero no se ha encontrado relación entre la presencia de metástasis y la necesidad de rotar (105).

### **I.6.C.1.4. Estado nutricional y la situación inflamatoria sistémica.**

La desnutrición (medida con los niveles de albúmina) y una mayor carga tumoral (medida con los niveles de Proteína C Reactiva), se han relacionado de forma directamente proporcional una menor supervivencia y precisar menores dosis de opiáceos en los cambios y por tanto una Dose Ratio mayor. En el mismo trabajo no se encontró relación entre la Dose Ratio y el Índice de Masa Corporal (IMC)(106).

### **I.6.C.1.5. Situación funcional.**

No es un factor que se haya relacionado con el cambio en sí, sino con el avance de la enfermedad, marcada por una caída funcional que aumenta la frecuencia de síntomas y la vulnerabilidad de los pacientes a los fármacos, como se ha visto en el apartado anterior.

Por esta razón en muchos estudios con un estado general o una situación funcional deteriorada no se realizan cambios de opiáceos.

### **I.6.C.1.6. Historia de abuso de drogas.**

Esta situación se considera un predictor de la dificultad de controlar el dolor y del abuso de fármacos, de forma que algunos autores incluyen el “screening” de alcoholismo en el protocolo de cambio de opiáceo, utilizando instrumentos como el CAGE para su detección (107). Aunque no se ha podido relacionar el antecedente de adicción con la necesidad de rotar (105).

## **I.6.C.2. LA COMORBILIDAD.**

### **I.6.C.2.1. Insuficiencia Renal (IR).**

Históricamente se ha relacionado la insuficiencia renal y la acumulación de metabolitos opiáceos que se eliminan por esta vía, como los que se producen en la metabolización de la morfina, con situaciones de neurotoxicidad.

Actualmente, en caso de IR forma parte de la práctica clínica habitual evitar opiáceos con metabolitos de eliminación renal como la morfina, utilizando los que no los tienen como el fentanilo o la buprenorfina(41)(43)(42).

Sin embargo muchos de los estudios de cambio de opiáceo han sido realizados antes de que se llegara a este consenso.

Aun así, los estudios no ofrecen resultados claros. Kloke et al en 2000(105), en un trabajo de rotación desde varios opiáceos, señalaron que en los pacientes con morfina e insuficiencia renal y que presentaban neurotoxicidad, el cambio por otro opiáceo era un factor de mejoría. Sin embargo, esto no ha sido demostrado en otros estudios, como el de Lee et al del 2001(108), en el que se comparaban los resultados de la rotación desde morfina a hidromorfona con la presencia o no de IR.

### **I.6.C.2.2. Insuficiencia Hepática (IH).**

A pesar de que esta situación en teoría afecta la farmacocinética opiácea y la frecuencia de rotación, no hay evidencia de esta relación en la práctica clínica (105)

## **I.6.C.3. EL DOLOR.**

### **I.6.C.3.1. Presencia o ausencia de dolor**

Cuando se compara a los pacientes rotados por dolor o efectos secundarios, los primeros precisan dosis más altas de opiáceos (hasta 3 veces mayor) (105).

También se ha relacionado el dolor con la Dose Ratio (DR), siendo menor en los pacientes cambiados por dolor (106) (109).

### **I.6.C.3.2. Dolor de difícil control.**

Hay dolores que por sus características son de más difícil control, como el neuropático o el irruptivo. Los pacientes con síndromes dolorosos de más difícil

control precisan con más frecuencia dosis más altas de opiáceos, lo que provoca un mayor riesgo de toxicidad, aunque esto no se ha relacionado con precisar con más frecuencia de un cambio de opiáceo (110).

▪ **El dolor neuropático.**

La presencia de dolor neuropático se ha relacionado con la necesidad de rotar, lo que no ha sido confirmado en trabajos como el de Kloke et al en el 2000(105). Además se relacionó su fisiopatología con la activación del receptor NMDA, por lo que se especuló durante un tiempo que era sensible a fármacos que bloquean este receptor, como la metadona, lo que tampoco ha sido confirmado (111).

▪ **El dolor irruptivo.**

Es también un dolor de difícil control, pero al ser un concepto relativamente moderno ha sido incluido en pocos estudios(112).

#### **I.6.C.4. LA NEUROTOXICIDAD.**

La neurotoxicidad se ha relacionado con cambiar de opiáceo que no como un factor que pueda modificar la rotación en sí.

En el contexto de un paciente con un cáncer terminal que está en tratamiento con opiáceos el principal problema cuando presenta síntomas de neurotoxicidad es identificar su causa. Se puede relacionar con una situación clínica como un proceso infeccioso mediante la historia clínica, o con una alteración metabólica como un hipercalcemia mediante una analítica. Los fármacos que se han relacionado con esta situación además de los opiáceos incluyen los antidepresivos (especialmente tricíclicos) y las benzodiazepinas; siendo su diagnóstico establecido tras excluirse otras causas y tras valorar el efecto de su retirada.

##### **I.6.C.4.1. Detección precoz de síntomas**

La detección sistemática, como parte de la actividad de una unidad de cuidados paliativos, de síntomas de neurotoxicidad como el delirio con la realización del Mini Mental test, aumenta la detección de delirio, la frecuencia de rotación y disminuye el delirio agitado (113)(71).

##### **I.6.C.4.2. Presentación de los síntomas de neurotoxicidad.**

No hay características que permitan relacionar la neurotoxicidad con el uso de un opiáceo. Lo publicado al respecto es escaso y casi anecdótico. Así, se ha considerado como la situación más específica tener mioclonias, pero en un estudio retrospectivo con solo 9 casos que se resolvieron con el cambio (114).

### **I.6.C.5. EL MOTIVO DE LA ROTACIÓN.**

Algunos autores han encontrado una relación ente el motivo de la rotación y la Dose Ratio (DR), específicamente cuando el cambio es por dolor, precisándose en estos casos una dosis mayor del segundo opiáceo y por tanto una DR menor (tabla 28) (106) (109).

### **I.6.C.6. DEPENDIENTES DE LA TERAPÉUTICA OPIÁCEA.**

#### **I.6.C.6.1. Utilización de un opiáceo específico**

No se ha demostrado que ningún opiáceo sea superior a otro. Tampoco diferentes indicaciones o contraindicaciones para un opiáceo específico, con la excepción de la insuficiencia renal. Ni con que la utilización de uno determinado este en relación entre la necesidad de rotar(105).

De forma concreta, se ha postulado un efecto de la metadona sobre el dolor neuropático. Los resultados al respecto parecen controvertidos. Este efecto ha sido estudiado de forma específica por Gagnon et al en 1999 (111), no se encontró relación entre su uso y una mejoría del dolor neuropático o que afecte a la DR. En la actualidad no se considera al dolor neuropático una indicación para el uso de metadona.

#### **I.6.C.6.2. Duración previa del tratamiento opiáceo.**

Tras la comparación de los estudios de equivalencia entre opiáceos, de equianalgésia con exposición aguda, con los de DR de exposición crónica, se ha visto que la DR es diferente entre ambos.

Dentro de las situaciones de exposición crónica no se ha encontrado relaciones entre el tiempo de exposición y la DR.

#### **I.6.C.6.3. La modificación de la dosis opiáceo.**

Quigley en una revisión en Cochrane en el 2004, señala que no está claro si la mejoría del resultado después del cambio de opiáceo es un efecto exclusivo del fármaco, o por una mejor tolerancia como resultado de la disminución de la dosis opiáceo (98)

#### **I.6.C.6.4. La dosis del opiáceo desde la que se rota.**

En varios estudios se ha encontrado una relación entre la dosis previa de algunos opiáceos y la DR a utilizar (tabla 4) (106)(115)(116)(117)(109) (118) (119)(120) (45) .

En los cambios a metadona se recomienda seleccionar la Dose Ratio para el cambio en función de la dosis del opiáceo previo.

#### **I.6.C.6.5. Motivo de la rotación.**

Dos estudios han relacionado el motivo de la rotación, dolor o efectos secundarios, con la DR a utilizar, resultando menor en los pacientes rotados por dolor (tabla 4) (109)(106).

#### **I.6.C.6.6. Dirección de la rotación.**

Se ha relacionado la dirección de la rotación con la DR, de forma no es lo mismo ni se usa la misma DR para pasar de Morfina a Hidromorfona que de Hidromorfona a Morfina. Esto ha sido publicado en un solo estudio, por lo que se considera que la evidencia es insuficiente para afirmar o rechazar la relación (122) .

Tabla 28. Factores de tratamiento opiáceo previo que se han relacionado con la Dose Ratio.
<b>Dosis del opiáceo previo.</b> Hay una relación significativa, e inversamente proporcional, entre la dosis del opiáceo previo y la DR(109)(106)(115)(116)(117) (118) (119)(120) (121).. ✓ A mayor dosis del opiáceo previo se precisa menos dosis del segundo, la DR entre ambos es mayor. ✓ A menor dosis previa se precisa mayor dosis del segundo, la DR es menor.
<b>Motivo de la rotación.</b> Hay una relación significativa entre el motivo de la rotación y la DR. De forma que los pacientes rotados por dolor precisan una DR menor, es decir, mayores dosis del segundo opiáceo (106) (109)
<b>La dirección de la rotación.</b> La evidencia es insuficiente para afirmar o rechazar la relación .(122).

#### **I.6.C.7. TERAPÉUTICA NO OPIÁCEA**

Un problema frecuente es que muchos trabajos sobre cambio de opiáceo omiten fármacos no opiáceos implicados en la rotación, lo cual puede tener relevancia a la hora de evaluar el efecto del opiáceo sobre el dolor o los efectos secundarios, pero también por las posibles interacciones farmacológicas que pudieran producirse.

##### **I.6.C.7.1. Fármacos analgésicos y coanalgésicos.**

En dolores severos y complejos es frecuente que un paciente reciba además de opiáceos otros fármacos analgésicos o coanalgésicos que pueden modificar la rotación o la Dose Ratio entre ambos.

Kloke et al en el 2000(105), encontraron que la frecuencia de rotar no se relaciona con el uso de coanalgésicos o adyuvantes, excepto con los corticoides.

#### **I.6.C.7.2. Fármacos sin efecto analgésico.**

Hay fármacos sin efecto analgésico presentes en la rotación que pueden interactuar con el metabolismo del opiáceo o a nivel del receptor, siendo un problema frecuente que este factor no se tiene en cuenta en los trabajos.

#### **I.6.C.7.3. Hidratación.**

Se ha señalado que la hidratación reduce la prevalencia de delirio agitado. Esta afirmación procede de un trabajo realizado por Bruera en 1995 (71), siendo asumido como parte de la práctica clínica junto con la rotación cuando se dan situaciones de neurotoxicidad, pero sin nuevas publicaciones desde esa fecha que lo confirmen.

#### **I.6.C.7.4. Multifactorial**

Con frecuencia estas causas se superponen.

### **I.6.D. FRECUENCIA DEL CAMBIO DE OPIACEO**

Como se verá en el próximo capítulo, tras la revisión sistemática de la literatura de cambio de opiáceo se puede concluir:

- Han sido tratados con una rotación de opiáceo más de 3700 pacientes desde 1995.
- La frecuencia con que los pacientes en tratamiento con opiáceos precisan un cambio del mismo es de un 30% (entre un 21 -42 %).
- Los estudios no han encontrado factores relacionados con la necesidad de rotar.

### **I.6.E. EFICACIA DEL CAMBIO DE OPIÁCEO.**

Todos los trabajos de cambio de opiáceo señalan que es una maniobra eficaz. La única excepción del de Moryl et al en el 2002(123), en rotación de opiáceo (RO) desde metadona, pero estos resultados no han sido reproducidos en otros estudios con el mismo tipo de cambio(37).

La RO tiene una eficacia global de entre un 70 y un 80%. En dolor del 78% con un rango entre el 54 y 94% y en el control de los efectos secundarios del primer opiáceo del 77% con un rango entre el 56% y el 94%. También hay un consenso general sobre su seguridad, aunque debe de ser realizada con precaución pues no está exenta de riesgos, algunos potencialmente mortales

El dolor mejoró tanto en número de pacientes con el dolor controlado como en la intensidad del mismo, generalmente en un tiempo corto, de 3 días. Este periodo de

3 días se mantuvo al comparar las rotaciones de 3 días con las rápidas. La mejoría es independiente del tipo de dolor (basal vs irruptivo o neuropático vs no neuropático) (121)(123) (37) (125)(126)(102)) (112) (127).

Casi todos los artículos coinciden en que la RO es efectiva para el control de los efectos secundarios del primer opiáceo, tanto en los de neurotoxicidad como en los digestivos.

### **I.6.F. INDICACIONES DEL CAMBIO DE OPIÁCEO.**

El principal motivo para cambiar de opiáceo es cuando no se consigue el adecuado control del dolor, se presentan efectos secundarios intolerables o la combinación de ambas. Otra razón para rotar es favorecer la administración y el cumplimiento terapéutico, como por ejemplo en casos de disfagia o alteración cognitiva que, utilizando la vía transdérmica. Otros motivos son infrecuentes.

En la tabla 29 se pueden ver los motivos para el cambio de opiáceo en distintos trabajos (99) (128).

Tabla 29. Motivos del cambio de opiáceo.
<b>1. Dolor con respuesta insuficiente o que no responde a un opiáceo.</b>
<b>2. Efectos secundarios</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Neuropsiquiátricos, en forma de síndrome de neurotoxicidad inducida por opiáceos: somnolencia o sedación, mioclonias, delirio, alucinaciones, alodinia o hiperalgesia.</li><li>• Gastrointestinales: náuseas, vómitos, estreñimiento, o síndrome de disfunción intestinal inducido por opiáceos.</li><li>• Cardiovasculares: hipotensión ortoestática debida a la liberación de histamina.</li></ul>
<b>3. Cambios en el estado del paciente.</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Insuficiencia renal.</li><li>• Dificultades para la administración del fármaco: incapacidad para mantener la vía oral, mal estado de la perfusión periférica, mala absorción de medicación transdérmica, reacciones tóxicas locales en la vía rectal o subcutánea.</li><li>• Requerimientos de altas dosis de opiáceo que no son complejas de administrar por vía oral, rectal o transdérmica.</li><li>• Disponibilidad en las farmacias locales o en el país.</li><li>• Coste.</li><li>• Preferencia del paciente</li><li>• Opiofobia. Miedo a uno o más opiáceos. Por ejemplo la morfina puede ser asociada a muerte o adicción.</li></ul>

## **I.6.G. DOLOR NO QUE NO RESPONDE A UN OPIÁCEO (DNR)**

### **I.6.G.1. CONCEPTO.**

Definir qué dolor “es resistente” o no controlable con un opiáceo no es una tarea fácil, al ser un concepto clínico mal definido, que hace referencia al fenómeno que aparece en la práctica clínica de dolores que no responden a sucesivos incrementos del opiáceo.

En cuanto a la respuesta del dolor a los opiáceos ha habido distintos posicionamientos a lo largo de los años. Con autores que defendían que todos los dolores responden a los opiáceos, como Lawlor P, Bruera E o, que no contemplaban la existencia de un dolor no controlable por un opiáceo, recomendando incrementar la dosis hasta el control del dolor o hasta que aparecieran efectos adversos al mismo (117)(122). Otros tenían una visión dicotómica sobre la respuesta al dolor, con dolores que respondían y otros que no. Hoy se piensa que es un continuum entre dos extremos: dolores que responden muy bien y otros que responden muy mal. Así, la mayoría de los autores incluyendo los anteriores, coinciden en que hay dolores en los que ya sea por las características del dolor o por la respuesta del paciente al fármaco, no se espera respuesta, o habría que incrementar las dosis analgésica a unos niveles que puede producir una toxicidad que debería ser evitada, recomendando el cambio de opiáceo (129)(63)(130)

### **I.6.G.2. MECANISMO DE PRODUCCIÓN**

Ha sido abordado en los fundamentos para el cambio de opiáceo.

### **I.6.G.3. DIAGNÓSTICO**

Se define como un dolor que no se ha controlado tras varios incrementos de dosis, sin existir un consenso sobre la dosis o el número de incrementos; lo que hace que en distintos trabajos se utilicen distintos criterios como se puede ver en la tabla 30.

Tabla 30. Definiciones de dolor que no responde a un opiáceo

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Dolor que no responde a opiáceos sin otros matices</b> (110).</li><li>• <b>En base a la intensidad.</b><ul style="list-style-type: none"><li>✓ Hayasi et al (131). Dolor moderado o severo, entendiendo como tal: quejas de dolor <math>\geq 3</math> v/d; con una intensidad <math>\geq 3</math> en escala de 0 a 10 o en escala categórica como moderado o severo; rescates <math>\geq 3</math> v/d; presente en 2 de los 3 días previos.</li><li>✓ Oldenmerger et al (132), Wirz et al (133) y Mercadante et al (134). Lo definen como dolor moderado-severo, entendiendo como tal: un nivel <math>&gt; 4</math> en una escala analógica de 0 a 10.</li><li>✓ Moryl et al(135), Leppert et al (136)y Santiago-Palma (137) et al. Como dolor severo entendido como: <math>&gt; 5</math> escala 0-10.</li></ul></li><li>• <b>La tasa de incremento.</b> Mercadante et al (138), (139), (140). Lo define como: incrementos del 100 %, es decir doblar la dosis, en una semana.</li><li>• <b>La intensidad y la tasa de incremento.</b><ul style="list-style-type: none"><li>✓ Scholes et al (141). Dolor severo tras 2 incrementos de dosis.</li><li>✓ Benítez et al (142). En un trabajo de rotación de morfina a metadona, como: presencia de un dolor severo tras incrementos del 300 % en 15 días.</li></ul></li><li>• <b>Intensidad y dosis de opiáceo.</b> Benítez et al (143), en un trabajo de rotación de fentanilo a metadona, como: dolor severo tras alcanzar una dosis del fentanilo <math>\geq 300 \mu\text{g/h}</math>.</li><li>• <b>Intensidad, tasa de incremento y la dosis del opiáceo.</b></li></ul>
---

- ✓ Bruera et al (144). Dolor no controlado: con intensidad de moderado o severo la mayoría del día y/o > 2 dosis extra diarias; dosis total equivalente en Mo parenteral > 500 mg día; necesidad de frecuentes incrementos de dosis, al menos cada 3 días.
- ✓ Benítez et al(143). En el trabajo mencionado de paso de fentanilo a metadona, como: presencia de un dolor severo, tras tres o más escaladas de dosis en 10 días, alcanzando una dosis  $\geq$  a 125  $\mu$ g/h.

#### **I.6.G.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.**

En general en todos estos pacientes es necesario ir incrementando la dosis del opiáceo, ante la tolerancia al fármaco y el avance de la enfermedad, no siendo posible diferenciar ambas situaciones, ni tiene relevancia clínica hacerlo.

Otros motivos que producen una rápida escalada de dosis están recogidos en la tabla 31. (63)

Tabla 31. Motivos de un rápido incremento de dosis de opiáceos no relacionados con situaciones de no respuesta al mismo.

- **El tipo de dolor.** Hay evidencia de que el dolor neuropático y el dolor irruptivo son predictores independientes de mal control del dolor. Su tratamiento no debe de basarse solo en el incremento de los opiáceos, sino en desarrollo de una estrategia terapéutica adecuada para su control, que incluye en primer caso el uso de coanalgésicos y en el segundo de opiáceo de liberación rápida para yugular episodio irruptivo.((63)
- **El delirium.** Frecuentemente pasa desapercibido y se confunde con quejas de dolor. Por esto es útil monitorizar la situación cognitiva del paciente con la realización de test como el Mini- Exámen- Cognoscitivo (MEC) o específicos de delirio como el Confusion Assessment Method (CAM)(63)..
- **Estrés psicológico, emocional o psicopatología.** Producido por la enfermedad, por psicopatología (ansiedad, somatización), o por otros factores (sociales, familiares, económicos, espirituales, etc.) y que pueden llevar a la interpretación errónea del dolor. De esta forma el estrés psicológico se ha descrito como un factor de riesgo independiente para el mal control del dolor (21) (145)(146).

#### **I.6.G.5. TRATAMIENTO.**

La tolerancia al opiáceo se trata con el cambio de opiáceo. En algunas ocasiones se puede asociar un fármaco con acción anti- NMDA como la ketamina, pero es una maniobra muy infrecuente como opción terapéutica (21) (145)(146).

### **I.6.H. OPIÁCEO DE ELECCIÓN PARA EL CAMBIO.**

No hay diferencias entre los opiáceos en cuanto a su perfil de efectos, difiriendo entre los opiáceos en el mismo paciente (147). Por lo que no hay indicaciones o contraindicación específicas para la utilización de un opiáceo determinado(105).

De la misma forma no hay un opiáceo de elección al que cambiar, aunque sí hay recomendaciones al respecto.

La excepción son las situaciones de insuficiencia renal (41)(43)(42).

En relación a sus propiedades farmacocinéticas, se puede considerar dos grupos. Uno, con características similares, incluye: morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanilo parenteral y las presentaciones transdérmicas de fentanilo (FTD) y buprenorfina (BTD). El otro lo constituye la metadona, por sus dificultades de utilización, llegando algunos autores a recomendar que su utilización quede reservada a expertos, aunque se ha demostrado su seguridad, bajo determinadas condiciones incluso a nivel ambulatorio (118) (136)(134)(148).

Aún así, es posible hacer unas recomendaciones a la hora de decidir el opiáceo al que cambiar (101) (147):

- Considerar como rotaciones de primera línea las que no incluyen a la metadona. Reservando esta para una segunda línea de cambio.
- La presencia de comorbilidad, por ej. por la presencia de una insuficiencia renal que haga elegir uno que no se elimine por esta vía, como la buprenorfina o fentanilo.
- Relacionados con la vía de administración, por ej. en pacientes que tienen dificultades para la deglución usar formulaciones transdérmicas.
- Factores dependientes del paciente, incluyendo sus experiencias y actitud. Así puede tener resistencia a usar metadona, por su identificación como droga de abuso o que requieren un una monitorización del proceso a la cual el paciente puede no estar dispuesto.
- Factores dependientes del profesional. Como la experiencia del profesional o del equipo en el tipo o modalidad de rotación.
- Factores relacionados con la disponibilidad del fármaco y legislación respecto a su uso en el país.
- Los recursos económicos. No se puede despreciar el impacto económico a nivel individual o colectivo de determinadas presentaciones que pudieran ser más costosas como las transdérmicas o los fentanilos transmucosos.

## **I.6.I. MODALIDADES DE CAMBIO DE OPIÁCEO**

A lo largo de los años se han publicado distintas formas de realizar el cambio de un opiáceo por otro, dependiendo de sí el cambio es o no a metadona.

### **I.6.I.1. CAMBIO A OPIÁCEO DISTINTO A METADONA.**

En los cambios de opiáceo que no son a metadona se realiza un cambio directo de opiáceo por otro.

### **I.6.I.2. CAMBIO A METADONA.**

En los cambios a metadona se han descrito varios métodos de rotación. Entre sus modalidades se encuentra el cambio cruzado entre ambos opiáceos y el cambio directo (en inglés “stop and go”) de uno por otro (tabla 32). Ninguna de ellas ha demostrado ser superior a otra (149).

Tabla 32. Métodos de cambio de opiáceo a metadona.	
Cambio Cruzado de 3 días (3D)	Día 1. El 30% del opiáceo inicial es reemplazado por la dosis equianalgésica de metadona administrada cada 8h. Día 2 y 3. Dosis del opiáceo inicial es disminuida en un 30% y la de metadona incrementada un 30% cada día.
Cambio Ad libitum	Cambio directo (se interrumpe el primero y se administra el segundo), administrado según las necesidades del paciente. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EL Opiáceo inicial es interrumpido.</li> <li>▪ La metadona es administrada: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis de 1/10 de la dosis del opiáceo inicial en DDEMO, hasta un máximo de 30 mg.</li> <li>• Frecuencia de administración es según la que precise el paciente pero separadas al menos 3 horas.</li> <li>• El día 6 se calcula los requerimientos de Me en los dos días previos y es convertido en un régimen regular a administrar cada 12 h.</li> </ul> </li> </ul>
Cambio Rápido (CR)	Cambio directo, administrado a intervalos fijos. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El opiáceo inicial es interrumpido.</li> <li>▪ La metadona: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis diaria calculada mediante DR. evidencia.</li> <li>• Administrada cada 8 horas.</li> </ul> </li> </ul> Titulación de la dosis hasta conseguir la eficacia analgesia.
DDEMO = Dosis Diaria Equivalente de Morfina. Me = Metadona. DR= Dose Ratio.	

### **I.6.I.3. CLASIFICACIÓN**

#### **I.6.I.3.1. Cambio Cruzado.**

Cuando se comenzó el cambio de opiáceo a metadona, después de una serie de experiencias con efectos secundarios graves e incluso muertes, tras el cambio directo utilizando una DR de tablas equianalgésica, se cambiaron los opiáceos con una progresiva disminución del primero y un progresivo incremento del segundo hasta su sustitución completa. Al principio se realizaba en un periodo de hasta una semana, hasta que se comprobó que era seguro realizarlo en tres días, siendo este el intervalo temporal utilizado con más frecuencia.

Las rotaciones publicadas en los últimos 10-15 años no incluyen cambios cruzados; con la excepción de un ensayo clínico publicado en el 2011, comparando el cambio cruzado de 3 días con el cambio directo (121).

#### **I.6.I.3.2. Cambio Ad libitum.**

Es un cambio directo, administrándose la metadona según necesidades. Este modelo ha sido publicado por primera vez por Morley et al en 1993(150) y modificado por el mismo en 1997(151).

#### **I.6.I.3.3. Cambio Rápido.**

Cambio directo, administrándose la metadona a intervalos fijos. Es el más frecuentemente utilizado. A pesar de esto no parece conferir ninguna ventaja sobre los otros en términos de efectividad en el control del dolor ni en el tiempo hasta conseguirlo y puede producir más efectos secundarios que el cruzado (149).

#### **I.6.I.3.4. Otros:**

- **Titulación Ambulatoria.**

El único estudio con esta modalidad de cambio describe una frecuencia de efectos secundarios y un retraso inaceptable en alcanzar la analgesia(116).

- **El modelo alemán.**

Presenta un protocolo para el cambio a levometadona, con un único trabajo publicado al respecto (120).

### **I.6.I.4. EFICACIA Y SEGURIDAD**

Entre sus características diferenciadoras se puede señalar(121)(149):

- **Eficacia.** Los estudios de Cambio Rápido comparados con los de Cambio Cruzado en 3 días y Ad Libitum son eficaces en un 77.7 % y un 93% respectivamente.

- **Efecto sobre la analgesia.** No hay grandes diferencias en eficacia. El tiempo hasta conseguir la analgesia es similar entre los estudios de Cambio Rápido y Cambio Cruzado en 3 días.
- **Efecto sobre los efectos secundarios del primer opiáceo.** No hay estudios sobre sí hay diferencias, según la modalidad de cambio, en la resolución de los efectos secundarios. Es probable que esto sea un punto clave. Cuando se realiza un cambio de un opiáceo por efectos secundarios es relevante retirar el fármaco que se ha mostrado ineficaz o perjudicial en el menor tiempo posible.
- **Efectos secundarios del segundo opiáceo.** Los estudios de Cambio Rápido mostraron efectos secundarios más severos y más retiradas, comparados con los de Cambio Cruzado en 3 días.

## **I.6.J. DOSIS Y FACTOR DE CONVERSIÓN PARA EL CAMBIO DE OPIÁCEO.**

### **I.6.J.1. INTRODUCCIÓN.**

Uno de los aspectos más debatidos en la literatura del cambio de opiáceo es cual es la equivalencia que debe de utilizarse en el cambio de un opiáceo a otro. Los estudios iniciales a este respecto, denominados estudios de “equianalgésia” fueron realizados en condiciones teóricas en voluntarios sanos, proporcionando unos factores de conversión que no se correspondían con los reales, cuando el paciente llevaba tiempo de exposición opiácea. Esto condicionaba que si se utilizaban las equivalencias teóricas se producía una infraestimación de la potencia de los fármacos y se elegían dosis superiores a las necesarias. Lo cual condicionó, especialmente en el caso de la metadona, intoxicaciones graves e incluso muertes. Esto se intentó corregir utilizando los factores equianalgésicos con una disminución del 25-50-75% de lo calculado. Pero la auténtica solución ha sido los estudios de “equivalencia o de Dose Ratio”, realizados en condiciones reales, con exposición crónica a opiáceos (152)(153)(154)(155)(156)(157) (158).

En la actualidad se utiliza el término de “equianalgésia” para los factores o tablas que proceden de estudios teóricos y el de “equivalente” o de “Dose Ratio” para los que proceden de estudios reales.

La otra parte del problema es que los estudios de dosis equivalentes proporcionan un factor de conversión con un rango muy amplio, por lo que dicho factor es sobre todo un punto de partida, siendo preciso titular la dosis de forma individual en cada paciente. Este periodo es más corto cuanto más aproximada sean sus equivalencias.

### **I.6.J.2. CONCEPTOS**

En la literatura es frecuente que se utilicen los mismos conceptos con un sentido que no siempre es el mismo, por lo que es conveniente clarificarlos.

- **Efecto de un fármaco.**

Es la acción que produce. Puede ser beneficiosa o perjudicial.

- **La potencia o “fuerza del fármaco”**

Es la relación entre dosis de un fármaco y el efecto que produce. Un fármaco es potente cuando necesita poca dosis para producir un efecto.

- **Estudios de equianalgésia**

Estudios que buscan identificar la dosis o el factor de conversión que hace que dos fármacos produzcan el mismo efecto. Generalmente hace referencia al efecto analgésico. Son realizados en condiciones ideales, pacientes sin exposición previa o con exposición limitada a los fármacos.

- **Estudios de equivalencia**

Estudios que buscan identificar la dosis o el factor de conversión que hace que los dos fármacos produzcan el mismo efecto. Hace referencia al efecto clínico analgésico y tóxico. Son realizados en condiciones reales, pacientes con una exposición previa al opiáceo, son por tanto los estudios de rotación de opiáceo.

- **Dosis equivalente o equianalgésica.**

Es la dosis necesaria para producir el efecto considerado.

- **Potencia Relativa, Tasa de Equivalencia o Dose Ratio.**

Es el factor de conversión entre dos opiáceos. Es una medida del número de veces que a igual dosis tiene más efecto un fármaco que otro y también representa el factor de conversión entre ambos fármacos. El efecto puede ser analgésico o no, pero generalmente se refiere a la analgesia. Se calcula dividiendo la dosis para el mismo efecto, del fármaco de referencia (en muchos casos morfina), con que se desea comparar. Es inversamente proporcional a la dosis equivalente, a menor dosis más potencia y viceversa.

Cuando hablamos de potencia relativa se expresa como un número. Cuando se dice que la metadona es 5 veces más potente que la morfina, significa: (\*) dada una dosis de metadona, se necesita 5 veces esa dosis en morfina para producir el mismo efecto, y al revés (\*) dada una dosis de morfina, se necesita 1/5 de esa dosis en forma de metadona para tener el mismo efecto.

Cuando se habla de Tasa de Equivalencia o Dose Ratio se expresa como el número de veces que es necesario administrar la dosis del primero con respecto al segundo que produce el mismo efecto. Generalmente se refleja en relación a la unidad del segundo. En el ejemplo anterior de la morfina y la metadona, se diría que la Dose Ratio entre morfina y metadona es 5 : 1. Se precisan 5 veces la misma dosis de morfina para producir el efecto de una unidad de dosis de metadona.

### ▪ **Estudios farmacológicos de eficacia o de efectividad**

La eficacia de un fármaco se establece en condiciones teóricas, teniendo en cuenta su efecto analgésico; siendo estudios de exposición aguda y realizándose en pacientes sanos o con pocas dosis de opiáceos; y utilizándose un estándar con el que comparar, generalmente determinan la equianalgésia con respecto a ese estándar. Los estudios de efectividad, es decir en condiciones reales, tienen en cuenta tanto el efecto analgésico como los efectos secundarios, realizándose en situaciones de exposición crónica, con pacientes en situaciones avanzadas de la enfermedad y con dosis altas de opiáceos, determinan la relación real o no equianalgé

## **I.6.K. ESTUDIOS DE EQUIANALGESIA**

### **I.6.K.1. CONCEPTO**

La Dosis Equianalgésica es la dosis que produce el mismo efecto analgésico que otra. De forma histórica se ha utilizado como dosis estándar 10 mg de morfina parenteral y a partir de ella se han calculado de forma empírica las potencias relativas equianalgésica de otros fármaco(152)(153)(154)(155)(156)(157).

### **I.6.K.2. ESTUDIOS**

La mayoría de los estudios se realizaron entre los años 1950 y 1960. Se utilizaban técnicas de doble ciego, asignación aleatoria del tratamiento y un diseño cruzado parcial donde cada paciente recibía una o más dosis de estudio. Se realizaron en pacientes que tenían dolor postoperatorio agudo o crónico oncológico pero con dosis basales de fármacos bajas, buscando una población que fuera significativamente poco tolerante al analgésico. Generalmente se utilizaba también un grupo control(155).

### **I.6.K.3. EQUIVALENCIAS**

La primera tabla de dosis equianalgésica de opiáceos se publicó hace más de 40 años y aunque se han publicado numerosas versiones ha sufrido pocas modificaciones (tabla 32) (155).

Los estudios de equianalgésia han sido la base del conocimiento de la farmacología de los opiáceos(155).

### **I.6.K.4. LIMITACIONES**

Las limitaciones de los estudios y tablas de equianalgésia han ido siendo expuestos. Incluyen(149):

- El diseño de los estudios son con dosis únicas con un rango limitado de dosis y una vía de administración específica, lo que no permite hacer generalizaciones a la dosificación crónica o cuando se utilizan vías alternativas para la administración.
- Los estudios han sido realizados en pacientes no tolerantes a opiáceos.

- La población de estudio no incluía pacientes con comorbilidad, disfunción orgánica o que utilizaron otra medicación de forma concomitante.
- La mayoría de los estudios se realizaron antes de que se conociera el significado de los polimorfismos de los receptores, lo cual ha implicado reconocer que hay importantes diferencia inter-individuos a la respuesta a los opioides.

### I.6.K.5. UTILIZACIÓN

Para evitar problemas en el paso de un opiáceo a otro, usando las tablas de equianalgésia, algunos autores desarrollaron guías que modifican las dosis a utilizar, en general con una disminución de las mismas.

Así, por ejemplo Indelicato R y Portenoy R (2002)(158), recomiendan que al cambiar de opiáceo se disminuya la dosis calculada en un 25 a 50%, excepto en el cambio a FTD y a metadona. En el caso de que sea a FTD se recomienda que no se realice reducción, pues las tablas de conversión ya incluyen un factor de seguridad. En cambio a metadona, la recomendación es realizar una reducción mayor de la señalada, entre el 75 y 90% y como los datos sobre este fármaco muestran que la potencia de la metadona depende de la dosis del fármaco previo, recomiendan que cuando se parten de dosis altas de morfina ( $\geq 500$  mg/día) se realice una reducción mayor que cuando se parten de dosis más bajas. Por otro lado Gammaitoni y cols. (2003) (153), proponen que cuando la rotación sea por efectos secundarios o por problemas con la ruta de administración, reducir la dosis aproximadamente en un 33% y que cuando sea por no control del dolor se use un régimen más agresivo, administrando el total de la dosis calculada o incluso incrementar el nuevo opiáceo en un 25 - 50%.

Tabla 33. Valores incluidos en la tabla equianalgésica original (1966). Exposición aguda. Comparación con Morfina Parenteral 10 mg.

Opiáceo	Vía	Dosis Equivalente	Potencia Relativa respecto a 10 mg Mo P	DRE MoP : 1 X
			Dosis Mo=10mg/ Dosis X mg	PR : 1
Morfina (Mo)	P=IM/IV/SC	10mg	1	1
	Oral	60 mg 20- 30 mg <sup>1</sup>	1/2-1/3	1/2-1/3: 1
Oxicodona	P=IM/IV/SC			
	Oral	20-30 mg	1/2-1/3	1/2-1/3: 1
Metadona Aguda	P=IM/IV/SC	10 mg	1	1:1
	Oral	20 mg	1/2	1/2:1
Hidromorfona (HM)	P=IM/IV/SC	1,5 mg	6.6	6.6: 1
	Oral	7,5 mg	0.75	0.75: 1
Oximorfona	P=IM/IV/SC	1mg	0.1	0.1:1
	Rectal	10 mg	1	1:1
	Oral	15mg	0.66	0.66:1
Fentanilo	P= IV/SC	0.5-1 mg	20-10	10-20:1

P: parenteral. IM: Intramuscular. IV: Intravenosa. SC: Subcutánea. VO: Vía Oral. R: Rectal.

Los estudios originales fueron realizados con dosis IM y los resultados fueron extrapolados a IV o SC.  
<sup>1</sup> En los estudios siguientes la Morfina VO fue cambiada a 30-20, reconociendo que las dosis aisladas no eran aplicables a exposiciones tratamientos crónicos.

## **I.6.L. ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA O DOSE RATIO**

### **I.6.L.1. CONCEPTO**

La Dose Ratio señala la equivalencia de dosis entre un opiáceo y otro. Es la relación entre la dosis de un opiáceo y otro, cuando se estima la potencia relativa a partir de dosis equivalentes valorando la analgesia y los efectos secundarios. Es una medida de efectividad.

En la práctica clínica del cambio de opiáceo es la relación utilizada a la hora de realizar los cambios.

### **I.6.L.2. ESTUDIOS**

Son resultado de estudios de rotación de opiáceo, en los que hay una exposición mantenida al primer opiáceo, generalmente a altas dosis. Estas son las condiciones habituales de la rotación de opiáceo en los pacientes con cáncer.

### **I.6.L.3. EQUIVALENCIAS**

La estimación de la potencia relativa entre dos opiáceos o DR es la base de la rotación de opiáceos, pues como es lógico su conocimiento es la única forma de hacer el cambio de un opiáceo por otro de forma segura y efectiva. Además permite comparar el efecto de distintos opiáceos y su toxicidad. Las equivalencias o DR entre opiáceos se pueden ver en la tabla 33 A y B.

## **I.6.M. UTILIZACIÓN**

El disponer de estas tablas de DR ha sustituido a las de equianalgésia. Aún así se debe tener en cuenta que son factores con un amplio rango de variabilidad, por lo que deben de ser utilizadas con precaución.

Tabla 33 A. DR recomendadas para la RO.		
Desde	A	DR
Morfina oral	Morfina P Parenteral IV-SC-IM	
Morfina oral	Oxicodona Oral	1.5:1 <sup>1</sup>
Morfina oral	Hidromorfona Oral	5:1 <sup>1</sup>
Morfina oral	BTD	75:1 <sup>1</sup>
Morfina oral	FTD	100:1 <sup>1</sup>
		150:1 <sup>2</sup>
Oxicodona Oral	Hidromorfona Oral	4:1
FTD	Metadona Oral	1:17 <sup>3</sup>
		1:20 <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Mercadante y Caraceni 2011. <sup>2</sup>Recomendación del fabricante para evitar o reducir el riesgo de sobredosificación. <sup>3</sup> Benítez 2004. <sup>4</sup> Mercadante 2005.  
 BTD: Buprenofina transdérmica. FTD: Fentanilo transdérmico.

Tabla 33B. Resultado en Dose Ratio de los cambios de morfina a metadona en distintos estudios, con distintas dosis de morfina inicial.					
Mo Oral (mg /día)	A	B	C	D	E
< 90	10:1	4:1	+ Dolor= 3:1		4:1
90- ≤300		5:1	+ NTX= 5.6 :1	4:1	5:1
300- ≤600		10:1	+ Dolor: 5:1 + NTX: 9:1	7.5:1	8:1
600- ≤1000				12:1	
> 1000		> 10:1			14:1
A. Lawlor et al 1998 (117).		Dos tramos: ≤ y > de 1000.			
B. Ripamonti et al 1998. (159)		Tres tramos: ≤90; >90 - ≤ 300; >300.			
C: Benítez et al 2009. (109)		Dos tramos: ≤ y > de 300. En conjunción con el motivo de la RO (Dolor vs NTX)			
D: Moknes et al 2011. (121).		Cuatro tramos: <90; ≥90- < 300; ≥300- ≤600; >600- ≤ 1000; > 1000.			
E: Weschules y Bain 2008. Artículo de revisión.		No concluye haciendo una recomendación, dada la gran variabilidad en las DR utilizadas, siendo lo más frecuente tramos: <90; <90- < 400; > 400			
DR: Dose Ratio. RO: Rotación de opiáceo. NTX: Neurotoxicidad. Tipo de estudio: Estudios de DR= A, B, C, D. Trabajo de revisión =E.					

## **I.6.N. CONCLUSIONES.**

El efecto beneficioso del cambio de opiáceo, se basa en la experiencia clínica, siendo la razón última que lo explique desconocida, aún así se considera un efecto farmacológico y dentro de este farmacodinámico.

Se han relacionado muchos factores con la necesidad de rotar (con su frecuencia), con el éxito o fracaso y con la Dose Ratio. Con poca evidencia sobre su significación.

No se han encontrado factores relacionados con la necesidad de rotar ni con la eficacia.

Se ha encontrado que la Dose Ratio entre los dos opiáceos se relaciona claramente con la dosis del opiáceo inicial, con el motivo de la rotación y puede que con la dirección del cambio, no siendo igual de morfina a hidromorfona que al revés.

La frecuencia del cambio de opiáceo es del 30%. Es decir de los pacientes en tratamiento opiáceo, en el 30 % es preciso cambiarlo por otro a lo largo de su enfermedad.

Todos los trabajos, con más de 3700 pacientes rotados, señalan que es una maniobra eficaz, con una eficacia global del 70-80%.

Las principales indicaciones del cambio de opiáceo son cuando el fármaco que se está utilizando se muestra ineficaz para el control del dolor y/o produce efectos secundarios.

No hay un opiáceo de elección para el cambio. La elección depende de comorbilidad y de la situación del paciente. Pero se pueden considerar rotaciones de primera línea las que excluyen a la metadona y de segunda línea los cambios a la metadona.

El cambio a un opiáceo que no es metadona se realiza con una sustitución rápida, suspendiendo el primero e introduciendo el segundo. En los cambios a metadona hay modalidades cruzadas y directas (rápida o ad libitum), no habiendo demostrado ninguna ser superior a otra, pero la más frecuentemente utilizada es la rápida.

El factor de conversión entre los opiáceos es la Dose Ratio entre ellos. Siendo seleccionada de tablas basadas en estudios de cambio de opiáceo.

En los cambios a metadona la Dose Ratio debe de ser elegida basándose en la dosis del opiáceo previo. Los tramos más utilizado cuando se parte de morfina, en mg/día, son: > 90; 90-300; > 300.



## **I.7. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA EVIDENCIA QUE AVALA EL CAMBIO DE OPIÁCEO.**

En este capítulo se realiza una revisión crítica y sistemática de los estudios de rotación de opiáceo.

En un anexo aparte al final de la tesis se expone de forma sistematizada un resumen de los trabajos evaluados.

La revisión ha sido dividida en una serie de puntos, incluyendo:

- I.7.A. Introducción.
- I.7.B. Selección de trabajos.
- I.7.C. Clasificación.
- I.7.D. Evaluación de la rotación.
- I.7.E. Medida de resultados.
- I.7.F. Motivo de la rotación
- I.7.G. Características de los pacientes.
- I.7.H. Características de la intervención.
- I.7.I. Frecuencia de la rotación de opiáceo.
- I.7.J. Terapéutica opiácea y no opiácea.
- I.7.K. Eficacia: global, en dolor efectos secundarios del primer opiáceo.
- I.7.L. Efectos secundarios-toxicidad del segundo opiáceo.
- I.7.M. Dose Ratio.
- I.7.N. Nivel de evidencia.
- I.7.O. Conclusiones.

### **I.7.A. INTRODUCCIÓN.**

Se han publicado tres revisiones sistemáticas sobre el cambio de opiáceo. La primera fue realizada por Quiley en Cochrane en el 2004 (98) y ha sido descatalogada en el 2013 por falta de revisiones, incluye estudios retrospectivos y prospectivos. La segunda ha sido realizada por Mercadante y Bruera en el 2006 (99). La tercera es la de Dale et al en 2010 (100), en el marco del grupo de trabajo de la “European Palliative Care Reseach Collaborative”, revisando los trabajos desde el 2004, fecha de finalización del de Quiley, hasta el 2010; recogiendo solo trabajos prospectivos, seleccionando 11. En todos se hizo una síntesis cualitativa, sin poder llegar a realizarla de tipo cuantitativo (meta-análisis).

Se dispone de dos revisiones sistemáticas sobre la Dose Ratio (DR) a aplicar en los cambios. Weschules y Bain en el 2008(156), publicaron una revisión específicamente sobre la DR en los cambios que implican a la metadona. Mercadante y Caraceni en 2011(157), en colaboración con el “European Palliative Care Reseach Collaborative”, publicaron un trabajo incluyendo los distintos tipos de opiáceos.

Se ha publicado una revisión sistemática sobre la influencia de la edad en las rotaciones a metadona realizada por Mercadante y Bruera en 2012(103) y otra sobre la modalidad de cambio a metadona, realizada por McLean en 2015(149)

Ante esta situación se ha realizado una revisión sistemática original y actualizada, que se expone a continuación.

### **I.7.B. SELECCIÓN DE LOS TRABAJOS.**

#### **▪ Objetivo de la revisión**

Revisar la evidencia disponible del cambio de opiáceo como estrategia terapéutica para los pacientes en tratamiento con un opiáceo que no es eficaz en el control del dolor, presenta efectos secundario o ambas situaciones.

#### **▪ Tipo de estudios**

Se buscaron todos los estudios publicados sobre el cambio de opiáceo desde 1995 (fecha de publicación del primero) hasta la actualidad.

#### **▪ Tipo de participantes**

Se incluyeron pacientes con cáncer. Independientemente del sexo, edad, raza, estadio de la enfermedad o comorbilidad. Con dolor crónico oncológico. Por tanto se excluyeron estudios en pacientes sin cáncer, con dolor postquirúrgico o trabajos en voluntarios sanos

#### **▪ Tipo de intervención**

Cambio de opiáceo por dolor o efectos secundarios. Entre opiáceos mayores agonistas del receptor  $\mu$ , incluyendo: morfina, oxicodona, hidormorfona, metadona, buprenorfina o fentanilo. Independientemente de la vía de administración, de la modalidad de cambio o del protocolo utilizado para realizarlo.

#### **▪ Búsqueda electrónica**

Se realiza una búsqueda sistemática en PubMed, desde 1966 hasta noviembre del 2015, con los términos:

- Cancer, palliative care
- morphine, oxycodone, hydromorphone, methadone, buprenorfine, fentanyl.
- opioid, opiate, opioid analgesics, opioid-related disorders
- rotation, substitution and switch.

#### **▪ Búsqueda manual**

Se hizo una búsqueda manual en las revisiones sistemáticas y de autor sobre cambio de opiáceo.

#### **▪ Idioma**

Estudios pertinentes en ingles.

#### **▪ Selección de trabajos**

Los estudios encontrados incluyen informes de casos clínicos, estudios retrospectivos y prospectivos y un Ensayo Clínico Aleatorizado. No hay metaanálisis.

En la selección de estos trabajos para la revisión se han decidido con respecto al tipo de trabajo:

- Los casos clínicos. No se tienen en cuenta, pues son estudios iniciales con el objetivo de generar hipótesis, no pudiendo atribuírsele otra significación que guiar la práctica clínica y son por tanto insuficientes para evaluar los resultados y realizar un análisis del tema.
- Los estudio retrospectivos. Dado lo limitado de la evidencia, a pesar de sus posibles sesgos, se ha decidido incluirlos.
- Los prospectivos. También han sido incluidos, incluyendo en este grupo el único Ensayo Clínico Aleatorizado.

Todos los trabajos fueron obtenidos y evaluados íntegramente para la revisión.

▪ **Extracción de datos.**

Tras una primera revisión, se sistematizaron las principales características, diseñándose un esquema común para la extracción de los datos, que se exponen en el anexo-tabla 2. Como se puede ver, en cada estudio se valoró el objetivo, el diseño, la intervención, la valoración de la situación, las medidas de resultados utilizadas, la cantidad de pacientes en el estudio, la frecuencia de rotación, el número de pacientes en cada cambio de opiáceo, el resultado en términos de eficacia global-dolor-efectos secundarios, efectos secundarios del opiáceo al que se rota, dosis y dose ratio.

▪ **Resultados**

Los trabajos seleccionados se recogen en la tabla 34 al final del capítulo. Sus características se exponen de forma cualitativa al final de la tesis en forma de un anexo.

A continuación se describe: la clasificación de los estudios, características, resultados y nivel de evidencia.

### **I.7.C. CLASIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Los estudios de rotación de opiáceo pueden ser definidos en función del opiáceo al que se rota, según los objetivos, según el diseño en retrospectivos y prospectivos, y según el tratamiento estadístico en descriptivos o analíticos.

#### ▪ **Según los opiáceos utilizados – primera y segunda línea.**

Pueden ser divididos en función del opiáceo desde el que se rota y a los que se rota. Hay trabajos con rotaciones a varios opiáceos y otros con rotaciones a un opiáceo determinado. El cambio a morfina es el menos frecuente, al ser el principal opiáceo de uso inicial; mientras que el cambio a metadona supone más del 50% de los trabajos, lo que refleja las dificultades en la utilización de este opiáceo (139).

#### ▪ **Según el objetivo**

En la tabla 35 se pueden ver el objetivo de los estudios de cambio de opiáceo. En el anexo a este capítulo incluido al final de la tesis, en la tabla 10, se puede ver el objetivo de cada uno de los estudios. Como características en cuanto al objetivo de los estudios se puede señalar:

- **La frecuencia de la RO.** Es evaluada en estudios en los que el cambio se realiza con varios opiáceos iniciales y varios opiáceos finales. En cuatro de ellos se analizan los factores que pueden condicionar su realización.
- Algunos trabajos tienen como objetivo **el protocolo** que utilizan. Los protocolos presentan múltiples diferencias entre unos grupos de trabajos y otros, pero hay dos puntos básicos: la modalidad de cambio que utiliza y la DR que aplica.
- Estudios de **modalidad de cambio.** En los estudios a metadona se utilizan distintas modalidades de cambio, pero solo un trabajo estudia cual es la mejor forma de realizarla, el ECA realizado por Moksnes et al en 2011(121), que compara el cambio rápido y el cambio cruzado en 3 días.
- **Estudios de DR.** Algunos estudios tienen como objetivo el cálculo de la razón de equivalencia o Dose Ratio Equivalente entre dos opiáceos. Siendo la mayoría de los estudios de este tipo de cambio a metadona.
- **Eficacia y seguridad.** Es uno de los aspectos más relevantes, pues marca la utilidad de esta práctica. Por esta razón es el aspecto que con más frecuencia se valora. Solo unos pocos estudios se han ocupado de los **niveles plasmáticos, del coste y del seguimiento post rotación.**

Tabla 35. Clasificación de los estudios según su objetivo.

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Estudio de la frecuencia de la RO<ul style="list-style-type: none"><li>• Determinación de la frecuencia.</li><li>• Determinación de los factores relacionados con la frecuencia.</li></ul></li><li>▪ Estudios del protocolo de RO.</li><li>▪ Estudios de modalidad de cambio.</li><li>▪ Estudios de DR<ul style="list-style-type: none"><li>• Determinación de la DR.</li><li>• Determinación de los factores que condicionan la DR.</li></ul></li><li>▪ Estudios de eficacia y seguridad.</li></ul> |
|--|

- Eficacia
- Seguridad
- Determinación de los factores relacionados con la eficacia y con la seguridad.
- Estudios de nivel plasmáticos.
- Estudios de coste.
- Estudios de seguimiento post RO.

▪ **Según el diseño: estudios retrospectivos y prospectivos.**

Por sus características pueden ser divididos en retrospectivos y prospectivos (tabla 34).

▪ **Según el el tratamiento estadístico: descriptivo – analítico.**

En la mayoría de los trabajos la presentación de los resultados es meramente descriptiva y sólo en algunos se hace un estudio analítico de algunos aspectos relacionados con la rotación, lo cual es clave a la hora de establecer asociaciones.

En el anexo- tabla 10 se recoge el objetivo de cada uno de los estudios, sí se estudiaron los factores implicados en los mismos, si los datos son solo descriptivos o si se hace una valoración analítica.

La estadística analítica se utiliza principalmente en el estudio de:

- **Los factores relacionados con la frecuencia de la rotación.** Son estudiados en 5 trabajos. De ellos: (\*) en dos de forma descriptiva (114) (160) ; (\*) en tres analítica (105)(102)(101). De estos últimos solo en uno se hizo un análisis multivariante (101) .
- **Los factores relacionados con la eficacia y seguridad.** Estudiados en dos trabajos analíticos: (\*) el realizado por Hayashi et al de 2014(131), que solo valora como factor los niveles de albúmina; (\*) el de Mercadante et al en 2009 (102), que valora factores en general pero de forma univariante. No encontrándose trabajos con un análisis multivariante.
- **Los relacionados con la Dose Ratio.** Son valorados en 16 trabajos, 12 de ellos con cambio a metadona.
  - En 14 se realiza un análisis estadístico de relación de la DR con: la dosis del opiáceo previo, la dirección de la rotación o el motivo de la rotación.
  - Solo 2 estudios tienen como objetivo primario los factores relacionados con la DR y realizan un análisis univariante y multivalente de los mismos: (\*) el realizado por Jia 2015(106), retrospectivo de cambio de oxicodona a fentanilo transdérmico; (\*) el realizado por Benítez en 2009(109), prospectivo desde morfina.

## **I.7.D. EVALUACIÓN DE LA ROTACIÓN**

### ▪ **Evaluación de síntomas de forma individual.**

Lo más frecuente es la valoración de síntomas de forma individual. Registrando su presencia o ausencia y su intensidad.

### ▪ **Evaluación de síntomas de forma conjunta.**

Algunos estudios utilizan sistemas de evaluación de síntomas de forma conjunta. Entre ellos:

- El más utilizado es el Edmonton Symptom System (ESAS). Valora 9 síntomas de 0 a 10);
- El Symptom Distress Scale (SDS). Valora 13 ítems con una respuesta en una escala categórica de 5 puntos.
- El Therapy Impact Questionnaire (TIQ) (161) (159). Utiliza 36 ítems que hacen una evaluación física (24 ítems), funcional (3 ítems), emocional-cognitiva (6 ítems) y de interacción social (2 ítems).

### ▪ **Evaluación de múltiples síntomas de forma unitaria.**

En algunos casos se utiliza un índice que es suma de los síntomas, como el propuesto por Mercadante, el Distres Score (162)(163).

### ▪ **Evaluación del dolor.**

En el caso del dolor la mayoría de los autores utilizan escalas de intensidad, analógicas o categóricas, algunos monitorizan el número de dosis de rescates y con menor frecuencia se utilizan instrumentos o test específicos para la valoración del dolor. Además, como muestra de la heterogeneidad entre los estudios, a la hora de clasificar el dolor según la intensidad, unos autores considera un dolor moderado-severo por el que hay que rotar una puntuación de 3 y otros de 4, y otros solo consideran para rotar el dolor severo puntuándolo como > de 5 (tabla 4). Pocos estudios hacen una clasificación del dolor según sus características fisiopatológicas u otras.

### ▪ **Evaluación de la situación mental.**

La mayoría de los que evalúan la situación mental hacen una valoración cognitiva utilizando el test Mini-Mental State Examination (MMSE).

Algunos trabajos utilizan test de atención o concentración.

El diagnóstico de delirio puede realizarse de distintas formas, entre ellas:

- Clínico. utilizando los test anteriores.
- Con test específicos. Como el MDAS (Memorial Delirium Assessment Scale) (107)(164)(135). En el MDAS se utiliza como punto de corte para el diagnóstico de delirio en el estudio de Reddy 2013  $\geq 7$  puntos y en el de Moryl del 2005 de  $\geq 10$  puntos(107)(135).
- Valorando solo la agitación (165).
- Valoran la necesidad de neurolépticos(165).

### ▪ **Otros síntomas**

Otros síntomas que pueden aparecer como efecto secundarios de los opiáceos también son monitorizados, aunque de forma desigual según los estudios.

### ▪ **Evaluaciones específicas adicionales**

Algunos de los trabajos, hacen valoraciones para algunos problemas específicos previos a la rotación, como son:

- Ansiedad o depresión mediante el cuestionario HADS.
- Detección de alcoholismo con el CAGE.
- Medición del intervalo QT en el electrocardiograma.
- Mediciones de calidad de vida con el Therapy Impact Questionnaire (TIQ) (161)(159)) (166).
- En un trabajo se utiliza una escala pronóstica, el Palliative Prognostic Index (PPI) (164).
- En otro trabajo se valoración del estado nutricional y la situación inflamatoria sistémica mediante el Modified Glasgow Prognostic Score (m-GPS) (106).

### ▪ **Evaluación de efectos secundarios del segundo opiáceo o toxicidad.**

Los efectos secundarios durante la rotación o toxicidad con el segundo opiáceo, son los comunes a todos los opiáceos.

En la mayoría de los casos solo se recoge sí hay o no efectos secundarios.

En los trabajos que recogen la aparición de efectos secundarios, en la mayoría de los trabajos se hace un seguimiento clínico de su aparición, valorando:

Su presencia o no.

- Su intensidad. Mediante una escala analógica o más frecuentemente categórica.
- La presencia de efectos secundarios graves que pueden comprometer la vida del paciente, como una depresión respiratoria o si ha sido necesario abortar la rotación por su presencia y severidad (167).

En cuatro estudios se utiliza un instrumento específico para los efectos secundarios:

- El Common Toxicity Criterion (CTC) por Mystakidou en 2003 (166).
- El del Cancer Institute Common Toxicity en el estudio de Narabayashi en el 2008(168).
- El Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), en el estudio realizado por Gonzalez-Barboteo en el 2014(112).
- Algunos trabajos, realizados por Mercadante, monitorizan la evolución de los síntomas con el Distres Score, que es la suma de varios síntomas (163).

Muchos estudios no definen la aparición de efectos secundarios y no aparece en los resultados, con lo cual es evidente el sesgo de publicación, por la tendencia de informar solo de los resultados positivos, siendo difícil de evaluar los problemas potenciales del cambio de opiáceo (98).

### **I.7.E. MEDIDA DE RESULTADOS**

A la hora de medir los resultados hay tres puntos clave, definidos de distinta forma de unos trabajos a otros, en concreto: cuándo medir el resultado del cambio, cual es la Dose Ratio entre ambos opiáceos y qué se considera éxito y fracaso de la misma. Aspectos que se desarrollan a continuación.

#### **I.7.E.1. NÚMERO DE DÍAS DE SEGUIMIENTO- ESPACIO TEMPORAL PARA LA EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS.**

##### **▪ Factores que son necesario tener en cuenta a la hora de decidir cuando evaluar los resultados.**

Incluye tanto las características farmacocinéticas en la estabilización de los niveles plasmáticos y la eliminación del fármaco; como la modalidad de cambio de opiáceo.

##### **▪ Estabilización de niveles plasmáticos- Evaluación de su efecto.**

Para evaluar el efecto de un fármaco no es suficiente tener en cuenta el inicio de su acción, sino que es fundamental esperar a la estabilización de los niveles plasmáticos, que ocurre tras haber sido administrado 3 o 4 veces su vida media. Es el momento clave para valorar su efecto sobre el dolor, la aparición de efectos secundarios y la Dose Ratio. Su repercusión depende del tipo de opiáceo. Así:

- En la mayoría de los opiáceos los efectos secundarios aparecen el primer día tras una o dos dosis tras el cambio. Esto no ocurre con los sistemas transdérmicos ni con la metadona.
- El fentanilo transdérmico (FTD) administrado cada 72 h, tras administrar el primer parche tarda de 8 a 12 h en iniciar su efecto y su dosis se estabiliza al comienzo del segundo parche, por lo que no está indicado valorar su efecto tras el primer parche(76).
- La metadona inicia su acción por vía oral a los 30 minutos. Para alcanzar niveles plasmáticos estables, teniendo en cuenta su vida media, precisa en la mayoría de los casos 3-4 días para estabilizarse, pero si se tiene en cuenta el amplio rango de vida media, la estabilización puede producirse entre un día y varias semanas, lo que explica que la mayoría de las muertes por metadona ocurran entre 4 y 6 días tras el inicio del tratamiento y sean cuestionados trabajos con periodos de seguimiento inferior a 7 o 14 días (84)(89)(21).

##### **▪ Eliminación del fármaco- Cese del efecto**

La eliminación del fármaco del organismo es un punto clave para evaluar la resolución de efectos secundarios tras la retirada de un fármaco y para decidir el periodo de lavado (tiempo entre la retirada y la introducción de otro) entre dos fármacos.

El FTD tiene una vida media tras retirar parche de 22 h (9.7-25), lo que indica que la absorción continua desde la piel una vez retirado el parche (76) y que se requiere

un tiempo prolongado para eliminarlo del organismo tras su retirada. Lo mismo ocurre con la metadona.

- **La modalidad de cambio de opiáceo.**

Es distinto el tiempo necesario para valorar una rotación realizada con un cambio rápido (“stop and go”) en un día que con cambios cruzados en tres o más días.

### **I.7.E.2. ESTABLECIMIENTO DEL PUNTO DE CORTE - PERIODO DE SEGUIMIENTO:**

**Se establece de dos formas.**

**(\*) De forma empírica.** Basado en las características farmacológicas del opiáceo y la modalidad de cambio de opiáceo, con un periodo de seguimiento lo suficientemente largo como para sobrepasar la fase de estabilización plasmática del fármaco y para evaluar el resultado clínico.

**(\*) Estabilización de la rotación.** Cuando se controla el dolor, los efectos secundarios del primer opiáceo y la aparición de efectos secundarios del segundo; y por tanto no se modifica la dosis del segundo opiáceo.

#### **Determinación en los estudios**

El día que se toma como referencia para determinar los resultados, cambia mucho de unos trabajos a otros.

La medida de resultados en cada trabajo se expone en el anexo- tabla 14. Para su mejor comprensión se ha dividido en otras 2 tabla 14A y 14 B. En la primera se resumen los intervalos temporales hasta la medida de resultados y en la segunda la definición de eficacia.

Entre las características de los trabajos se puede señalar:

- **No presente.**

En muchas publicaciones no consta el momento en que se hace la evaluación.

- **Empírica.**

Cuando se determina empíricamente, coincide con el tiempo de seguimiento de la rotación.

- En las rotaciones sin metadona ni presentaciones transdérmicas este periodo solo se determina en el trabajo de Stoutz 1995 como de 3 días(114).
- Los cambios a fentanilo transdérmico de liberación durante 72 horas, precisan para estabilizarse los primeros días del segundo parche, es decir el día 4 como mínimo. El punto de corte se determina en los distintos trabajos el día 3, 7, 10 y 14. Por esta razón los trabajos de Hagashi en 2014(131) y en parte el de Morita en 2005(164), que tienen como punto de evaluación el tercer día, deben de ser tomados cuanto menos con precaución.

- En los estudios a metadona se valora la rotación el día 3, 7 y 15. Como en el caso anterior, los trabajos que realizan la evaluación en cambios rápidos el día siguiente de la rotación o en cambios cruzados de 3 días el día 3, son cuestionables en su interpretación, al ser probable que no se haya alcanzado la dosis estacionaria. El primer supuesto en el trabajo de Bruera 1995(144) y el segundo en el de Mercandate de 1999(169).

▪ **Clínica-estabilización de la rotación.**

No hay una definición estándar para definir clínicamente el momento en que se considera la rotación como estabilizada. Se realiza en función de:

- Control del dolor. Según su intensidad o el número de dosis de rescate; con la intensidad se define la estabilización como llegar a un dolor ausente o leve; cuando se hace con el número de rescates, la definición más frecuente, incluye que se administren menos de dos rescates al día.
- No modificar la dosis del segundo opiáceo. Con variaciones en el número de días en que no cambia, siendo lo más frecuente 2 días seguidos.
- Combinaciones de los dos anteriores. En algunos casos se señala además que debe de estar separada un tiempo desde el inicio de la rotación y del éxito.

En casi todos los estudios se muestra un intervalo temporal para alcanzar resultados de la rotación relativamente corto, con una media de 3 días y un intervalo de entre 1 y 7 días en la mayoría de los casos.

**I.7.E.3. EVALUACIÓN DE LA DOSE RATIO (DR)**

Todos los estudios de DR realizan el cálculo únicamente en los pacientes que estabilizan la dosis del segundo fármaco.

**I.7.E.4. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA - EFECTIVIDAD - ÉXITO DE LA ROTACIÓN.**

Con frecuencia se utilizan de forma equivalente los términos de eficacia y efectividad, aunque no son sinónimos. Eficacia es el resultado en condiciones teóricas. Efectividad es el resultado en condiciones reales. Pueden hacer referencia al control del dolor, de los efectos secundarios del fármaco desde el que se rota y la ausencia de efectos secundarios del segundo opiáceo. Los trabajos recogidos en esta revisión son de efectividad, aunque en la exposición se mantienen los términos como equivalentes.

En el anexo-tabla 14 y 14B se pueden ver las definiciones de eficacia utilizadas.

No todos los estudios definen el éxito de la rotación y en los que lo hacen la mayoría es en función de la resolución o mejoría del dolor; con o sin valoración de la del efecto sobre los efectos secundarios desde el que se rota; y solo tres trabajos tienen en cuenta la presencia de efectos secundarios del segundo opiáceo: (\*) dos de forma

implícita (Walker 2008(124) y Benítez 2009(109)); (\*) y una de forma explícita (Odenmenger 2012(132)).

Los estudios difieren en definir el éxito en la resolución del dolor y el éxito en el control de los efectos secundarios del primer opiáceo. Se realiza en base a:

- En términos subjetivos (si/no).
- Mejoría global de los síntomas. Por ejemplo comparando la media en la intensidad del dolor antes y después del cambio; o considerando un cambio eficaz si esa media ha disminuido en un 33% tras el cambio.
- El número de pacientes que pasan de una situación a otra. Por ejemplo pasan de dolor severo a leve o ausente.

## **I.7.F. EL MOTIVO DE LA ROTACIÓN**

Los motivos del cambio de opiáceo han sido expuestos en el capítulo anterior y los de cada trabajo están recogidos en el anexo-tabla 11. Como en otros aspectos, el motivo cambia de unos trabajos a otros, lo que hace pensar que el perfil de los pacientes que son rotados es distinto (170). La causa más frecuente es dolor, efectos secundarios o ambos.

### **I.7.F.1.1. El dolor como motivo del cambio.**

En el capítulo anterior se ha abordado en profundidad el dolor que no responde a opiáceos (DNR) y las definiciones utilizadas.

Es muy llamativo que muchos trabajos en los que se rota por dolor no controlado no lo definen.

### **I.7.F.1.2. Los Efectos Secundarios como motivo del cambio.**

Como en el caso del dolor, los efectos secundarios como motivo del cambio varía de unos trabajos a otros y son recogidos los de cada trabajo en el anexo-tabla 13.

Los principales efectos por los que se rota son neurotoxicidad y síntomas digestivos. La neurotoxicidad incluye: pesadillas, mareos, somnolencia, delirio, mioclonias y alucinaciones. Pero casi cada estudio cambia en el síntoma o las combinaciones que selecciona como concepto de neurotoxicidad y por tanto como motivo para el cambio. Lo mismo ocurre en los síntomas digestivos, que incluyen náusea, vómitos y estreñimiento, pero con trabajos en los que se rota por los tres y otros en que solo se hace por uno de ellos.

### **I.7.F.1.3. Dolor y Efectos Secundarios como motivo del cambio**

Es frecuente que se considere como motivo del cambio la presencia simultánea de dolor y efectos secundarios, en los que algunos llaman una situación de dosis límite,

refiriéndose a ella como la necesidad de incrementar la analgesia que se ve limitada por la presencia de efectos secundarios.

#### **I.7.F.1.4. Otros motivo del cambio**

Otros efectos secundarios, distintos que el dolor y los efectos secundarios, como motivo del cambio son mucho menos frecuentes, estando recogidos en el anexo-tabla 13.

Incluyen: algunos efectos secundarios conocidos de los opiáceos como son la boca seca, prurito o sudoración, además de depresión respiratoria; efectos locales del fármaco en forma de reacción local; e incluso efectos que no son reconocidos como relacionados, con los opiáceos como el insomnio, la disnea o la caquexia.

También cambian entre los estudios e incluyen: favorecer la administración por problemas de deglución-disfagia, alto volumen de infusión y para promover el alta; comorbilidad como la insuficiencia renal; o que el paciente muestra preferencia por el cambio, entre otras causas por sentirse un adicto.

En algunos estudios se incluye como rotación de opiáceo mantener el mismo fármaco cambiando la vía de administración. Lo cual corresponde a una concepción inicial de lo que era el cambio de opiáceo hoy superada, quedando la rotación como el cambio de un opiáceo mayor por otro. Cuando se ha seleccionado este motivo en los estudios, en el resumen de los anexos ha sido eliminado cuando ha sido posible y sí no fue, se hace constar de forma explícita en los resultados.

#### **I.7.F.1.5. RELACIÓN ENTRE EL MOTIVO DEL CAMBIO Y LA DOSE RATIO.**

Se han realizado recomendación sobre la DR a utilizar en función del motivo de la rotación en dos trabajos, Benítez en el 2009 en cambios de morfina a metadona(109) y Jia en el 2015 en cambios de oxicodona a fentanilo(106), siendo menor en los cambios por dolor. Aunque ya Mercadante en el 2001 en cambios de morfina a metadona señalaba que en los pacientes rotados por dolor o por dolor y efectos secundarios fue necesario incrementar las dosis de metadona (134).

## **I.7.G. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DE LA ENFERMEDAD.**

### **I.7.G.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

#### **I.7.G.1.1. Edad**

Se dispone de una revisión sistemática sobre el efecto de la edad en los cambios a metadona. En dos trabajos se hizo un estudio analítico de su influencia encontrando una relación en análisis univariante que no se mantuvo en el multivariante. Por esta razón se considera que no hay evidencia de que la edad influya en el cambio de opiáceo (104) (109)(148).

### **I.7.G.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD**

#### **I.7.G.2.1. La severidad de la enfermedad.**

En la revisión se han seleccionado estudios realizados en pacientes con cáncer, estos varían en cuanto a la situación de la enfermedad. De forma general se asocia el tratamiento opiáceo a enfermedad avanzada, aunque como se ha visto en capítulos anteriores lo que condiciona el uso de opiáceos es la situación de dolor y no la de la enfermedad (170). Hay un consenso entre los distintos trabajos que no debería realizarse en pacientes en fase agónica, por las dudas éticas a que se beneficien de este tratamiento; ni de evaluarse el cambio en esta situación, por las dificultades para evaluar a los pacientes con enfermedad muy avanzada, siendo difícil relacionar si un síntoma es efecto de un fármaco o de la situación del paciente.

#### **I.7.G.2.2. La situación del paciente**

##### **▪ Situación funcional**

En la mayoría de los trabajos no se define la situación de los pacientes que se benefician de esta maniobra.

Entre los instrumentos utilizados para evaluar la situación funcional se encuentran: índice de Karnofsky (IK), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Otros más específicos son indicadores pronósticos como el Palliative Pronostic Index (PPI). Por último se pueden considerar marcadores de caquexia como es la albúmina.

En solo en 4 trabajos se considera el Índice de Karnofsky (IK) como un criterio de exclusión en los protocolos de RO, en los de Benítez 2004(171) y 2009(109) que lo determinan como  $IK < 40$ , Mercante et al en 1999(169) también como un  $IK < 40$ , y el de Tse 2003(125) con  $IK < 20$ . Otros recogen la utilización del IK o de otros instrumentos en la evaluación, pero sin un efecto real a la hora de hacer el cambio o de la evaluación del estudio, como es el caso de Clemens 2007 (172) que utiliza el IK; Reddy 2013 (107) con el ECOG; y Morita 2005 (164) con el uso de EORTC y PPI. La albúmina es utilizada en el trabajo de Hayasi 2014(131) y de Jia 2005 (106) como

factor que marca la respuesta al dolor y como factor modificador de la DR respectivamente: pero no como un marcador de fragilidad.

▪ **Situación nutricional y de inflamación.**

En un estudio retrospectivo de cambio de oxicodona a fentanilo trasdérmico, realizado por Jia et al en el 2015(106), se estudió la influencia del estado nutricional y de la situación de inflamación sobre la rotación. Fue realizado con un índice denominado “Modified Glasgow Prognostic Score (m-GPS)”, el combina las cifras de Proteína C Reactiva (PCR > 10 mg/L) e Hipoalbuminemia (albumina < 35 g/L). Este índice se ha relacionado con la supervivencia de los pacientes con cáncer y en este trabajo con la Dose Ratio. Señalando que los pacientes con más desnutrición o una mayor carga tumoral presentan menor supervivencia y precisan menores dosis de opiáceos en los cambios y por tanto una Dose Ratio mayor. En este mismo trabajo no se encontró relación entre la Dose Ratio y el Índice de Masa Corporal (IMC).

▪ **Supervivencia tras la rotación.**

Es un marcador de la situación de vulnerabilidad de los pacientes y como en otros aspectos esta varía mucho entre los trabajos, como se puede ver en la tabla 36. (162) (172) (132) (164) (135) (169)

Tabla 36. Supervivencia tras la Rotación de Opiáceo (RO)	
Autor	
Reddy 2014 (162)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento tras RO SI vs NO: diferencia significativa de 4.3 m en supervivencia.               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ SI Seguimiento tras RO: mediana 5.7 m</li> <li>➢ NO Seguimiento mediana 1.4 m.</li> </ul> </li> <li>• Mayor supervivencia sí hubo seguimiento.</li> <li>• Influencia del Éxito o Fracaso tras RO en la supervivencia. SI, se diferenciaron en 3 meses de vida, según:               <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Éxito en RO: 3 m.</li> <li>➢ Fracaso en RO 3.1 m</li> <li>➢ S independiente de éxito-fracaso de la RO</li> </ul> </li> </ul>
Clemens 2007(44)	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Con Hi 65.3±106.1 (6-532) d.</li> <li>➢ Con Mo 60 ±113.8 (5-427) d.</li> </ul>
Oldenmenger 2012 (37)	Mediana 78d (rango 3-1094)
Morita 2005 (164)	La mediana fue de 58 días (IC 95%, rango 30-86 d)
Moryl 2005 (135)	A las 2 s habían fallecido 10 pacientes de 20.
Mercadante 1999(169)	48 ± 6 d.
RO= Rotación de opiáceo. S= Supervivencia. s= semanas; m= meses; d = días	

### **I.7.G.3. COMORBILIDAD**

Los criterios de exclusión varían de forma radical en cuanto a la comorbilidad de unos estudios a otros.

La situación clínica donde se produce más diferencia a la hora de inclusión o de exclusión es la insuficiencia renal (anexo-tabla 11). Con ocho estudios que la consideran un motivo de exclusión, seis donde se incluye y de estos en solo dos es un objetivo primario del estudio la insuficiencia renal, el estudio de Narabayashi 2008(168) (prospectivo de varios opiáceos a oxycodona) y Lee en 2001(108)(retrospectivo, de morfina o hidromorfona).

### **I.7.G.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

#### **▪ El tipo de dolor.**

Como se puede ver en el anexo-tabla 11, el tipo de dolor es un motivo de inclusión vs exclusión en los estudios. En concreto el dolor neuropático es incluido en 6 estudios, siendo en dos de ellos el objetivo del estudio, en el de Gagnon en 1999(173) y en el de Rhondali 2013(127). En otro estudio, realizado por Glez-Barbotero 2014 (112), el objetivo es el dolor basal e irruptivo.

### **I.7.G.5. TERAPEÚTICA OPIÁCEA PREVIA.**

#### **▪ El tiempo de exposición al opiáceo inicial.**

Este factor es tenido en cuenta en algunos estudios y en otros no (170).

#### **▪ La dosis del opiáceo inicial.**

Es un factor relevante en la rotación de opiáceo, pues se ha descrito la asociación entre la dosis opiácea previa y la Dose Ratio del segundo opiáceo. Además la dosis del opiáceo inicial marca la dosis del opiáceo al que se rota, lo cual condiciona su efecto y perfil de efectos secundarios.

Esto tiene varias vertientes. Siendo relevantes:

- Las dosis de opiáceos son más altas en Estados Unidos-Canada que en Europa (169)(134).
- Algunos estudios incluyen pacientes con altas dosis de opiáceos y otros no(134).
- En la mayoría de los trabajos no está claro si el opiáceo inicial se administró a una dosis lo suficientemente alta pero tolerable para lograr el máximo alivio del dolor. Tanto es así, que Weschules et al en una revisión sobre la Dose Ratio (DR) usada en rotaciones con metadona, refieren que en muchos estudios, los pacientes en las cuales la rotación fue efectiva, presentan una diferencia significativa entre la dosis del opiáceo inicial y la asociada con la estabilización o control de síntomas, señalando que la efectividad de estas rotaciones podría no estar directamente relacionada con la DR inicialmente empleada, sino con la monitorización realizada y la subsiguiente titulación de dosis realiza (98)(170).

## **I.7.H. CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN**

### **I.7.H.1. EL PROTOCOLO DE ROTACIÓN**

Los protocolos cambian de unos estudios a otros y se pueden considerar por sus características de inclusión o exclusión, el opiáceo utilizado, la modalidad de cambio, la Dose Ratio y otras características.

### **I.7.H.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN O DE EXCLUSIÓN**

Los criterios de inclusión y los de exclusión pueden verse en el anexo-tabla 12.

El principal criterio de inclusión es el motivo de la rotación, el de exclusión es la presencia de comorbilidad especialmente en forma de insuficiencia renal y menos frecuentemente el tipo de dolor y la estrategia previa a la rotación del opiáceo.

### **I.7.H.3. OPIÁCEO AL QUE ROTAR: PRIMERA Y SEGUNDA ELECCIÓN.**

Como se puede ver en la tabla 1 al final del capítulo todos los opiáceos han sido utilizados como inicial y final. No hay ningún opiáceo de elección al que rotar y ninguno ha demostrado ser superior a otro. Algunos autores hacen la recomendación de utilizar como primera línea todos menos la metadona y dejar a esta como de segunda línea, debido a las dificultades en su manejo.

Es relevante identificar los trabajos que siguen estas recomendaciones, pues reservan la metadona para un grupo de pacientes específicos, en situaciones de control más difícil, tras el fracaso de una rotación previa. Esto ocurre en tres trabajos de rotación a metadona, en concreto en los de Bruera en 1996(144), Gagnon 1999(173) y Rhondali en el 2013(127).

### **I.7.H.4. MODALIDAD DE CAMBIO.**

En el anexo-tabla 14 se expone la relación de trabajos y la modalidad de cambio utilizado en cada uno de ellos. Entre sus características se puede señalar:

En los cambios de opiáceo que no son a metadona se realiza un cambio directo de opiáceo por otro.

En los cambios a metadona se han descrito varios métodos de rotación, incluyendo: el cambio cruzado, el cambio rápido (directo y administrando la metadona a intervalos fijos) y ad libitum (directo pero administrando la metadona a una dosis que dependen de las necesidades del paciente).

Solo hay un trabajo, en forma de ensayo clínico que compara la rotación a metadona de forma cruzada y rápida, realizado por Moksnes et al en 2011(121).

- **No consta la modalidad**

Existiendo varias modalidades de cambio muchos estudios no registren la utilizada (114) (165) (107) (162) (124) (147) (160) (112) (123) (174) (175) (108) (172) (132) )(176) (131) (135) (119).

- **Cambio cruzado**

Los estudios en los que se cruzan los dos opiáceos son cambios a metadona, en total hay 8 trabajos.

El cruce se realiza en tres días en todos los trabajos, menos en el de Hagen et al en 1999(116), de cambio desde varios opiáceos a nivel ambulatorio, donde el cruce con frecuencia superaba un mes.

El opiáceo de partida fue morfina en cuatro estudios(161) (117) (173) (159); hidromorfona en dos, realizados ambos por Bruera et al en 1995(118) y 1996(144); desde varios opiáceos en otros dos (164)(116).

La mayoría de esta modalidad se realizaron en la segunda mitad de los años 90, y en grupos de trabajos concretos; 4 fueron realizados por el grupo de Edmonton (118) (144)(117) (173) y 2 por el de Milán (161) (159).

Posteriormente al año 2000 no hay estudios publicados del cambio cruzado a metadona, excepto el ensayo clínico publicado en el 2011 que compara el cambio cruzado con el rápido.

Solo un estudio, por lo que puede considerarse una excepción, recoge un cruce sin metadona. Realizado por Morita en el 2005(164), donde se cambia de morfina a fentanilo con una modalidad mixta, donde se realiza un cambio directo y en algunos casos (no los cuantifica) cruzan los dos opiáceos entre uno y tres días.

- **Cambios ad Libitum.**

Dos trabajos recogen el cambio en esta modalidad, realizados pro Scholes en 1999(141) y por Tse en el 2003(125), ambos desde morfina a metadona. Como en el caso anterior, desde esa fecha no se han publicado más estudios con esa modalidad de cambio, siendo todos de cambio directo a dosis fijas.

- **Cambio rápido.**

Tras demostrar que el cambio a una dosis fija es un cambio efectivo y seguro, las rotaciones publicadas en los últimos 10-15 años son de esa modalidad, con la excepción del estudio que compara los cambios cruzados y rápidos del 2011 (121).

#### **I.7.H.5. DOSE RATIO (DR)**

Posiblemente el paso más sensible a la hora de realizar el cambio de opiáceos es la elección del factor a utilizar para el cálculo de la equivalencia entre la dosis de los dos opiáceos. En general este factor, tiene un valor único determinado por una media o mediana, pero d rango muy amplio, no siendo posible saber con exactitud la equivalencia exacta entre dos opiáceos, al depender no sólo del fármaco sino también de las características individuales de cada paciente. Es por tanto la base sobre la que hacer la conversión, pero con un periodo posterior de modificaciones o de titulación.

Algunos trabajos utilizan como equivalencia para el cambio factores que provenientes de los estudios de equianalgésia (estudios iniciales realizados en condiciones teóricas), generalmente con una disminución de la dosis calculada de un 25-50%. Los trabajos más modernos utilizan como factor de conversión la Dose Ratio proveniente de estudios de cambio de opiáceo (realizados en condiciones reales).

En el cambio entre opiáceos excluyendo a la metadona, es decir, a: morfina, oxicodona, hidromorfona o fármacos transdérmicos, cuando se comparan las tablas de equianalgésia y DR hay modificaciones que no son muy pronunciadas. De forma que en los estudios de DR, para dosis relativamente bajas del opiáceo inicial, la DR es relativamente predecible.

En cambio, en las rotaciones a metadona, las diferencias entre Equianalgésia y DR son dramáticas, por lo que el empleo de las primeras sin modificaciones son potencialmente graves e incluso letales. Lo estudios de DR señalan amplias variaciones de la DR entre un opiáceo y la metadona, lo que se relaciona con la dosis del opiáceo previo y el motivo de la rotación (157).

Esta misma situación se produce, a la hora de seleccionar la equivalencia en un mismo opiáceo, según la vía de administración. Por ej en el paso de morfina oral a parenteral, hay estudios que utilizan 2:1 y otros que usan 3:1.

En el anexo- tabla 13 se pueden ver las DR inicial, final y los factores que la modifican en los distintos trabajos.

De cualquier forma la DR seleccionada es distinta entre los estudios. Por ejemplo en el caso del paso de un morfina (Mo) a oxicodona (Ox), el estudio Maddocks en 1996 utiliza una DRE parenteral de 0.7:1(174) ; el de Riley en el 2006 oral de 2:1(101); el de Narbayashi en 2008 una DR oral de 1,5:1(168). Lo mismo pasa con otros opiáceos.

#### **I.7.H.6. UBICACIÓN: PACIENTES INGRESADOS O AMBULATORIOS.**

En la mayoría de los casos no consta donde está realizada la rotación (anexo- tabla 11).

En nueve estudios, prospectivos, excepto uno y siendo la mitad a metadona, el cambio se hace de forma ambulatoria; aunque solo en cuatro es un objetivo primario del estudio valorar las que se realizan a nivel ambulatorio, incluyendo: (\*) el de Hagen et al 1999 de cambio a metadona(116); (\*) el de Wirtz 2006 et al, desde varios opiáceos a hidromorfona(133); (\*) el de Parsons et al 2010 desde varios a metadona (148), (\*) y el de Reddy en el 2013, de cambio a varios opiáceos(162). En todos estos señalan una eficacia y seguridad similar de las rotaciones hospitalarias y extrahospitalarias.

El estudio de Reddy en 2013(162), señala una relación entre la ubicación y el motivo de la rotación, siendo más frecuente a nivel ambulatorio por dolor y en pacientes ingresados por efectos secundarios.

#### **I.7.H.7. TRATAMIENTOS NO OPIACEOS DURANTE EL CAMBIO.**

Es motivo frecuente de exclusión, recibir tratamiento específico para el cáncer como radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia, pues pueden modificar los resultados del estudio (anexo-tabla 11).

La utilización de los analgésicos no opiáceos y de los coanalgésicos está recogida en el anexo-tabla 12. En la mayoría de los estudios no consta si se usan o no. En los que consta, en la mayoría de los casos se mantienen cuando están previamente, y en solo dos es motivo de exclusión. Se debe de tener en cuenta que estos fármacos no solo contribuyen al control del dolor, sino que también su presencia es importante a la hora de evaluar interacciones farmacológicas (170).

Hay otras medidas terapéuticas que son incluidas en algunos trabajos y en otro no, como por ejemplo la hidratación simultanea a la rotación en el trabajo de Bruera en 1995 (165).

#### **I.7.H.8. OTRAS CARACTERÍSTICAS.**

Entre otras, presentan diferencias en:

- Manejo del dolor irruptivo. En cuanto al uso de dosis extra o no, la cuantía de la misma, e incluso el opiáceo usado.
- Periodo de lavado entre la administración la retirada del primer opiáceo y la introducción del segundo. Donde para el mismo tipo de cambio de opiáceo hay autores que lo consideran y otros que critican su utilización. Eso se da por ejemplo en el paso de fentanilo transdérmico a metadona, donde Benítez en 2004(171), que lo considera y en cambio Mercadante en el 2005 no lo utiliza y critica su uso (140).

- Vía de administración.

### **I.7.1. FRECUENCIA DE LA ROTACIÓN DE OPIÁCEO.**

Como se ha visto en la introducción, en las revisiones sistemáticas sobre este aspecto los resultados se exponen de forma descriptiva sin poder realizar un metaanálisis de los mismos. Lo mismo ocurre en esta revisión. Los resultados descriptivos se exponen como un anexo en forma de tablas al final de la tesis.

A continuación se exponen algunas de las características y resultados de estos trabajos.

#### **I.7.1.1. NÚMERO DE PACIENTES**

##### **▪ Nº pacientes vs número de rotaciones**

Algunos trabajos hacen referencia número de pacientes incluidos en el estudio y en otros el número de rotaciones, dado que un mismo paciente puede ser rotado más de una vez.

##### **▪ Análisis de pacientes tratados vs por intención de tratar.**

Tampoco hay consenso sobre los pacientes incluidos en el estudio. Así algunos autores consideran entre los criterios exclusión del estudio la agonía o pronóstico vital muy corto. Pero puede ocurrir, que esta circunstancia se diagnostique una vez comenzada la rotación, por lo que se produce un abandono de la rotación o del estudio, pues los resultados en estas circunstancias son difíciles de interpretar. Ante esta situación algunos autores los consideran como no incluidos en los estudios, mientras que otros los consideran un fracaso de la rotación.

##### **▪ Número de pacientes en función del aspecto estudiado.**

Otro aspecto es el de los pacientes evaluables para un motivo en concreto. Un paciente no es siempre evaluable para todos los objetivos. Así, para evaluar la DR, solo es posible hacerlo en los pacientes que estabilizan la dosis, en base al éxito (en dolor y resultado en efectos secundarios del primer opiáceo) y los efectos secundarios del segundo opiáceo.

##### **▪ Repetición del mismo paciente en varios estudios.**

Varias series de rotación de opiáceo pertenecen a un mismo grupo de trabajo por lo que es posible que el mismo paciente esté incluido en más de un estudio.

##### **▪ Resultados**

En la tabla 34 a final del texto se pueden ver los pacientes incluidos en cada estudio.

Han sido tratados con una rotación de opiáceo más de 3700 pacientes desde 1995.

### **I.7.I.2. FRECUENCIA DE LA ROTACIÓN DE OPIÁCEO**

En la tabla 34 se pueden ver los trabajos que señalan la frecuencia de la rotación de opiáceo. Son estudios de cambio entre varios opiáceos, para poder mostrar la situación global de esta práctica.

En algunos trabajos se muestra la frecuencia de RO a un opiáceo determinado como un resultado secundario, excepto en el trabajo de Riley et al del 2006 (101), en el que se recogen los factores relacionados con el cambio de morfina a oxicodona.

De forma global un 30% (entre un 21 -42 %) de los pacientes en tratamiento con opiáceos precisan un cambio del mismo. En un trabajo, realizado se señala una frecuencia de un 12%, pero los propios autores consideran que es un resultado más relacionado con la falta de formación y experiencia de los profesionales que tratan a estos pacientes que con la necesidad de realzarla (160)

### **I.7.I.3. FACTORES RELACIONADOS CON FRECUENCIA DE LA RO**

Cinco estudios refieren factores relacionados con la frecuencia.

Dos estudios son solo descriptivos: (\*) Stoutz en 1995(114), relacionándola con síndromes dolorosos de difícil control y altas dosis de opiáceos; (\*) Müller-Busch en 2005(160) establece una relación con los efectos secundarios del primer opiáceo. En ambos casos es probable que la asociación se deba más al motivo del cambio, a rotar por dolor o por efectos secundarios, más que al tipo de dolor o a la dosis de opiácea.

En tres estudios se busca una relación mediante un análisis estadístico: (\*)Kloke et al en 2000(105), encuentran un aumento de frecuencia con la duración del tratamiento y con estadio avanzado de las enfermedades, posiblemente al ser más frecuente en estas situaciones el dolor y los efectos secundarios, la frecuencia disminuye con el uso de corticoides y los Ca de cabeza y cuello; (\*) Mercadante et al en 2009(102), no encontró factores asociados; (\*) el ya referido de Riley en 2006(101), específicamente a oxicodona, que encontraron factores en el análisis univariante pero que no se mantuvieron en el multivariante.

Se puede concluir que los estudios no encuentran factores relacionados con la necesidad de rotar.

## **I.7.J. TERAPEUTICA OPIACEA Y NO OPIÁCEA**

### **I.7.J.1. OPIÁCEO**

En la tabla 34 se pueden ver los opiáceo desde los que se rota y a los que se rota. No hay ningún opiáceo de elección al que rotar, ninguno ha demostrado ser superior a otro (105).

En el trabajo de Reddy et al en 2013(127), más de la mitad de los cambios se realizaron a metadona, lo que muestra su actualidad.

### **I.7.J.2. TERAPÉUTICA NO OPIÁCEA**

No se han encontrado resultados sobre la influencia en el cambio de opiáceo de otros fármacos como los coanalgésicos, ni de posibles interacciones farmacológicas durante la rotación.

Desde que Bruera et al en 1995 (165), publicara que la utilización de forma sistemática del test Mini Mental Cognoscitivo (MEC o MMSE por sus iniciales en inglés) y de la hidratación junto con el cambio de opiáceo, mejora el diagnóstico precoz y disminuye el delirio agitado, muchos autores la recomiendan y aplican en la práctica clínica.

### **I.7.J.3. MOTIVO DEL CAMBIO.**

La razón por la que se procede al cambio de opiáceo está recogida en el anexo-tabla 11.

El motivo para cambiar depende en cada trabajo del protocolo utilizado, pero se puede decir que se rota por dolor no controlado, efectos secundarios o ambos, siendo la rotación por otras causas infrecuente.

La causa más frecuente es la presencia conjunta de dolor y efectos secundarios, denominada por algunos autores una situación de “dosis límite”.

Los efectos secundarios por los que se cambio de opiáceo fueron: (\*) neurotoxicidad (NTX) (\*) digestivos (\*) y otros con mucha menos frecuencia : sudoración, prurito o depresión respiratoria.

Entre los motivos distintos al dolor y efectos secundarios se han incluido: problemas de deglución, alto volumen de infusión, favorecer el alta, insuficiencia renal y preferencia del paciente.

Riley et al en 2013(127), refiere que es posible que el motivo del cambio se relacione con la ubicación de la rotación, siendo más frecuentes los cambios por dolor en domicilio y por efectos secundarios en pacientes hospitalizados.

### **I.7.K. EFICACIA.**

Se puede diferenciar una eficacia en dolor, en el control los efectos secundarios por los que se rota, o una eficacia global cuando se los considera en conjunto. Es recogida en el anexo-tabla 5 para los estudios retrospectivos y en la 8 para los prospectivos.

La eficacia global es de entre el 70 y 80%. En dolor del 78% con un rango entre el 54 y 94% y en el control de ES del primer opiáceo del 77% con un rango entre el 56% y el 94%. También hay un consenso general sobre su seguridad, aunque debe de ser realizada con precaución pues no está exenta de riesgos, algunos potencialmente mortales. A continuación se exponen estos resultados.

#### **I.7.K.1. EFICACIA GLOBAL: EN DOLOR Y EFECTOS SECUNDARIOS.**

Todos los trabajos señalan que es la rotación de opiáceo (RO) es una maniobra eficaz. La única excepción es el trabajo de Moryl et al en el 2002(123), en RO desde metadona; pero estos resultados no se han sido reproducido; e incluso en el estudio de Walker et al en el 2008(37), con el mismo tipo de cambio los resultados son opuestos, encontrando que la RO desde metadona es eficaz en un 85% de los casos.

La RO tiene una eficacia global en los estudios retrospectivos del 70 % (rango 64 - 100%) y en los prospectivos mayor del 80% (rango 64-90%). Se puede concluir que la eficacia es de entre un 70 y un 80%.

#### **I.7.K.2. EFICACIA EN DOLOR.**

El resultado de la rotación en cuanto a dolor tiene un doble componente: controlarlo cuando está presente y que no haya descompensaciones. Los resultados en el control del dolor pueden verse en el anexo- tablas 4 y 7 y las descompensaciones del dolor como fracaso del segundo opiáceo en el anexo- tabla 16.

##### **▪ Frecuencia en control del dolor.**

En todos los trabajos, excepto en el comentado y no confirmado de Moryl, el dolor mejoró tanto en número de pacientes con el dolor controlado como en la intensidad global del mismo(123) (37). Se produjo una mejoría en el 78% de los pacientes con un rango entre el 54 y 94%.

El intervalo temporal para el control del dolor presentó fue de pocos días, variando como es lógico según el estudio, entre ellos: 3 días con rango de 1-11 días (d) (Tse 2003(125)); 3d (Mercadante 2003 (126)); entre 4 y 7 d (Mercadante 2009(102)).

Parece interesante volver a señalar la comparación entre las RO de cambio rápido y las de 3 días, donde las dos controlan el dolor de forma similar el día 3 (Mokness 2012(121))

▪ **Frecuencia de descompensación del dolor.**

Pocos estudios recogen descompensaciones del dolor con el cambio en pacientes previamente controlados (fallo del segundo opiáceo). Entre los miles de pacientes rotados, solo se detecta esta situación en 5 casos, 4 de ellos en el mismo trabajo en el que se rota desde metadona y que no fue constatado en otro trabajo con el mismo tipo de cambio(123) (37). Por lo que se puede decir que el cambio de opiáceo, con los protocolos establecidos, no produce descompensaciones significativas en el control del dolor.

▪ **Frecuencia según el tipo de dolor.**

El cambio de opiáceo ha mostrado ser eficaz en el dolor basal y en el dolor irruptivo (112).

En dolor neuropático algunos autores han recomendado la metadona, pero esto no ha sido confirmado ya que los resultados difieren entre los estudios. Solo el estudio realizado por Gangon et al en 1999 (173) , de tipo retrospectivo con cambio de morfina a metadona, tenía como objetivo primario valorar la eficacia del cambio a metadona para el control neuropático, señalando que no tiene una eficacia especial; en otros trabajos, como resultado secundario sí señalan un efecto específico (127).

**I.7.K.3. EFICACIA EN LA RESOLUCIÓN DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS.**

La mayoría de las publicaciones coinciden en que la rotación de opiáceo es efectiva para el control de los efectos secundarios del primer opiáceo.

De los pacientes rotados se controlaron los efectos secundarios del primer opiáceo en un 77% con un rango entre el 56% y el 94%.

No hay un síntoma que se considere específico de neurotoxicidad. Stoutz et al en 1995(114), han considerado como específico de neurotoxicidad el tener mioclonias, pero en un estudio retrospectivo con solo 9 casos que se resolvieron con el cambio.

En los pacientes en que mejora el delirio, mejora primero la agitación y más tarde los test cognitivos. Por lo que según aumente el periodo de observación aumenta la frecuencia en la resolución del delirio y probablemente toda la neurotoxicidad(114).

### **I.7.L. EFECTOS SECUNDARIOS**

Los dos principales problemas del cambio de opiáceo es que el nuevo opiáceo se muestre infectivo en el control del dolor o que se produzcan efectos secundarios al mismo. Es de destacar que estos dos aspectos no están recogidos en muchos estudios, siendo probable que se trate de un sesgo de publicación.

La descripción de los efectos secundarios se realiza en las tablas del anexo que exponen las características de los distintos trabajos (4y 6 para retrospectivos; 7 y 9 en prospectivos) y de forma específica en el anexo- tabla 16.

El tipo de efectos secundarios son los comunes a los opiáceos. La frecuencia depende del estudio. Cuando se monitoriza su presencia, con intensidad leve aparecen con relativa frecuencia (hasta en un 90%) (112); aunque la mayoría de los estudios solo registra la aparición o no de severos. Pueden ser clasificados por en función de su intensidad en una escala categórica de 4 puntos (ausente, leve, moderado o severos). Pero es más frecuente determinar si ha sido preciso interrumpir la rotación de forma transitoria, saltándose varias dosis y comenzando con una dosificación inferior a la previa (118)(109) (163), o definitiva. Por último algunos recogen si se presentó una depresión respiratoria.

Los efectos secundarios relevantes incluyen (tabla 37): (\*) los que precisaron interrupción de la administración del opiáceo, definitiva o transitoria; (\*) depresión respiratoria; (\*) muerte. En la literatura la interrupción transitoria o definitiva del cambio se ha producido en 40 pacientes (168) (176) (167) (116) (127)(136) (121) (118)(123) . Se presentó una depresión respiratoria en 14 pacientes (168) (176) (167) (116) (127)(136) (121) (118)(123). La muerte súbita incluye 2 casos, un infarto agudo de miocardio y un tromboembolismo pulmonar (121). Se puede concluir que el cambio de opiáceo es una maniobra con pocos efectos secundarios, similares a otros opiáceos, pero algunos son los suficientemente graves como para controlar estrechamente al paciente, especialmente en los cambios a metadona.

	Interrupción del cambio transitorio o definitivo.	Insuficiencia Respiratoria.	Muerte súbita.
Cambios sin metadona	6	2	0
Cambios a metadona	22	12	2
Cambios desde metadona a varios opiáceos.	12	0	0

### **I.7.M. DOSE RATIO**

Como se ha ido recogiendo con anterioridad, parte de las publicaciones tienen como objetivo el cálculo de la DR en condiciones reales, son por tanto estudios de efectividad.

Se recogen en el anexo-tabla 4 y 7 en la exposición general de los trabajos, de forma más específica en el anexo-tabla 13, con el tipo de cambio y DR inicial - DR final, y de forma global los factores relacionados con la DR en el anexo- tabla 17.

Aunque varios estudios recogen la DR como resultado final, los rangos de la misma son amplios, por lo que los resultados deben de ser tomados con precaución, y como se ha dicho, no obvian la necesidad de un periodo de titulación de la dosis definitiva. En cuanto a los factores que influyen sobre la DR se encuentran: (\*) la influencia de la dosis del opiáceo previo es recogida en 8 trabajos, con distintos opiáceos de inicio y de finalización, 4 de ellos de cambio a metadona; (\*) también puede ser modificada por el motivo del cambio, siendo menor (se necesita más opiáceo) en las rotaciones por dolor, como se ha visto en el trabajo de Jia en 2015(106) y Benítez en 2009(109); (\*) hay menos evidencia de la influencia de la dirección de la rotación, en concreto en el trabajo de Lawlor et al de 1997(122), de cambio de hidromorfona a morfina y de morfina a hidromorfona; lo cual no ha sido corroborado en el de Lawlor de 1998(117), de morfina a metadona y viceversa ni en el de Mercadante del 2005(140), de cambio de FTD a metadona y viceversa; (\*)por último un trabajo, realizado por Jia en 2005(106) , ha encontrado que aumenta con la desnutrición y situación de inflamación que produce la enfermedad. No se ha encontrado relación con la edad, sexo, índice de masa corporal o metástasis.

### **I.7.N. NIVEL DE EVIDENCIA**

Para valorar el nivel de evidencia existen diferentes escalas, todas ellas muy similares entre sí. Basándose en las recomendaciones realizadas por el grupo de trabajo GRADE, publicadas por Atkins en 2004 (177), el nivel de evidencia que avala el cambio de opiáceo es bajo: grado IV y con un grado de recomendación C; es decir, que no hay suficiente evidencia para recomendar o no recomendar esta práctica.

El evidencia no es un demérito en contra procedimiento, sino que debe de considerarse como resultado de la dificultad para evaluarla desde el punto de vista de la medicina basada en la evidencia. Se debe de tener en cuenta las dificultades para realizar estudios en el escenario clínico en el que se desarrolla el cambio de opiáceo. Pacientes con cáncer, muy afectados por la enfermedad, en una situación de gran fragilidad, con múltiples síntomas, donde el control de los mismos es una prioridad, siendo el cambio de opiáceo utilizado ante el fracaso de un primer fármaco opiáceo.

Los estudios seleccionados han sido realizados sobre una cohorte de pacientes, donde se decide hacer una intervención y se estudia su resultado. Casi todos son

estudios de tipo experimental o “cuasi experimentales”, de intervención o también llamados de “antes-después”, sin grupo control y sin aleatorización. Un estudio cuenta con un grupo control histórico, realizado por Bruera et al en 1995(144). Solo hay un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA), publicado por Moksnes et al en 2011(121), que compara el cambio rápido o “stop and go” y el cambio cruzado en 3 días.

No se puede perder de vista que esta estrategia es realizada desde hace más de 20 años, incluyendo los estudios más de 3700 pacientes y donde todos los trabajos coinciden en que es una práctica eficaz y segura, con un nivel de eficacia superior al 50%(98)(100) . Con la excepción del realizado por Moryl en el 2002(123), donde el cambio desde metadona a otros opiáceos se muestra ineficaz, lo cual no ha ocurrido en otros estudios con rotación desde metadona, como de Walker en 2008(124) o Mercadante en 2005(140).

Ninguno de los trabajos se tiene en cuenta el efecto placebo sobre el dolor, el cual puede afectar a los resultados en un 21% o producir un cambio de hasta 3 puntos en una Escala Numérica Verbal de 0 a 10. Sin embargo, la mayoría de los estudios muestran un efecto sobre el dolor mayor de 3 puntos (100)

### **I.7.O. CONCLUSIONES**

Los estudios sobre rotación de opiáceo son muy heterogéneos. Tanto en el objetivo, diseño, como en el material y método.

Han sido tratados con una rotación de opiáceo más de 3700 pacientes desde 1995.

La frecuencia de la rotación de opiáceo, es decir los pacientes en tratamiento opiáceo que precisan un cambio del mismo para el control del dolor o efectos secundarios, es del de 31% (rango 12 -42 %). No se ha encontrado factores que claramente estén relacionados con la necesidad de rotar (105) (114) (160).

No hay un opiáceo de elección al que rotar, pero se pueden considerar rotaciones de primera línea las que no utilizan metadona y de segunda las que la utilizan. La elección del opiáceo al que se rota, depende de la disponibilidad del opiáceo en el país, de la dosis y vía de administración (147).

Hay recomendaciones de realizar de forma sistemática, en los pacientes con cáncer avanzado y metastásico en tratamiento opiáceo, el Mini Examen Cognoscitivo para el diagnóstico precoz y en cuando se diagnostica aplicar conjuntamente una cambio de opiáceo e hidratar al paciente(165).

La frecuencia de la rotación de opiáceo, los factores relacionados con ella o el motivo para realizarla, depende de las características de las Unidades de Cuidados

Paliativos en cuanto a sus criterios de admisión, disponibilidad de opiáceos y protocolos terapéuticos (102).

El objetivo fundamental del tratamiento opiáceo es el control del dolor, lo cual se puede conseguir con opiáceos en más de un 95% de los casos. La aplicación de la escalera analgésica de la OMS se consigue el control en un 65- 75% de los casos y cuando fracasa, con el cambio de opiáceo se consigue el control en otro 25%-30%. En los que no responden se puede proceder a un tratamiento invasivo como un bloqueo nerviosos o espinal en la búsqueda de un control del dolor en todos los pacientes (101) (102).

Como se ha visto, desde la primera serie publicada por Stoutz y cols en 1995(114), numerosos artículos muestran que el cambio de opiáceo es una práctica habitual, establecida y recomendada en los pacientes tratados con opiáceos para el dolor por cáncer, en situaciones de analgesia inadecuada con un opiáceo y/o que presentan toxicidad relacionada con el mismo. Con el cambio mejora de forma significativa el dolor y los efectos secundarios en un intervalo de tiempo relativamente corto, de unos 3 días, con un variación de entre 1-2 y 7 días. Los efectos secundarios severos del opiáceo al que se rota son infrecuentes pero potencialmente letales, por lo que requiere un seguimiento cercano, especialmente en los cambios que implican a la metadona.

Hay varios protocolos para el cambio de opiáceo a metadona. Todos han demostrado ser eficaces y seguros. Los de cambio rápido a una dosis fija tienen una tendencia a menor eficacia y efectos secundarios que los que se hacen “ad libitum”, por lo que a pesar de ser los más utilizados no hay evidencia para recomendar una modalidad determinada(149).

La Dose Ratio (DR) determinada en los trabajos tiene rango muy amplio, por lo que debe de ser tomada como un punto de partida a la hora de realizar el cambio de entre los opiáceos. Es diferente a la de los estudios de equianalgésia, especialmente en el caso de los cambios metadona. Está influenciada por la dosis del opiáceo previo, siendo recomendable en el caso de los cambios a metadona dividir la dosis previa en varios tramos con una DR distinta en cada uno de ellos. También esta influenciada por el motivo de la rotación, siendo menor en cambios por dolor y puede tener otras influencias como la dirección del cambio.

Tabla 34 (tabla VII.3.1 en anexo). Relación de estudios de cambio de opiáceo en dolor oncológico.		
OPIACEO INICIAL		OPIACEO FINAL
RETROSPECTIVOS	PROSPECTIVOS	
<p><b>Desde Varios Opiáceos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stouz<sup>A</sup></b> 1995 (114) Frec 42% n= 80.</li> <li>• <b>Bruera</b> 1995 (165). Frec 21-42%; n= 90.</li> <li>• <b>Kloke 2000</b> (105). Frec 38% n=103</li> <li>• <b>Reddy 2013</b> (107). Frec 31% n= 120</li> <li>• <b>Reddy 2014</b> (162) n= 198.</li> </ul> <p><b>Desde Metadona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Walker 2008 (124) n= 265 N= 856</li> </ul>	<p><b>Desde Varios Opiáceos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ashby</b> 1999 (147) n= 49</li> <li>• <b>Müller-Busch</b> 2005(160). Frec 12% n= 49</li> <li>• <b>Mercadante<sup>C</sup></b> 2009(102) Frec 34% n= 118</li> <li>• <b>González-Barb</b> 2014(112) Frec 26% n=67</li> </ul> <p><b>Desde Metadona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Moryl</b> 2002(123) n= 13 N=296</li> </ul>	<p>A Varios Opiáceos.</p> <p>N=1152</p>
<p><b>Desde Varios Opiáceos<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lawlor<sup>2,A</sup></b> 1997 (122) n= 74</li> </ul> <p><b>Desde Metadona<sup>5</sup></b></p>		<p>A Morfina N=74</p>
	<p><b>Desde Varios Opiáceos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Maddocks</b> 1996 (174) n= 19</li> <li>• <b>Gagnon<sup>7</sup></b> 1999 (175) n= 19</li> </ul> <p><b>Desde Morfina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Riley</b> 2006 (101) n= 48</li> <li>• <b>Narabayashi</b> 2008 (168) n= 27 N=113</li> </ul>	<p>A oxycodona</p> <p>N=113</p>
<p><b>Desde Varios Opiáceos<sup>1,2,3</sup></b></p> <p><b>Desde Morfina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lee<sup>6</sup></b> 2001 (108) n= 55</li> <li>• <b>Clemens<sup>8</sup></b> 2007(172) n= 77</li> <li>• <b>Oldemenger</b> 2012 (132) n= 104 N= 236</li> </ul>	<p><b>Desde Varios Opiáceos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wirz</b> 2006 (133) n=40</li> </ul>	<p>A Hidromorfona</p> <p>N=276</p>
<p><b>Desde varios opiáceos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Watanabe<sup>A</sup></b> 1998(178)n=17</li> </ul> <p><b>Desde Morfina<sup>9</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Paix</b> 1995(176) n=10</li> </ul> <p><b>Desde oxycodona.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hayashi<sup>9</sup></b> 2014(131) n=68</li> <li>• <b>Jia</b> 2015 (106) n= 156 N= 251</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Donner</b> 1996 (179) n= 98</li> <li>• <b>McNamara</b> 2002 (167) n= 21</li> <li>• <b>Mystakidou</b> 2003 (166) n= 321</li> <li>• <b>Morita</b> 2005 (164) n= 21</li> </ul> <p><b>Desde Morfina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kawano</b> 2011 (115) n= 51 N=512</li> </ul>	<p>A Fentanilo (F) y a Fentanilo Transdérmico (FTD)</p> <p>N=763</p>
<p><b>Desde varios opiáceos<sup>4</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hagen</b> 1999(116) n= 29</li> <li>• <b>Mercadante<sup>C</sup></b> 2012 (163) n= 345</li> <li>• <b>Rhondali</b> 2013 (127)n= 19</li> <li>• <b>Parsons</b> 2010 (148) n= 100 N= 493</li> </ul>	<p><b>Desde varios opiáceos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Moryl</b> 2005(135) n= 20</li> <li>• <b>Leppert</b> 2008(136) n= 19 N=39</li> </ul>	<p>A metadona</p> <p>N=532</p>
<p><b>Desde morfina.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DeConno<sup>B</sup></b> 1996(161). n= 36</li> <li>• <b>Lawlor<sup>5,A</sup></b> 1998 (117). n= 27 (Mo a Me n=14)<sup>5</sup></li> <li>• <b>Gagnon<sup>3,A</sup></b> 1999 (173) n= 34 (Mo-Hi a Me n=11)<sup>3</sup></li> </ul>	<p><b>Desde morfina.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tse</b> 2003(125) n= 37</li> <li>• <b>Ripamonti<sup>B</sup></b> 1998 (159) (JCO) n= 49</li> <li>• <b>Mercadante<sup>C</sup></b> 1999(169) n= 24</li> <li>• <b>Mercadante<sup>C</sup></b> 2001(134) n= 52</li> <li>• <b>Mercadante<sup>C</sup></b> 2003(126) n= 10</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Scholes</b> 1999 (141) n= 33</li> </ul> <p style="text-align: right;">N=130</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Benítez-Rosario</b> 2009 (109) n= 74</li> <li>• <b>Moksnes</b><sup>10</sup> 2011 (121) n= 42 (Mo a Me 25)<sup>10</sup></li> </ul> <p style="text-align: right;">N=288</p>	N=418
	<p style="text-align: center;"><b>Desde oxicodona.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mercadante</b><sup>C</sup> 2012 (139) n= 19</li> </ul>	N=19
<p style="text-align: center;"><b>Desde Hidromorfona<sup>3</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bruera</b><sup>1,A</sup> 1996 (118) n= 113</li> <li>• <b>Ripamonti</b><sup>4,B</sup> 1998 (119) (AO). n= 88</li> </ul> <p style="text-align: right;">N=201</p>	<p style="text-align: center;"><b>Desde Hidromorfona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bruera</b><sup>A</sup> 1995(144) n= 37</li> </ul>	N= 238
<p style="text-align: center;"><b>Desde Fentanilo y FTD</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Desde Fentanilo y FTD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Santiago-Palma</b> 2001 (137) n= 18</li> <li>• <b>Benítez-Rosario</b> 2004 (171) n= 17</li> <li>• <b>Mercadante</b><sup>7,C</sup>2005 (140) n= 31</li> <li>• <b>Mercadante</b><sup>7,C</sup>2007(180) n= 16</li> </ul> <p style="text-align: right;">N= 82</p>	N= 82
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ostgathe</b> 2012 (120) n=51</li> </ul>		Levo-metadona N= 51
<b>N total</b> N= 2292	<b>N total=</b> N= 1426	<b>N= 3718</b>
<p>Rotaciones que incluyen varios opiáceos, pero que pueden ser estudiadas como un cambio a un opiáceo determinado:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bruera<sup>1</sup> 1996 (118). Mo-Hi (n=36) y de Hi-Mo (12); y de <u>Hi a Me (n=65)</u>.</li> <li>2. Lawlor<sup>2</sup> 1997 (122) . Mo- Hi (n=44) vs Hi a Mo (n= 47)</li> <li>3. Gagnon <sup>3</sup>1999 (173) Mo - Hi a Me 11. Desde <u>Me -Mo a Hi 29</u>.</li> <li>4. Ripamonti<sup>4</sup> 1998 (119) AO. <u>Hi a Me 37/88</u>. Mo a Me 15/88. Ox a Me 15/88.</li> <li>5. Lawlor<sup>5</sup> 1998 (117). <u>Mo a Me 14</u> y Me a Mo 6</li> <li>6. Lee<sup>6</sup>. RO desde Mo 46y FTCD solo 2. Considero desde Mo.</li> <li>7. Mercadante<sup>7</sup> 2005 (140). <u>FTD a Me</u> y Me a FTD.</li> <li>8. Clemens<sup>8</sup> 2007 (172) . Desde FTD a Mo 33 y a HI 44.</li> <li>9. Hayashi<sup>9</sup> 2014 (131). Desde Mo a FTD y desde <u>Ox aFTD</u></li> <li>10. Moksnes<sup>10</sup> 2011 (121). Desde Mo 25 y desde Ox 15</li> </ol>		
<p>A.- Grupo de Trabajo de Edmonton. B.- Grupo de trabajo de Milán (DeConno-Ripamonti). C.- Grupo de Trabajo de Palermo-Mercadante. D.- Houston</p>		

## **II. ANTECEDENTES -** **JUSTIFICACIÓN- OBJETIVOS.**



## **II.1. ANTECEDENTES – JUSTIFICACIÓN- OBJETIVOS.**

### **II.1.A. ANTECEDENTES**

Desde los años 80 se ha producido un importante desarrollo e incremento en la utilización de los opiáceos para el tratamiento del dolor, siendo el más utilizado la morfina, el cual ha ido aumentando de forma exponencial a lo largo de los años. Apoyado en políticas que promueven su uso, partiendo de la publicación en 1986 del documento sobre la escalera analgésica de la OMS (15)(181).

A principios de los 90, se constata la existencia de pacientes en los cuales el uso de la morfina no controlaba el dolor o que presentaban efectos secundarios a la misma, y en los que, por tanto, era preciso cambiar o rotar de opiáceo. Una alternativa era el uso de la metadona, opiáceo clásico, barato y conocido por su utilización en terapias de mantenimiento en consumidores de heroína.

Se comenzó haciendo cambios basándose en las tablas de equivalencia entre opiáceos desarrolladas en estudios de equianalgésia, realizadas en voluntarios sanos o en pacientes con exposición aguda, sin comorbilidad y con dosis relativamente bajas. Basadas en estos estudios, el cambio de morfina a metadona se realizó con la sustitución directa de un fármaco por otro y con una equivalencia de cambio de morfina a metadona de 1:1. El resultado de su aplicación en pacientes con dolor por cáncer fue dramático, reportándose intoxicaciones severas, con depresiones respiratorias e incluso muertes.

Esta situación lleva a mediados de los 90 a considerar que la equivalencia entre un opiáceo y otro, era distinta en situaciones de administración aguda a aquellas en que existía una exposición previa al fármaco e incluso que podía ser distinta dependiendo de la dosis del opiáceo inicial. Además, en el caso concreto del cambio de morfina a metadona, a señalar a la metadona como un fármaco peligroso, que requería mucha cautela en su utilización, con una equivalencia distinta a 1:1 y se cuestionó la modalidad de cambio directo.

En base a estos planteamientos comienzan a desarrollarse estudios de cambio de opiáceo en situaciones reales, siendo publicada la primera serie de rotación de opiáceo en 1995(114). Desde entonces se ha profundizado en ellos, incluyendo: (\*) la reformulación de las rotaciones de morfina a metadona en cuanto a la forma de realizar el cambio y la equivalencia a utilizar; (\*) la introducción de nuevas líneas de tratamiento con distintos opiáceos cómo inicio y final del cambio; (\*) estudios para determinar la equivalencia entre opiáceos en condiciones reales, denominados estudios de Dose Ratio (DR) o tasa de equivalencia entre opiáceos, en pacientes con exposición previa a opiáceos, con comorbilidad y con dosis altas de opiáceos; (\*) estudios sobre la frecuencia y eficacia de la rotación de opiáceo como maniobra terapéutica.

Así, en el caso de las rotaciones de morfina a metadona, se ha estudiado: (\*) la modalidad de cambio, donde unos autores propusieron cambios cruzando ambos opiáceos forma progresiva en 3 o 7 días; otros realizaron cambios directos, suspendiendo el primero e introduciendo el segundo, administrándolo según

requiera el paciente (cambio rápido) o según las necesidades el paciente (cambio ad libitum); (\*) también se estudió determinar la Dose Ratio para el cambio entre ambos opiáceos, al principio basándose en las determinadas con los estudios de equianalgésia pero con una disminución de la dosis y posteriormente con las que se iban determinando propiamente en los estudios de Dose Ratio y la influencia en ella de distintos factores como: la cronología de la exposición previa de opiáceo, de la dosis de opiáceo inicial, etc. ; (\*) Y por último, como se ha dicho anteriormente, la eficacia del cambio.

En la actualidad se ha generalizado la rotación de opiáceo como una maniobra terapéutica necesaria en el control del dolor producido por el cáncer, siendo precisa en un 30% de los pacientes a lo largo de su evolución, en ocasiones varias veces.

Se definió el papel de los distintos opiáceos, no por haber demostrado ninguno su superioridad sobre otro, sino basándose en la seguridad en su uso, continuando la morfina como el opiáceo de inicio más utilizado; cambiándose, cuando es preciso a otros, considerándose de primera línea por la seguridad en el cambio, la hidromorfona, oxicodona, fentanilo o buprenorfina; quedando la metadona de segunda línea.

### **II.1.B. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Persisten los problemas con la Dose Ratio (DR), al proporcionar un factor de conversión con un rango muy amplio, por lo que dicho factor es sobre todo un punto de partida, siendo preciso titular la dosis de forma individual en cada paciente. Este periodo es más corto cuanto: más aproximada sean sus equivalencias, buscando el mejor equilibrio entre eficacia y seguridad, y sí se determinan factores que permitan mejorar la elección de la DR a utilizar.

Por otro lado aunque los estudios han mostrado su eficacia en el control del dolor y de los efectos secundarios, no se han realizado estudios que determinen si hay factores que condicionen esa eficacia, o que pacientes se benefician o no de esta práctica.

Dado lo limitado de la evidencia sobre el cambio de morfina por metadona hay un consenso en la literatura sobre la necesidad de incrementarla con la publicación de nuevos estudios, cuyos resultados puedan orientar a los clínicos sobre las equivalencias a utilizar, los factores que la determina, así como sobre su eficacia y los factores relacionados con la misma.

## **II.1.C. OBJETIVOS**

Este estudio plantea un protocolo de rotación de opiáceo de morfina a metadona, cuando la primera es ineficaz para el control del dolor o presenta efectos secundarios, con el cambio rápido de un opiáceo por otro, con una DR de 5:1 y de 10:1.

Entre sus objetivos se encuentra:

### **II.1.C.1. OBJETIVOS PRIMARIOS:**

#### **II.1.C.1.1. Sobre eficacia**

Determinar la eficacia y seguridad del procedimiento. En términos de:

- Frecuencia de la eficacia en dolor.
- Frecuencia en el control de los efectos secundarios neurotóxicos producidos por la morfina.
- Frecuencia de efectos secundarios de la rotación (toxicidad por la metadona)

#### **II.1.C.1.2. Sobre Dose Ratio:**

- Determinación de la Dose Ratio final tras el cambio de opiáceo.
- Determinar los factores que influyen sobre la Dose Ratio.

### **II.1.C.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Revisión de la “historia” de cambio de opiáceo en la Unidad de Cuidados Paliativos de Tenerife (UCP-T)
- Evaluar el protocolo.
- Determinación de la supervivencia tras la rotación.



### **III. MATERIAL Y MÉTODO.**



### **III.1. MATERIAL Y MÉTODO: CARACTERÍSTICAS GENERALES.**

En este capítulo se expone el material y método empleado en este trabajo. Es completado con otros dos, uno con los criterios diagnósticos empleados y otro con los instrumentos de medida empleados. Los puntos desarrollados en este tema incluyen:

- III.1.A. Características del estudio
- III.1.B. Características generales del protocolo de sustitución rápida de morfina a metadona.
- III.1.C. Variables seleccionadas.
- III.1.D. Características generales de los pacientes.
- III.1.E. Parámetros analíticos.
- III.1.F. Fármacos distintos a la metadona.
- III.1.G. Otras medidas terapéuticas.
- III.1.H. Motivos del cambio de opiáceo.
- III.1.I. Descriptivo del cambio de opiáceo.
- III.1.J. Variables de resultado relacionadas con la dosis de metadona y Dose Ratio.
- III.1.K. Variables de resultado de tipo clínico.
- III.1.L. Seguimiento a largo plazo del cambio.

#### **III.1.A. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

##### **III.1.A.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA Y AMBITO DEL ESTUDIO**

La población de referencia esta constituida por las personas con cáncer en fase terminal incluidos en el programa de atención de la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital Universitario Nuestra Señora De Candelaria, Tenerife, perteneciente al Servicio Canario de Salud, durante el periodo comprendido entre junio del año 2000 y diciembre del 2009.

##### **III.1.A.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

Ha de especificarse que el criterio para ser sometido el paciente a una rotación de morfina a metadona no coincide con el utilizado para considerarlo como evaluable para el estudio. De forma específica los criterios de inclusión en el estudio fueron:

- Pacientes en protocolo de rotación de morfina a metadona de la Unidad de Cuidados Paliativos.
- Ingresados en la Unidad de Cuidados Paliativos durante la rotación.
- Con cáncer en fase terminal. Se entiende por cáncer en fase terminal el cáncer en estadio IV del sistema TNM de la American Joint Commission on Cancer (AJCC), correspondiente al cáncer avanzado o metastásico, que no es

susceptible de tratamiento específico modificador de la enfermedad, ya sea con cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, etc.

- Índice de Karnofsky  $\geq$  del 40 %. Los que presentaban un índice inferior no fueron incluidos en el estudio debido a las dificultades para evaluar la respuesta a la rotación de opiáceos en pacientes frágiles.
- No haber recibido tratamiento radioterápico ni quimioterápico en los 15 días previos al ingreso, durante la sustitución del opiáceo o el periodo de estudio, que pudiera alterar la interpretación de los efectos de la rotación.
- Disponer de un tiempo prudencial para poder evaluar el protocolo o algunos aspectos del mismo. Este tiempo fue establecido en al menos 6 días ingresado de forma evaluable en la Unidad de Cuidados Paliativos. Las circunstancias que se consideran como no evaluable dentro de los 6 días son: la aparición de la muerte; la presencia de un proceso intercurrente que impedía el seguimiento, por ejemplo de una hemorragia masiva que precisaba de sedación; o la negativa del paciente a continuar ingresado.
- Estar recogidos en la historia clínica los datos considerados como necesarios para considerar el caso como evaluable.
- Aceptación expresa del paciente, o de sus familiares si el paciente no estaba capacitado, a ser incluido en el estudio.

### **III.1.A.3. MOTIVO DEL CAMBIO DE OPIÁCEO**

Se consideró motivo de rotación:

- Presencia de un dolor “resistente” a la morfina. Definido como severo por el propio paciente, a pesar de recibir tratamiento con morfina, tras una rápida escalada de dosis ( $> 300\%$  en 15 días).
- Presencia de efectos secundarios neurológicos atribuibles a la morfina: mioclonias, delirio, y/ o alucinaciones.
- Presencia de una situación de dosis límite: dolor no controlado y efectos secundarios neurológicos atribuibles a la morfina.

### **III.1.A.4. MODALIDAD DEL CAMBIO DE OPIÁCEO**

Se realiza una sustitución de morfina por metadona bajo una modalidad rápida (“stop and go”), interrumpiendo la dosis del primero e introduciendo el segundo fármaco, administrándolo a intervalos fijos.

### **III.1.A.5. DOSE RATIO (DR)**

Para el cálculo de la dosis diaria de metadona se aplicó una relación de conversión (DR) morfina / metadona de:

- 5 :1 de forma general.
- 10:1 en aquellos pacientes que eran especialmente tolerantes a los opiáceos precisando altas dosis o una rápida escalada de dosis y en los que no se podía estar seguro de las necesidades reales de morfina. De forma específica los criterios aplicados para la selección de esta conversión fueron:

- Dosis de morfina previa superior a 600 mg/d.
- Presencia de insuficiencia renal, con unos niveles plasmáticos de más de 1 semana de superiores a 1,5 mg/dl de creatinina sin otros parámetros sugerentes de insuficiencia renal prerrenal o posrenal reversibles.
- Presencia de delirium o psicopatología (ansiedad o depresión) con dudas razonables de si los incrementos de la dosis fueron producto de la presencia de dolor o por inadecuada interpretación de los cuadros inquietud o agitación psicomotora como dolor.

### **III.1.B. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL PROTOCOLO DE SUSTITUCIÓN RÁPIDA DE MORFINA A METADONA**

Desde el año 2000, la Unidad de Cuidados Paliativos dispone de un protocolo de sustitución rápida de morfina a metadona, establecido a partir de la información bibliográfica disponible y de la experiencia de la Unidad.

Previamente a la instauración de este protocolo, se realizaron rotaciones de morfina a metadona siguiendo otras modalidades de sustitución solapando la retirada de morfina y con progresivos incrementos de metadona, y se desarrolló otro protocolo de cambio de fentanilo trasdérmico a metadona.

A continuación se describen las características esenciales del protocolo, pudiendo consultarse el original en el capítulo: “protocolo de rotación a metadona”.

#### **III.1.B.1. MOTIVO DE LA ROTACIÓN.**

El motivo de la rotación puede ser dolor que no responde a la morfina, efectos secundarios en forma de neurotoxicidad de la morfina o ambas.

#### **III.1.B.2. PROCEDIMIENTO PARA LA SUSTITUCIÓN RÁPIDA DE MORFINA A METADONA.**

Una vez que el paciente es incluido en el protocolo, la administración de morfina es suspendida y se inicia el tratamiento con metadona.

- **Intervalo temporal entre la suspensión de morfina y la primera dosis de metadona**

La primera dosis de metadona se administra a las a las 4 horas de haber suspendido el tratamiento con morfina parenteral (subcutánea o intravenosa) o a las 6-8 horas de la última dosis de morfina oral de liberación sostenida.

- **Cálculo de la Dosis Diaria de Metadona Inicial**

Para el cálculo de la dosis diaria de metadona se aplicó la relación de conversión de morfina a metadona descrita previamente (5:1 vs 10:1).

- **Tratamiento Basal con Metadona**

La dosis diaria de metadona es administrada cada 8 horas por vía oral o parenteral. A menos que se administre en perfusión continua.

▪ **Tratamiento del dolor irruptivo.**

En caso de dolor irruptivo se administran dosis de rescate, considerada un 10% de la dosis diaria, repitiéndose sí es preciso hasta el control del dolor.

▪ **Incrementos de la Dosis Inicial de Metadona.**

La dosis diaria de metadona es modificada (incrementada o disminuida) un 30- 50 según el grado de control del dolor y/o la presencia de efectos secundarios leves atribuibles a la metadona y se suspendió si eran graves.

### **III.1.B.3.SEGUIMIENTO DE LA ROTACIÓN**

Para cambio de morfina a metadona, dada la complejidad de la sustitución, los pacientes deben de permanecer ingresados al menos 6 días.

Todos los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Paliativos reciben una valoración inicial sistemática, médica y de enfermería. A partir de este momento son evaluados de forma diaria por un médico en horario de mañana, y por enfermería cada 8 horas. En cada valoración se monitoriza, la presencia e intensidad de los síntomas, incluyendo: dolor, disnea, náuseas y vómitos, anorexia, astenia, ansiedad y tristeza; el número y motivo de los rescates; el nivel de vigilia; y el número de deposiciones. Además se valora la presencia de efectos secundarios opiáceos: (\*) de neurotoxicidad: somnolencia, sedación, depresión respiratoria, delirium, mioclonias y alucinaciones. En las situaciones en las que enfermería detecta una situación anómala, hay disponible un médico que procede a la valoración urgente del paciente.

Los pacientes en protocolo de cambio de opiáceo a metadona reciben una valoración complementaria dirigida a evaluar los efectos beneficiosos de la rotación y a detectar lo más precozmente posible las complicaciones derivadas del tratamiento con metadona. La descripción detallada de las valoraciones están descritas en los capítulos siguientes, denominados: (\*) criterios diagnósticos: (\*) instrumentos de medida. Entre sus características más relevantes se puede señalar:

- El dolor y la disnea. Se monitorizan de forma habitual en los pacientes ingresados. Por medicina cada 24 horas y por enfermería en cada turno de 8 horas.
- En el diagnóstico y seguimiento del delirio:
  - Se utilizan los test Mini- Examen Cognoscitivo (MEC), Confusion Assessment Method (CAM) y el Continuance Performance Test o test de las A.
  - En los casos que no estaba presente el delirium se realiza un seguimiento para su detección temprana, incluyendo en el caso de los médicos la realización antes de la rotación de un MEC y un test de las A; y un seguimiento del paciente por médicos y enfermeros con la realización del CAM, para en los casos sospechosos pasar a realizar un MEC y un test de las A.
  - En los pacientes que se rotan por delirium o que hay dudas sobre su presencia, el médico realiza diariamente un CAM; y cada 48 horas un MEC y un test de las A.

- En los casos con mioclonias o alucinaciones, se monitoriza su presencia por el médico referidas a un período de 24 horas y por enfermería referidas a los periodos de 8 horas.
- Los niveles de somnolencia / sedación / depresión respiratoria, se monitorizan diariamente por el médico y cada 2 horas por enfermería.
- Los síntomas digestivos como nauseas, vómitos y estreñimiento son de seguimiento diario habitual en esta unidad por parte de medicina, pero en el caso concreto de la rotación de opiáceo se realiza un diagnóstico diferencial para valorar si los cambios son atribuibles a la propia rotación.
- Determinación analítica, incluyendo: (\*) hemograma. (\*) bioquímica que incluya: urea, creatinina, sodio, potasio, GOT, GPT, GGT, calcio y proteínas totales. (\*) gasometría arterial basal de control.

El periodo de seguimiento de la rotación son 10 días.

La rotación se monitoriza con el paciente ingresado al menos durante 6 días, periodo determinado de forma arbitraria como suficiente para realizar una valoración de la misma desde el punto de vista clínico y de estabilización de la metadona.

Tras el periodo inicial de 6 días, se continua el seguimiento de los pacientes mediante dos modalidades:

- En pacientes ingresados. En los casos en que no es posible el alta como puede ser por la situación funcional del paciente y por necesidades sociofamiliares, el paciente es seguido con controles diarios hasta su fallecimiento o traslado a un centro de enfermos crónicos. En este caso se continua con el seguimiento general de los pacientes ingresados, según la monitorización de síntomas recogida en el capítulo de instrumentos de medida.
- En pacientes dados de alta. Se suministra al paciente un teléfono de contacto de atención sanitaria 24 horas. Se realiza un seguimiento en consultas externas, se establece: una primera cita el día 10 del cambio, una segunda 10-15 días después, y posteriormente un seguimiento mensual. Sí lo precisara su situación clínica, se procedería a un seguimiento más precoz y estrecho. En todas estas citas se investiga de forma específica el control de síntomas, la presencia de efectos secundarios, el incumplimiento terapéutico o dificultades de prescripción o de administración. Buscando efectos secundarios o problemas de uso que se han descrito en algunos casos.

### **III.1.C. VARIABLES SELECCIONADAS**

Se recogieron variables relacionadas con:

**I.- Características generales de los pacientes**, incluyendo: demográficas (edad y sexo); antecedentes oncológicos (tipo de tumor y extensión), antecedentes patológicos- comorbilidad (renal, hepática, cognitiva, psicopatología); situación funcional.

**II.- Características clínicas**, incluyendo: síntoma por el que el paciente estaba en tratamiento opiáceo; dolor; disnea; síntomas neuropsiquiátricos.

**III.- Parámetros analíticos.**

**IV.- Tratamiento asociado de los pacientes:** fármacos distintos a la metadona.

**V.- Otras medidas terapéuticas:** reiterada de psicotropos e hidratación.

**VI.- Motivo del cambio de opiáceo.**

**VII.- Descriptivo del cambio de opiáceo**, incluyendo: (\*) morfina: tiempo de exposición previa, dosis; (\*) DR para el cambio de morfina a metadona.

**VIII.- Variables de resultado relacionadas con la dosis de metadona y Dose Ratio.**

**IX.- Variables de resultado de tipo clínico**, incluyendo: (\*) resultado en el control del dolor; (\*) resultados en el control de la neurotoxicidad; (\*) resultados en efectos secundarios de la metadona; (\*) otro grupo de variables estudiadas para valorar de forma conjunta los resultados clínicos en el dolor o síntomas neurológicos y los efectos secundarios.

**X.- Seguimiento a largo plazo de la rotación.**

A continuación se describen las distintas variables.

### **III.1.D. CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE**

#### **III.1.D.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS: EDAD Y SEXO.**

La **edad** viene referida a la que tiene el paciente el día en que se realiza la rotación.

#### **III.1.D.2. ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS: TIPO Y EXTENSIÓN DEL CÁNCER**

##### **III.1.D.2.1. Tipo de Tumor**

El cáncer fue clasificado según el órgano primario en el que se originó, incluyendo las siguientes posibilidades: Pulmón, Mama, Próstata, Digestivo excepto hígado y páncreas, Hígado, Páncreas, Ginecológico, SNC, Cabeza y Cuello, Tiroides, Hematológico, Cutáneo, Urológico, Primario desconocido y Otros.

Para su análisis posterior se procedió además, a la agrupación de distintos tumores como el de cáncer de próstata y el de cabeza y cuello, frente a otros tipos de cáncer con el fin de valorar en el estudio el impacto de cánceres que provocan dolor con especial intensidad.

##### **III.1.D.2.2. Extensión tumoral.**

Se consideró la presencia de afectación a distancia, diagnosticada mediante pruebas complementarias, antes o durante la rotación, y fue clasificada como: (\*) cerebral: ante la presencia de afectación cerebral, en forma de metástasis cerebrales o carcinomatosis meníngea, diagnosticada; (\*) ósea: ante la presencia de afectación ósea diagnosticada, mediante gammagrafía ósea o radiografías convencionales; esta a su vez se clasificó en: (i) generalizada, cuando está afectado más de un hueso, y (ii) localizada; (\*) hepática: con diagnóstico mediante pruebas de imagen como ecografía o TAC.

#### **III.1.D.3. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS- COMORBILIDAD**

Como enfermedades o disfunciones del paciente que pudieran afectar la rotación en términos de: valoración, realización o resultado; se determinó la presencia de afectación renal, hepática, cognitiva y psicopatología.

##### **III.1.D.3.1. Afectación renal global, aguda y crónica.**

Se define la insuficiencia renal cuando la creatinina plasmática es  $> 1.5$  mg/dl.

Se consideró crónica cuando estaba presente antes de la rotación durante más de tres meses y aguda cuando no era conocida.

##### **III.1.D.3.2. Afectación hepática**

Definida como la presencia de enfermedad hepática no tumoral, diagnosticada antes o durante la rotación, por ej. cirrosis etílica o vírica.

### **III.1.D.3.3. Afectación cognitiva-demencia: frecuencia e intensidad.**

#### **▪ Frecuencia**

Definida por la presencia de una alteración cognitiva o demencia como antecedente personal previo a la rotación. El diagnóstico de demencia se basa en los criterios del DSM IV, descritos en el capítulo “criterios diagnósticos”.

Los datos se obtienen mediante la integración de la entrevista clínica y test psicométricos descritos en el capítulo instrumentos de medida, ya que estos por si solos no tienen capacidad diagnóstica. La secuencia diagnóstica en el protocolo puede adoptar distintas formas:

- Antecedente de demencia diagnosticada (informes médicos previos).
- Se diagnostica en el momento de la rotación, mediante entrevista dirigida y test MEC o TIN, con los siguientes criterios:
  - MEC compatible + anamnesis del paciente + anamnesis específica a los familiares.
  - MEC + TIN compatible + anamnesis del paciente.

#### **▪ Intensidad**

En los casos en que estaba presente el deterioro cognitivo se clasifica el deterioro en leve, moderado o severo. Para esto se utilizan los criterios de clasificación del DSM III-R, del MEC o del GDS, recogidas en el capítulo de criterios diagnósticos.

### **III.1.D.3.4. Psicopatología**

Se realizó una anamnesis dirigida por parte del médico sobre la presencia de psicopatología, valorando su repercusión en el paciente y la interferencia sobre su valoración de los síntomas.

### **III.1.D.4. CARACTERÍSTICAS FUNCIONALES: ÍNDICE DE KARNOFSKY E ÍNDICE DE KATZ.**

La situación funcional del paciente es un parámetro de gran interés como marcador del estado general en que se encuentra y del deterioro que le causa la enfermedad. Para valorarla se consideró la situación en la semana previa a la rotación

Para definirla utilizamos los índices el de Karnofsky y el índice de Katz. Una descripción amplia de estos índices se encuentra en el capítulo de instrumentos de medida. De forma resumida consisten en:

#### **III.1.D.4.1. Índice de Karnofsky.**

Valora el grado de afectación del paciente por la enfermedad, puntuando entre 100 (mejor posible) y 0 (la muerte) según las necesidades de ayuda médica y repercusión sobre su actividad en general

#### **III.1.D.4.2. El índice de Katz.**

Valora la repercusión sobre las actividades básicas de la vida diaria: comer, aseo, vestido, transferencia y continencia. En relación al número de actividades en las que el paciente es dependiente se clasifica en categorías desde la A hasta la G, donde A

es la situación de independencia para todas las actividades y G la de mayor dependencia.

### **III.1.D.5.VARIABLES CLÍNICAS: DOLOR, DISNEA Y NEUROTOXICIDAD**

A continuación se describe, de forma somera, las variables clínicas que tienen especial trascendencia para evaluar el protocolo de sustitución de morfina a metadona.

#### **III.1.D.5.1. Síntomas por los que el paciente está en tratamiento opiáceo.**

Se recoge cual fue el síntoma clave por el que el paciente precisaba tratamiento opiáceo. En concreto incluye el motivo por el que se inició el tratamiento opiáceo: dolor, disnea, o ambas.

#### **III.1.D.5.2. Valoración del dolor**

El dolor es un síntoma clave en el tratamiento con opiáceos, pues es su principal indicación. Por esta razón se determina la frecuencia con la que aparece en la serie, su intensidad y el tipo de síndrome doloroso que presenta el paciente.

##### **▪ Dolor: frecuencia de aparición**

Se determina su frecuencia de aparición.

##### **▪ Dolor: Intensidad del dolor**

La intensidad del dolor es un punto clave en la monitorización de la respuesta a la rotación. Se determina:

###### **➤ Mediante entrevista clínica:**

- ✓ La intensidad es la referida por el paciente en todos los casos en los que es posible. Si no lo es, por delirio o por otra causa, la valoración se realiza con entrevista a un familiar. Esta valoración es complementada por el personal de enfermería y valorada por el médico.
- ✓ Se utiliza para cuantificarla una escala numérica o una escala categórica, según la colaboración del paciente. En la primera se puntúa entre 0 y 10 la intensidad del dolor, considerando que 0 es la ausencia de dolor y 10 el dolor más intenso imaginable. En la segunda se clasifica la intensidad del dolor mediante una escala categórica de 4 puntos, en ausente – leve-moderado-severo.
- ✓ La valoración de la intensidad del dolor es realizada por el personal médico por las mañanas, y a lo largo del día por las enfermeras. Estas administran las dosis extras de la metadona según la situación de dolor del paciente.

###### **➤ Intensidad del dolor en cuanto al número de rescates que precisa en un día.**

Se valoró diariamente el número de dosis extras de medicación para su control.

- **Tipo de Dolor**

Este se clasifica según los posibles mecanismos causantes en: somático (somático no óseo u óseo), visceral, neuropático o mixto.

- **Situación de control del dolor tras el tratamiento.**

Se define como la “situación de dolor final alcanzado”, aquel que no se modifica de intensidad en las 72 horas siguientes, ni precisa cambios en la dosis de opiáceo por su causa. El objetivo es soslayar posibles modificaciones en la intensidad del día a día, y considerar el síntoma estabilizado en un nivel.

- **Descompensación del dolor en relación a la rotación**

Definido como dolor severo no atribuible a proceso interrecurrente, ya sea por:

- Estar previamente ausente y comenzar durante la maniobra de rotación.
- Estar presente y empeorar con la rotación.

### **III.1.D.5.3. Valoración de la disnea: frecuencia e intensidad**

- **Frecuencia**

Los opiáceos forman parte del tratamiento sintomático de la disnea. La valoración de la disnea no es un objetivo primario del estudio, es un signo de mal pronóstico vital y no se considera como motivo para cambiar de opiáceo. Aún así se monitoriza esta situación por sí hubiera situaciones de descompensación durante la misma.

- **Intensidad**

Es valorada por el propio paciente en una escala cualitativa como ausente – leve-moderada o severa.

### **III.1.D.5.4. Valoración de los síntomas neurológicos- neurotoxicidad**

Los pacientes con cáncer pueden presentar distintos síntomas neurológicos secundarios a la afectación del Sistema Nervioso Central. Entre los más frecuentes se encuentra: delirio, mioclonias, alucinaciones o somnolencia. Pueden estar causados directamente por la enfermedad, por complicaciones clínicas (infecciones o alteraciones hidroelectrolíticas) o por el tratamiento. En cuanto a este último, los fármacos con efectos adversos centrales, también llamada neurotoxicidad (NTX), incluyen a los opiáceos, las benzodiazepinas y los antidepresivos tricíclicos. En el contexto de una rotación de opiáceo pueden estar presentes como causa del cambio de opiáceo o desencadenarse durante esta.

- **Neurotoxicidad**

Se consideraron como criterios de neurotoxicidad (NTX) provocada por el tratamiento opiáceo, la aparición de forma individual o combinada de síntomas neurológicos (delirio, mioclonias o alucinaciones), tras descartar otras causas como son: metabólicas, neurológicas, infecciosas o farmacológicas que los pudiesen justificar.

Se realiza un seguimiento de la presencia de estos síntomas, recogiendo su duración y características, antes de la rotación, durante la misma y a la finalización

de la rotación. Se determina, por tanto, su evolución y relación con el opiáceo inicial, el efecto del cambio de opiáceo, o si aparecen en el contexto del nuevo opiáceo como efecto secundario del mismo o a su finalización. Su evaluación se hace con la misma frecuencia que el dolor.

#### ▪ **Delirium -Delirio**

El diagnóstico se realizó siguiendo los criterios del Diagnóstico Statistic Manual (DSM-IV) descritos en el capítulo instrumentos de medida.

La evaluación del cumplimiento de dichos criterios se realizó según distintos instrumentos, descritos en el capítulo “instrumentos de medida”, y que incluyen:

- **Confused Assessment Meted (CAM)**, instrumento para la valoración del delirium descrito por Inouye, realizado a los familiares del paciente.
- **Test de las A** (Continuance Performance Test), o el test de los dígitos directos, para evaluar la atención.
- **El Mini Examen Cognoscitivo (MEC) de Lobo**, para evaluar la función cognitiva, con un punto de corte establecido para considerar el test como patológico de 24.

La resolución del delirium fue considerada cuando se normalizó el comportamiento del paciente, desaparecieron los trastornos de la percepción, la ejecución de los test de atención focal fue normales, el rendimiento en el MEC mejoró hasta obtener una puntuación igual o superior a 24 puntos.

#### ▪ **Mioclónicas**

Su presencia fue valorada en relación a la información que aportaba el paciente y/o sus familiares. El diagnóstico se confirma cuando son objetivadas por los profesionales de la unidad de cuidados paliativos, durante la exploración del paciente o en cualquier momento a lo largo del día.

Su resolución fue establecida cuando, el paciente y/o los familiares, referían que habían desaparecido y no se objetivaban en la exploración médica ni en los controles realizados por el personal de enfermería.

#### ▪ **Alucinaciones**

Su presencia fue valorada en relación a la información aportada por el paciente o familiares. En los casos confusos, el paciente fue ingresado y sometido a observación, confirmándose el diagnóstico si las alucinaciones se presentaron durante el ingreso. Se valoró el tipo de las mismas según el sentido afectado. Se consideró la resolución de forma similar a las mioclónicas.

#### ▪ **Somnolencia**

Se evaluó su presencia por entrevista al paciente.

En el momento de la rotación solo se recogió su presencia cuando estaba asociada a otro síntoma neurológico, pues por sí sola no se consideró como motivo de rotación. Sí se hizo un seguimiento de su presencia durante la rotación, como efecto secundario de la metadona.

#### **III.1.D.5.5. Valoración de los síntomas digestivos**

En otros estudios estos síntomas fueron un motivo de rotación de opiáceo. En nuestro grupo de trabajo y en este trabajo no se consideraron como tales, por lo que no se realiza una valoración específica, siendo valorados en el contexto de la valoración general de síntomas del paciente.

#### **III.1.E. PARÁMETROS ANALÍTICOS**

Determinación de parámetros hematológicos y bioquímicos, seleccionados para descartar complicaciones que pudieran justificar una descompensación del dolor vs una situación de neurotoxicidad, principalmente infecciones o alteraciones metabólicas. Cuando se detectó alguna de estas alteraciones fueron tratadas de forma específica y el paciente no entró en protocolo de cambio de opiáceo. Por otro lado estas determinaciones detectaban factores de riesgo que pudieran modificar la respuesta opiácea (insuficiencia hepática y/o renal).

Las determinaciones incluían: hemoglobina, linfocitos, urea, creatinina, proteínas totales, sodio, potasio, GOT, GPT, y GGT.

No se realizó determinación analítica en todos los pacientes, sino en aquellos en los que se decidió, en sesión clínica, su indicación en base a la situación general y clínica del paciente.

#### **III.1.F. FÁRMACOS DISTINTOS A LA METADONA**

Se determinaron todos los fármacos presentes en la rotación, incluyendo: analgésicos (AINE), coanalgésicos, psicotropos, corticoides, laxantes, u otros.

##### **III.1.F.1.1. Analgésicos**

El único analgésico que se utilizó durante la rotación fueron los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE).

Se determinó el número de pacientes en los que estaba presente.

### III.1.F.1.2. Coanalgésicos

Los principales fármacos coanalgésicos considerados se recogen la tabla 1.

Tabla 1. Fármacos coanalgésicos	
<b>Fármacos Adyuvantes.</b> Grupos farmacológicos, cuyo uso primario no es el analgésico, pero con capacidad de aliviar el dolor en determinadas circunstancias.	
<b>Coanalgésicos:</b> Fármacos adyuvantes con acción analgésica propia.	
Antidepresivos	Tricíclicos: Amitriptilina, Nortriptilina, Imipramina- Clorimipramina.
	Inhibidores de la recaptación de Serotonina: Floxetina, Paroxetina, Citalopram.
	Inhibidores de la recaptación de Noradrenalina: Duloxetina, Venlafaxian
Anticonvulsionantes	Fenitoina, Ac Valproico Carbamacepina y Oxcarbacepina, Gabapentina y Pregabalina, Topiramato, Lamotrigina
Antiespasmódicos	Baclofeno
Bifosfonatos	Pamidronato, Ac Zoledrónico.
Corticoides	Dexametasona
Anestésicos sistémicos	Ketamina a dosis sub-anestésicas.
Anestésicos locales	Lidocaína

### III.1.F.1.3. Corticoides

Se determina su presencia y tipo antes y durante la rotación, así como sus dosis.

La dosis es expresada en mg equivalentes de dexametasona, y en equivalencia oral:  
1 mg VO = 1 mg EV = 1 mg SC.

### III.1.F.1.4. Fármacos modificadores del metabolismo de la metadona.

En la sección I- tabla 23, se pueden ver los fármacos inductores e inhibidores de la metadona cuya presencia fue monitorizada. A estos se unió estar recibiendo inhibidores de la bomba de protones (IBP), que pueden tener un efecto sobre el citocromo y por tanto a nivel teórico afectar el metabolismo de la metadona.

Las posible interacciones clínicas detectadas son valoradas en sesión clínica por los médicos de la unidad de cuidados paliativos para valora la posible relación causal.

### **III.1.G. OTRAS MEDIDAS TERAPEÚTICAS**

Se recogen medidas terapéuticas que pudieron influir en la rotación, como es la hidratación o la retirada de fármacos.

#### **III.1.G.1.1. Retirada de fármacos psicótrpos**

En el caso de neurotoxicidad, además del cambio de opiáceo, se procede a la retirada de otros fármacos que pudieran generarla, especialmente benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos.

#### **III.1.G.1.2. Hidratación**

En el caso de la hidratación, se considera ésta como la administración de suero fisiológico o glucosado al 5 %, en volumen de 1000 a 1500 cc / 24 h. La hidratación ha sido propuesta como una medida terapéutica eficaz para favorecer el aclaramiento renal de los metabolitos tóxicos de la morfina como se ha señalado en la introducción de este trabajo.

#### **III.1.G.1.3. Tratamientos de otras patologías o situaciones clínicas intercurrentes que pudieran modificar la rotación.**

Se recogieron de las historias clínicas todos los procesos clínicos aparecidos durante la rotación, incluyendo: infección local o sistémica, insuficiencia renal aguda, EPOC reagudizado, hipoxia, tromboembolismo pulmonar, obstrucción intestinal, hipoglucemias sintomáticas, hipercalcemia, ictericia, hemorragia digestiva, psicopatología severa, sd de disfunción intestinal por opiáceos y diagnóstico durante la rotación de fase agónica.

### **III.1.H. MOTIVO DEL CAMBIO DE OPIÁCEO**

Los motivos para el cambio elegidos para este trabajo se han expuesto con anterioridad, comprendiendo el dolor que no responde a morfina, la presencia de efectos secundarios de la morfina o ambos.

Además en los resultados preliminares de este estudio ya publicados, el motivo se agrupó en dos: (\*) cambio por dolor, incluyendo los rotados por dolor + los rotados por dolor y neurotoxicidad; (\*) solo neurotoxicidad.

En este estudio, al aumentar el número de pacientes, se realiza un análisis de los motivos por separado y luego la agregación por: (\*) dolor (dolor + dolor y NTX); (\*) por neurotoxicidad (NTX + dolor y NTX).

### **III.1.1. DESCRIPTIVO DEL CAMBIO DE OPIÁCEO.**

- **Rotación de opiáceo previo a la morfina.**

Se recogió sí el paciente había estado con algún opiáceo previo a la morfina y la duración de la exposición a dicho opiáceo.

- **Morfina**

Se recoge el motivo de su utilización (dolor o disnea), el tiempo de exposición a este fármaco, sí había un rápido incremento o escalada de la morfina, su dosis antes del cambio y la vía de administración.

Se consideró un rápido incremento o escalada en la dosis de morfina cuando con la utilización de la misma el paciente persistía con dolor severo, y la escalada de dosis no solo había sido del 300% en 15 días (criterio de inclusión en el estudio), sino que se había producido dicho incremento en un periodo menor o igual a 7 días.

La dosis de morfina se utiliza como variable cuantitativa en general, pero también se utilizan distintos puntos de corte. En estudios previos y en la el trabajo previo de nuestro grupo de trabajo se ha sido utilizado: >90, entre 90 y < 300 , o mayor de 300 (mg/día)

La vía de administración puede ser oral a parenteral. Esta última en las modalidades de (\*) subcutánea (SC) en bolos o perfusión continua; (\*) o endovenosa (EV).

- **Cambio de morfina a metadona**

Se registra la vía de administración de ambos fármacos y el intervalo temporal, el periodo de “lavado” entre la retirada de la morfina y la primera dosis de metadona.

La Dose Ratio elegida viene determinada por el protocolo, 5:1 vs 10:1. En el caso de los cambios 10:1 se registra el motivo para haber elegido este factor de conversión.

La dosis de metadona elegida sufre pequeñas modificaciones para adaptar la calculada a la presentación farmacéutica disponible de metadona. Por lo que con esta dosis se calcula la Dose Ratio de conversión real entre la morfina y la metadona.

### **III.1.J. VARIABLES DE RESULTADO RELACIONADAS CON LA DOSIS DE METADONA Y DOSE RATIO.**

La dosis de metadona y la Dose Ratio final es determinada en todos los pacientes, pero para su estudio analítico se seleccionan únicamente los datos de los pacientes que estabilizan la dosis durante el cambio.

#### **▪ Metadona**

Se determina la dosis inicial de metadona, el número de cambios y la dirección de los mismos (subidas o bajadas) durante el periodo de observación de 10 días, así como la dosis de metadona el día en que se estabiliza la rotación y la del día 10.

Se considera la rotación estabilizada, el primero de los días, cuando la dosis de metadona no es modificada durante 3 días consecutivos.

#### **▪ Dose Ratio final morfina metadona**

Esta Dose Ratio o relación entre la dosis inicial de morfina y la final de metadona, es calculada con la dosis de estabilización (DR de estabilización) y la del día 10 del cambio (DR día 10). La del día 10 es la que se utiliza como variable dependiente para el estudio de DR entre ambos opiáceos.

### **III.1.K. VARIABLES RESULTADO DE TIPO CLÍNICO.**

Incluyen: (\*) resultado en el control del dolor; (\*) resultados en el control de la neurotoxicidad; (\*) resultados en efectos secundarios de la metadona; (\*) otro grupo de variables para valorar de forma conjunta los resultados clínicos en el dolor o síntomas neurológicos y los efectos secundarios.

#### **▪ Resultados en el control del dolor**

Se registra la situación de dolor después de la rotación, para posteriormente compararla con la situación previa.

Para valorar el éxito en el control del dolor se puede considerar la estabilización de la dosis de metadona (3 días sin cambio de dosis), o estar 3 días consecutivos con un dolor ausente o leve, o aumentando el nivel de exigencia estando 7 días consecutivos con un nivel de dolor ausente o leve.

#### **▪ Resultados en el control de la neurotoxicidad.**

De forma similar al dolor, se valora su situación después de la rotación, para realizar la comparación con la situación previa.

Los pacientes presentan como neurotoxicidad delirio, mioclonias o alucinaciones. Se considera como éxito en el control de la neurotoxicidad su desaparición independientemente de su forma de presentación.

▪ **Resultados en efectos secundarios de la metadona.**

Los efectos secundarios fueron monitorizados mediante el seguimiento de la rotación evaluando los síntomas por parte del paciente mediante el cuestionario ESAS como se ha comentado.

- **La somnolencia.** Fue evaluada por el paciente, añadiéndola a la valoración del ESAS. Por parte de los profesionales mediante la escala categórica denominada Escala de Ramsay (ver instrumentos de medida y la escala en los anexos al final de la tesis).
- **Se consideró como depresión respiratoria cuando su frecuencia disminuyó de 10 por minuto.**
- En los casos en que la somnolencia era severa y se sospechaba una afectación respiratoria se realizó una **gasometría arterial**, registrándose la retención de carbónico ( $PCO_2 > 45$  mm Hg), la hipoxemia ( $PO_2 < 80$  mg Hg) o la insuficiencia respiratoria ( $PaO_2 < 60$  mg Hg). Se registró en los casos en que fue preciso el uso de oxigenoterapia y/o naloxona.

Así mismo se determinó si por el efecto secundario fue preciso, saltarse la administración de alguna dosis de metadona, disminuir la dosis basal o interrumpir la rotación.

**Los efectos fueron clasificados como:** (\*) leves, si fueron así considerados por los pacientes, fueron transitorios y no requirieron modificación de la dosis de metadona, (\*) moderados, cuando fueron considerados así por los pacientes, y requirieron una reducción de la dosis de metadona, siendo clasificado así, específicamente la sedación sin alteraciones respiratorias, (\*) graves, cuando pudieron comprometer la vida del paciente si no se realizaba una actuación correctora específica como la suspensión temporal de la metadona con reducción posterior de la dosis, y / o el uso de oxigenoterapia, y / o el uso de naloxona.

▪ **Valoración global de la rotación.**

Se determinó como variable global del éxito de la rotación cuando concurrían en el mismo paciente la eficacia en el control del dolor (3 o 7 días), la eficacia en el control de la neurotoxicidad y la ausencia de efectos secundarios de la metadona.

**III.1.1. VARIABLES PARA EL SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE LA ROTACIÓN.**

Se determinaron como variables secundarias si se mantuvo la metadona hasta el éxito o si fue preciso suspenderla, si se presentaron otros efectos secundarios de la metadona a largo plazo y el tiempo total en tratamiento con metadona y el tiempo de supervivencia tras la rotación,



## **III.2. MATERIAL Y MÉTODO: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

En este capítulo se exponen los criterios diagnósticos utilizados en el protocolo, incluyendo:

- III.2.A. Dolor
- III.2.B. Demencia.
- III.2.C. Síndrome de Neurotoxicidad Inducida por Opiáceos.
- III.2.E. Delirio
- III.2.F. Mioclonias
- III.2.G. Alucinaciones
- III.2.H. Intoxicación por opiáceos.

### **III.2.A. DOLOR**

El dolor en los pacientes con cáncer ha sido expuesto en profundidad en la introducción (capítulo 2), por lo a continuación se exponen sus características como variable del estudio.

#### **III.2.A.1. DIAGNÓSTICO.**

Se basa en la valoración que realiza el paciente (“gold estándar”). En los casos en que no pude hacerlo lo valora un familiar o el sanitario. Se valora al ingreso, y en el seguimiento una vez ingresado por enfermería en cada turno (cada 8 horas) y por el médico en el turno de mañana.

En la rotación de opiáceo el dolor es clasificado en función de su mecanismo fisiopatológico de producción y según su intensidad.

### **III.2.B. DEMENCIA**

#### **III.2.B.1. CONCEPTO.**

La demencia es un síndrome clínico que se caracteriza por un deterioro de las capacidades intelectuales, con el requisitos de que este deterioro sea adquirido (descartando así los retrasos mentales congénitos o de la infancia), progresivo (empeore en el tiempo) y crónico (dure más de seis meses), y lo que es más importante, que dicho deterioro origine desadaptación social.

#### **III.2.B.2. DIAGNÓSTICO.**

En la Unidad de Tenerife y por tanto en el protocolo de rotación de opiáceo, su diagnóstico se basa en los criterios del DSM IV ( tabla 2) (182).

Los datos se obtienen mediante la integración de la entrevista clínica y test psicométricos, descritos en el capítulo “instrumentos de medida”, ya que estos por si solos no tienen capacidad diagnóstica.

La secuencia diagnóstica en el protocolo puede adoptar distintas formas:

(\*) Antecedente de demencia diagnosticada (informes médicos previos).

(\*) Se diagnostica en el momento de la rotación, mediante entrevista dirigida y los test Mini Examen Cognoscitivo (MEC) o del informador (TIN). Según los siguientes criterios:

- MEC compatible + anamnesis del paciente + anamnesis específica a los familiares.
- MEC + TIN compatible + anamnesis del paciente.

Tabla 2. Criterios de demencia del DSM IV.

- 1.- Deterioro de la memoria a corto (5 minutos) y largo plazo (hechos, fechas, personas conocidas en le pasado).
- 2.- Al menos una de las siguientes alteraciones cognitivas:
  - Afasia: alteración del lenguaje (comprender, denominar).
  - Apraxia: deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras a pesar de que la función sensorial este intacta.
  - Agnosia: fallo en el reconocimiento o la identificación de objetos a pesar de que la función sensorial está intacta.
  - Alteración de la actividad constructiva (ejecución): planificar, organizar, secuenciar u abstraer.
- 3.- Repercusión significativa en las actividades laborales y / o sociales.
- 4.- Debe de suponer un declive o merma respecto a un nivel de funcionamiento previo.
- 5.- Los déficit no aparecen exclusivamente en el transcurso de un delirium, aunque éste puede superponerse a una demencia.
- 6.- Etiológicamente relacionada con una causa orgánica o a los efectos persistentes de una sustancia (incluyendo exposición a toxinas) o a una combinación de ambas.

### **III.2.B.3. CLASIFICACIÓN SEGÚN LA INTENSIDAD.**

Se han utilizado distintas escalas de gravedad de la demencia, siendo la que goza de más consenso la Global Deterioration Scale (GDS) de Reisberg, que se puede completar con escalas auxiliares como la Funtional Assessment Stage (FAST). Se diseñó para demencia tipo Alzheimer, no conociéndose con claridad su efectividad para la graduación de otros tipos de demencias. Permite comparar GDS con MEC.

El DSM III-R realiza una división más sencilla en tres estadios, división que no es mantenida en el DSM IV. También permite una graduación de los estadios con el MEC. Otra división es la que realiza el Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer en función de sus resultados (183)

En el protocolo de rotación de opiáceo clasificamos la demencia en ausente, leve, moderada y severa, básicamente a través del MEC, tal y como se recoge en la tabla específica en los anexos al final de la tesis.

### **III.2.C. SÍNDROME DE NEUROTOXICIDAD INDUCIDA POR OPIÁCEOS (NIO)**

El NIO ha sido expuesto en profundidad en el capítulo dedicado a los aspectos farmacológicos de los opiáceos (capítulo 3), por lo a continuación se exponen solo las características del delirio, mioclonias y alucinaciones como variable del estudio.

### **III.2.D. DELIRIUM**

#### **III.2.D.1. CONCEPTO.**

Es un síndrome clínico con distintos síntomas y etiologías. Se caracteriza principalmente por ser una situación aguda que afecta la conciencia (nivel de conciencia, atención) y las capacidades cognitivas o la percepción. Otras características clínicas lo constituyen las perturbaciones del ciclo del sueño-vigilia, delirios, labilidad emocional y trastornos de la actividad psicomotora.

#### **III.2.D.2. DIAGNÓSTICO.**

El diagnóstico se basa en los criterios del DSM IV (tabla 3) (182). Los datos se obtienen mediante entrevista clínica y utilizando test psicométricos. Los test usados se describen en el capítulo de instrumentos de medida, siendo estos el MEC para la evolución cognitiva, el CAM como instrumento específico de diagnóstico y distintas pruebas que exploran la atención. En el MEC el punto de corte establecido para considerar el test como patológico, presencia de deterioro de las funciones cognitivas es de < 24 puntos.

Tabla 3. Criterios de delirium del DSM IV.

- |  |
|--|
| <p>A.- Alteración de la conciencia (p. ej., disminución de la capacidad de prestar atención al entorno) con reducción de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.</p> <p>B.- Cambio en las funciones cognoscitivas (como deterioro de la memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por una demencia previa o en desarrollo.</p> <p>C.- La alteración se presenta en un corto período de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.</p> <p>D.- Demostración, a través de la historia, de la exploración física o de las pruebas de laboratorio, de que el delirium tiene una causa médica.</p> |
|--|

### **III.2.D.3. CLASIFICACIÓN**

#### **III.2.D.3.1. Clasificación según la intensidad.**

Existen distintas escalas más o menos complejas para graduarlo, la mayoría de aparición en los últimos años. En el protocolo no se utiliza ninguna escala para valorar la agitación.

#### **III.2.D.3.2. Clasificación según el tipo de delirio.**

Se clasifica según la afectación psicomotora en hiperactivo, hipoactivo y mixto (184):

- Hiperactivo. Definido por síntomas de hiperactividad: agitación, hiperreactividad, agresividad, alucinaciones, y delirios.
- Hipoactivo. Definido por síntomas de hipoactividad: disminución de la reactividad, actividad motora, retraso del habla, e inexpressividad facial.
- Mixto. Combinación de características hipoactivas e hiperactivas

#### **III.2.D.3.3. Clasificación según la presencia de síntomas psicóticos.**

Según la presencia o no de ideas delirantes y alucinaciones se divide en con y sin síntomas psicóticos.

#### **III.2.D.3.4. RESOLUCIÓN.**

Se considera el delirio resuelto cuando se normaliza el comportamiento del paciente, desaparecen los trastornos de la percepción, la ejecución de los test de atención focal fue normal y el rendimiento en el MEC mejoró, hasta obtener una puntuación igual o superior a 24 puntos.

Se debe tener en cuenta que tras una rotación de opiáceo efectiva, se resuelve el delirio de forma progresiva. Primero las alteraciones conductuales, el nivel de vigilia, la atención y en último lugar los test cognitivos. Por esta razón, la frecuencia de resolución depende del espacio temporal transcurrido tras el cambio de opiáceo. Muchos autores consideran su resolución en base al juicio clínico médico más que a la normalización del MEC.

### **III.2.E. MIOCLONIAS**

Se valora su presencia o ausencia y si son localizadas o generalizadas.

#### **III.2.E.1. CONCEPTO.**

Las mioclonias son contracciones súbitas, breves e involuntarias, que afectan a un fascículo muscular, músculos aislados o grupo neuromusculares, con o sin desplazamiento. Se pueden producir por la contracción breve y simultánea de

músculos agonistas y antagonistas (mioclonias positivas) o por una pérdida breve del tono muscular al mantener una postura (mioclonias negativas o asterixis). Pueden tener un origen central o periférico.

### **III.2.E.2. DIAGNÓSTICO.**

El diagnóstico en nuestra Unidad es por la observación médica. Pudiendo ser detectado por el paciente, familiares o enfermería.

### **III.2.E.3. CLASIFICACIÓN**

Se clasifican en localizadas y generalizadas.

### **III.2.E.4. RESOLUCIÓN.**

Su resolución fue establecida cuando el paciente y/o los familiares referían que habían desaparecido, y no se objetivaban en la exploración médica ni en los controles realizados por el personal de enfermería.

## **III.2.F. ALUCINACIONES**

Se valora su presencia y el tipo.

### **III.2.F.1. CONCEPTO.**

Una alucinación es una falsa percepción sensorial, pues se tiene sin estímulo externo real. El individuo las vive como originadas en el mundo exterior o bien en su propio cuerpo, pero no como procedentes de su mente o su imaginación. Las alucinaciones varían en cuanto a complejidad y a modalidad sensorial.

### **III.2.F.2. CLASIFICACIÓN**

Afectan a cualquier sentido, entre ellas tenemos:

- Visuales. Implican ver imágenes estructuradas como personas, animales o insectos (zoonopsias), u objetos; o informales, como destellos de luz. Las zoonopsias se han relacionado con el consumo y privación de alcohol o sustancias psicoactivas.
- Auditivas. Ruidos, música o voces, estas pueden oírse musitadas o de forma clara y diferenciada y decir palabras, frases simples o frases compuestas.
- Táctiles o somáticas. Implican la sensación de ser pinchado o tocado; de tener algo bajo la piel, o de tener un insecto que reptaba o se mueve (dermatozoonopsias); de descargas eléctricas; o sensación de estiramiento y relajación de los órganos internos. Las alucinaciones táctiles se han relacionado con la neurotoxicidad por opiáceos.
- Gustativas. Implica la percepción de sabores, generalmente desagradables.
- Olfatoria. Implica la sensación de olores.

### **III.2.F.3. DIAGNÓSTICO.**

El diagnóstico es médico.

### **III.2.F.4. CLASIFICACIÓN**

Se clasifican en función del sentido afectado.

### **III.2.F.5. RESOLUCIÓN.**

Su resolución fue establecida cuando el paciente y/o los familiares referían que habían desaparecido.

## **III.2.G. VI.- INTOXICACIÓN POR OPIÁCEOS.**

### **III.2.G.1. GENERALIDADES.**

En el capítulo dedicado a las características de los fármacos opiáceos se ha expuesto en profundidad esta situación y sus dos formas de presentación, la sobredosis y la sobredosificación (tabla 4), sus características de presentación, manifestaciones clínicas y su tratamiento.

Tabla 4. Intoxicación opiácea aguda: sobredosis o sobredosificación.

La intoxicación opiácea es un cuadro agudo. Se produce por afectación sistema nervioso central (SNC), e incluye: miosis, cambio en el nivel de vigilia, cambio en el estado mental del paciente, bradipnea y parada respiratoria. Puede tener distintas causas y formas de presentación en cuanto a la intensidad y velocidad de instauración, como sobredosis o como sobredosificación.

(\*) **Sobredosis.** Forma de presentación clásica, la cual aparece de forma inmediata tras el consumo de drogas endovenosas. Los síntomas se producen en minutos o pocas horas.

(\*) **Sobredosificación.** Se produce en pacientes en los que se administra un opiáceo como tratamiento del dolor crónico. Los síntomas se desarrollan de forma paulatina en horas o días.

### **III.2.G.2. DIAGNÓSTICO**

La presentación clínica de la sobredosis no responde a los criterios diagnósticos establecidos en el DSM IV (tabla 5).

Se ha expuesto como es la presentación clínica en este contexto, cuya característica principal es de disminución de vigilia, pudiendo estar la función mental conservada. Además con frecuencia los pacientes pueden estar en una situación de delirio previa. Así mismo la miosis no es un buen marcador al ser frecuente en el paciente expuesto a opiáceo sin estar intoxicado. Tampoco la exposición aguda, ni la respuesta a la naloxona, pues es una evolución paulatina y ya se sabe que está expuesto a opiáceos. Además el uso de la naloxona muchas veces no es necesario y no está exento de riesgos. Por esta razón en este trabajo se consideró para el diagnóstico: (\*) signos

clínicos de disminución del nivel de vigilia, con respecto a la situación basal previa del paciente, medidos de forma objetiva por los profesionales; (\*) con o sin disminución de la frecuencia respiratoria (\*) con o sin afectación gasométrica, practicándose esta cuando el nivel de somnolencia era severo o presentaba bradipnea. Por esta razón durante la rotación se monitorizó el nivel de vigilia.

Tabla 5. Criterios para el diagnóstico de intoxicación por opiáceos del DSM IV.

**A.** Consumo reciente de un opiáceo.

**B.** Cambios psicológicos o comportamentales desadaptativos clínicamente significativos (p. ej., euforia inicial seguida de apatía, disforia, agitación o inhibición psicomotoras, alteración de la capacidad de juicio, o deterioro social o laboral) que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de opiáceos.

**C.** Miosis (o midriasis por anoxia en la intoxicación grave) y uno (o más) de los siguientes signos, que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de opiáceos: 1. somnolencia o coma; 2 lenguaje farfullante; 3 deterioro de la atención o de la memoria

**D.** Los síntomas no son debidos a una enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.



### **III.3. MATERIAL Y METODO: INSTRUMENTOS DE MEDIDA**

- III.3.A. Introducción.
- III.3.B. Historia clínica estructurada.
- III.3.C. Valoración de la intensidad de un síntoma.
- III.3.D. Valoración de la intensidad de múltiples síntomas.
- III.3.E. Valoración específica del dolor.
- III.3.F. Valoración específica de la disnea.
- III.3.G. Valoración específica de la somnolencia sedación.
- III.3.H. Valoración cognitiva.
- III.3.I. Valoración de la atención y concentración.
- III.3.J. Valoración del delirio
- III.3.K. Valoración funcional.

#### **III.3.A. INTRODUCCIÓN**

En medicina la valoración de los pacientes se realiza mediante la historia clínica, generalmente se realiza primero una anamnesis abierta y luego dirigida por órganos y aparatos. Lo mismo ocurre cuando en vez de buscar el diagnóstico de una enfermedad se busca valorar los síntomas que produce o que presenta un paciente.

En la Unidad de Cuidados Paliativos de Tenerife (UCP-T) se ha sistematizado este procedimiento. Para ello se utiliza: (\*) una historia clínica estructurada, mediante un cuestionario de elaboración propia; (\*) un sistema para la valoración y seguimiento de la intensidad los síntomas en su conjunto; (\*) la valoración específica de algunos síntomas o situaciones clínicas con la utilización escalas y test, incluyendo:

- Valoración del dolor.
- Valoración de la disnea.
- Valoración de la somnolencia o sedación.
- En la valoración de la situación mental: el Mini- Examen Cognoscitivo (MEC) de Lobo; el Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer; y el Test del Informador.
- Para valorar la atención y concentración se explora con el test de las A, días de la semana inversos, meses inversos y con el test de los dígitos.
- En la valoración de la situación funcional se utiliza el índice de Karnofsky e índice de Katz.

A continuación se desarrollan estos aspectos.

### **III.3.B. HISTORIA CLÍNICA ESTRUCTURADA**

#### **III.3.B.1. INTRODUCCIÓN- LA HISTORIA MULTIDIMENSIONAL EN CUIDADOS PALIATIVOS.**

La valoración clínica de los pacientes puede realizarse de una forma unidimensional o multidimensional (integral, múltiple). A la primera corresponde la forma clásica de realizar la valoración del paciente en medicina, siguiendo un modelo de atención biomédico, a través de una historia clínica centrada en los aspectos biológicos del paciente. En cambio la evaluación multidimensional, corresponde a un modelo biosicosocial, es decir defiende la situación de salud-enfermedad como producto de la interacción entre las áreas biológicas, psicológicas y sociales; pudiendo estar ampliado con la inclusión de un modelo etnocultural, el cual amplía el modelo anterior con el componente cultural y las creencias del paciente (185).

La evaluación multidimensional de la persona enferma pretende identificar los distintos fenómenos que están aconteciendo en su problema de salud, causas y consecuencias. La necesidad de su uso está adecuadamente establecida en los pacientes con situaciones complejas, como son los pacientes afectados de una enfermedad en fase terminal (185).

La valoración en Cuidados Paliativos debe de incluir la valoración biológica, funcional, psicológica, sociofamiliar y espiritual. La valoración de la esfera biológica está dirigida a la detección de todas la complicaciones que provoca la enfermedad terminal. Hace especial hincapié en los síntomas de presentación frecuente y que generan sufrimiento: dolor, disnea, estreñimiento, astenia y anorexia. Incluye de forma específica la valoración de la situación cognitiva. La valoración biológica está apoyada por la valoración de la situación funcional del paciente (185).

#### **III.3.B.2. VALORACIÓN EN ESTE PROTOCOLO- LA HISTORIA CLÍNICA DE LA UCP-T**

En la UCP-T el instrumento fundamental para la valoración del paciente terminal es la evaluación integral o exhaustiva. Se realiza y se registra mediante un cuestionario estructurado de desarrollo propio, que se recoge al final de esta tesis en el apartado de documentación como documento 1.

#### **III.3.B.3. FRECUENCIA DE REALIZACIÓN**

Se realiza al ser incluido el paciente en el programa y en cada ingreso.

### **III.3.C. VALORACIÓN DE LA INTENSIDAD DE UN SINTOMA.**

#### **III.3.C.1. GENERALIDADES.**

Los pacientes con enfermedad en fase terminal presentan múltiples síntomas, incluyendo el dolor, respiratorios (disnea, tos, hemoptisis, broncorrea), digestivos, etc. La intensidad de los síntomas se mide mediante escalas, siendo las más usadas las analógicas y las categóricas:

##### **III.3.C.1.1. Escala Analógicas**

- **Escala Analógica Visual. (Conocida por sus siglas en inglés como EVA).** Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros.

Sin dolor \_\_\_\_\_ Máximo dolor

- **Escala Analógica Visual numérica o de graduación numérica visual.** Consiste en un línea recta horizontal, de 10 cm de longitud, numerada del 0 al 10, donde los extremos marcan la severidad del dolor. Al extremo izquierdo aparece la ausencia de dolor y en el derecho se refleja el mayor dolor imaginable. Sistema del ESAS:

Escala visual numérica de intensidad										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada										Insoportable

- **Escala Analógica Verbal numérica.** Se le pide al paciente, de forma verbal que represente numéricamente como de severo es su síntoma. Por ejemplo de 0 a 10, donde 0 es ausente y 10 el peor imaginable.

##### **III.3.C.1.2. Escalas categóricas**

Se le ofrece al paciente una serie de posibilidades o categorías para que gradue su dolor.

- **Escala Categórica de 4 puntos.** Donde: 0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 severo.

### **III.3.C.2. VALORACIÓN EN ESTE PROTOCOLO.**

En la UCP-T I intensidad de los síntomas se valoran mediante una Escala Analógica Verbal de tipo numérico de 0 a 10 y en los casos en que no es posible utilizarla mediante una Escala Categórica de 4 puntos.

El uso de una u otra sigue las recomendaciones del grupo de trabajo de expertos de la European Association of Palliative Care (E.A.P.C.) para estudios de dolor. Las mismas recogen: (\*) adultos sin deterioro cognitivo: utilizar una escala analógica numérica verbal de 0 a 10; (\*) adultos con deterioro cognitivo, pero lo suficientemente leve para permitir que usen una escala analógica, se utiliza una escala categórica de ausente a severo; (\*) adultos sin capacidad de comunicación, se utiliza una escala categórica de ausente a severo realizada por el observador (186). De esta forma la valoración de la intensidad del síntoma la realiza el paciente, y si esto no es posible, puntúa un familiar o un sanitario.

Para comparar resultados, se utiliza la equivalencia entre la escala categórica y la analógica numérica de: dolor leve de 1 - 4, moderado 5 -6, y severo 7 -10, extrapolada de los estudios de dolor (187).

### **III.3.D. VALORACIÓN DE LA INTENSIDAD DE MÚLTIPLES SINTOMAS**

#### **III.3.D.1.GENERALIDADES.**

Uno de los sistemas para evaluar y monitorizar los síntomas de forma unidimensional más utilizados en Cuidados Paliativos es el Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) de Edmonton, el cual valora nueve de los síntomas más comunes en los pacientes con cáncer: dolor, cansancio, náuseas, depresión, ansiedad, somnolencia, apetito, bienestar y disnea; también hay otra línea para otro problema. Se proporciona por escrito una relación de los síntomas y al lado de cada uno una escala numérica del 0 al 10, donde 0 es la ausencia del síntoma y 10 la peor intensidad posible. El patrón oro es la valoración que realiza el paciente, pero en caso de que no pueda realizarlo por su situación cognitiva, lo puede realizar un familiar. Puede ser realizado de forma autoadministrada, en cada contacto sanitario o por teléfono. En el domicilio su secuencia de realización es semanal y en la unidad de paliativos a diario (en la Unidad de Edmonton se realiza a las 10 h y a las 18 h).

Los resultados obtenidos mediante la evaluación diaria se llevan a una planilla de registro temporal más amplio (semanas) para ver su evolución. Su utilización de forma reiterada en un mismo paciente proporciona un perfil clínico de la gravedad de los síntomas en el tiempo (188)(189)

Este sistema de evaluación ha sido ampliamente utilizado y se dispone de una versión adaptada al español (tabla 1) (190)(191) (192)

### **III.3.D.2. VALORACIÓN EN ESTE PROTOCOLO.**

La UCP-T realizó una traducción y adaptación del Symptom Assessment System (ESAS) de Edmonton, que es utilizada en este protocolo para la valoración de síntomas. Se monitorizan los mismos síntomas que en el ESAS. La adaptación principal es utilizar como en el ESAS original una valoración Analógica y en los casos que no es posible una escala Categórica; realizándose la primera si el paciente tiene capacidad cognitiva para realizarla y la segunda sí presenta dificultades. Debe de ser puntuada por el paciente y si a este no le es posible, puede puntuar el familiar o un sanitario. La versión española actualizada se recoge en la tabla 1 y al final de esta tesis en el apartado de documentación como documento 2.

El registro diario se descarga en una planilla de registro convirtiéndose en una grafica del control del síntoma. En realidad en dos, una con el registro de medicina referido a las últimas 24 horas y otra de enfermería realizada en cada turno referida a “ahora”. La planilla de registro se recoge al final de esta tesis en el apartado de documentación como documento 3.

### **III.3.D.3. FRECUENCIA DE REALIZACIÓN.**

Se utiliza en el momento el ingreso y en los pacientes ingresados una vez al día por el médico (referida a las 24 h previas) y en cada turno de 8 horas por enfermería (referida a “ahora”).

## **III.3.E. VALORACIÓN ESPECÍFICA DEL DOLOR**

### **III.3.E.1. GENERALIDADES.**

El dolor puede valorarse desde distintos aspectos que incluyen: (\*) intensidad en escala, (\*) repercusión en las actividades y el sueño; (\*) factores que alivian y empeoran (\*) ritmo temporal, matutino vs vespertino, o basal vs irruptivo (\*) carácter. Esta valoración se realiza mediante la entrevista clínica, mediante escalas o cuestionarios como el PBI (Brief Pain Inventory), MC Gill Pin Questionarie, Terapy Impact Questionarie (TIQ), entre otros. El objetivo es hacer un diagnostico de dolor, que incluya el tipo según el mecanismo fisiopatológico, su ritmo (basal vs irruptivo) y su intensidad.

### **III.3.E.2. VALORACIÓN EN ESTE PROTOCOLO.**

En este protocolo se utiliza la historia clínica, el sistema ESAS para valorar la intensidad adaptado a la situación del paciente (uso de escala analógica vs escala categórica) y la planilla de registro del ESAS.

En caso que el médico precisara evaluar la intensidad del dolor por imposibilidad del paciente, se utilizan los criterios recogidos en la tabla 6.

Tabla 6. Valoración médica de la intensidad del dolor: criterios objetivos para su valoración.
Se realiza una valoración médica de la intensidad del dolor cuando el paciente o el familiar no pueden valorarlo.
<p><u>0.- Dolor ausente.</u> En caso de estar presente es ocasional; sin precisar rescates; sin interferir actividades como deambular o las instrumentales, ni las básicas, ni el sueño.</p> <p><u>1.- Dolor leve.</u> Dos o menos rescates al día; sin interferir las actividades como deambular o las instrumentales, ni las básicas, ni el sueño.</p> <p><u>2.- Dolor moderado.</u> Más de 2 y menos de 5 rescates; interfiere actividades como deambular o instrumentales; no las básicas; o despierta durante la noche.</p> <p><u>3.- Dolor severo.</u> Más de 5 rescates, interfiere hasta impedir actividades básicas; o durante la noche dificulta de forma importante el sueño.</p> <p>4.- No puede establecerse el criterio</p>

### **III.3.F. VALORACIÓN ESPECÍFICA DE LA DISNEA**

#### **III.3.F.1. GENERALIDADES.**

Como en los casos anteriores puede ser valorada de forma unidimensional o mediante cuestionarios y escalas específicas. Entre estas últimas tenemos: la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) para la insuficiencia cardiaca, la de Sadoul, el Índice de Disnea Basas de Mahler, la Escala de Disnea de Borg, , la de la Medical Research Council (MCR) y su modificación por la American Thoracic Society (tabla 3).

#### **III.3.F.2. VALORACIÓN EN ESTE PROTOCOLO.**

En la UCP-T su valoración se realiza con las escalas unidimensionales de intensidad referidas y de forma específica se utiliza la clasificación recogida en el anexo al final del protocolo.

### **III.3.G. VALORACIÓN ESPECÍFICA DE LA SOMNOLENCIA - SEDACIÓN**

#### **III.3.G.1. VALORACIÓN EN ESTE PROTOCOLO.**

Como en los casos anteriores se valora de forma sistemática su intensidad por parte del paciente como los demás síntomas, con una escala analógica o categórica. Además se utiliza una escala objetiva, la escala de Ramsay, cuando no es suficiente con la evaluación por parte del paciente y se hace necesaria la evaluación por parte de los profesionales sanitarios (recogida en el anexo al final del protocolo) (193).

### **III.3.H. VALORACIÓN COGNITIVA**

#### **III.3.H.1.GENERALIDADES**

Las alteraciones cognitivas son muy frecuentes en los pacientes con cáncer, pudiendo aparecer formando parte de una demencia o de un delirio. Por esta razón varios autores recomiendan su detección sistemática utilizando el MEC como screening en el contexto de los cuidados paliativos (113)(165).

El diagnóstico de demencia se basa en los criterios del DSM IV, descritos en el capítulo “criterios diagnósticos”.

#### **III.3.H.2.VALORACIÓN EN ESTE PROTOCOLO.**

Se realiza una valoración cognitiva para detectar su presencia e intensidad.

##### **▪ Valoración.**

La valoración cognitiva se realiza mediante la utilización de: (\*) Mini Examen Cognoscitivo (MEC) de Lobo; (\*) en los casos en que no es posible utilizar el MEC, se usa El Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer; (\*) también es de uso habitual el test de informador. Estos test se exponen a continuación.

##### **▪ Diagnóstico.**

Los datos se obtienen mediante la integración de la entrevista clínica y test psicométricos descritos en el capítulo instrumentos de medida, ya que estos por si solos no tienen capacidad diagnóstica. La secuencia diagnóstica en el protocolo puede adoptar distintas formas:

- Antecedente de demencia diagnosticada (informes médicos previos).
- Se diagnostica en el momento de la rotación, mediante entrevista dirigida y test MEC o TIN, con los siguientes criterios:
  - MEC compatible + anamnesis del paciente + anamnesis específica a los familiares.
  - MEC + TIN compatible + anamnesis del paciente.

##### **▪ Intensidad.**

En el caso en que estaba presente se clasificaba el deterioro en leve, moderado o severo. Para esto se utilizan los criterios de clasificación del DSM III-R, del MEC o del GDS.

#### **III.3.H.3.MINIEXAMEN COGNOSCITIVO**

En la valoración de la situación cognitiva uno de los test más investigados y utilizados es el Mini- Mental Status Examination de Folstein en 1975 (MMSE)(194), de 11 ítems con una puntuación sobre 30 puntos, que se ha convertido en el instrumento estándar en la valoración de la función cognoscitiva en situaciones clínicas.

Ha sido adaptado al castellano y validado entre otros por:

(\*) Lobo, como Mini- Examen Cognoscitivo con dos versiones, la primera de 35 ítems (MEC-35) en 1978 (195) y la segunda de 30 ítems (MEC-30) en 1999(196); siendo la de 30 puntos un instrumento más útil para comparaciones internacionales y además es la única versión autorizada actualmente por los titulares de los derechos de Copyright; además la 30 es la recomendada utilizada por distintos autores e instituciones, como la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria; en la adaptación para España del CIE 10 de los trastornos mentales y del comportamiento para Atención Primaria, de la Organización Mundial de la Salud; y en el programa de Atención al Anciano del Servicio Canario de Salud.

(\*) Se han realizado otras adaptaciones al castellano por otros autores, como el realizado en el proyecto NORMACODEM, etc.

En la UCP-T se utiliza de forma sistemática y como instrumento principal el MEC 35 y su adaptación MEC-30. Se realiza en los pacientes hospitalizados en el momento del ingreso, posteriormente al menos una vez por semana y cuando se sospecha una alteración cognitiva.

El MEC-30 y MEC-35 se recogen al final de esta tesis en el apartado de documentación como documento 5.

#### **III.3.H.4.EL SHORT PORTABLE MENTAL STATUS QUESTIONNAIRE (SPMSQ) de Pfeiffer.**

Es un test de detección de deterioro cognitivo muy utilizado en Atención Primaria, es de aplicación muy rápida (5 minutos), valora 4 parámetros: memoria a corto y largo plazo, orientación, información sobre hechos cotidianos y capacidad de cálculo. Está validado al castellano, siendo útil en situaciones de analfabetismo, población muy anciana o cuando se dispone de muy poco tiempo (183)

En la UCP-T su uso no es rutinario, prefiriendo en analfabetos utilizar el MEC con la puntuación corregida con los ítems valorados, por esta razón se usa como complemento del MEC en algunas ocasiones.

El SPMSQ se recoge al final de esta tesis en el apartado de documentación como documento 6.

#### **III.3.H.5.EL TEST DEL INFORMADOR (TIN).**

Es un test cognitivo-funcional que cumplimenta una persona allegada en 5 minutos. Hay una versión breve de 17 ítems adaptada y validada en España en 1995. Es más sensible que los demás en estadios iniciales (183)

En la UCP-T y por ende en este protocolo, se usa de forma sistemática ante MEC dudosos o pacientes que no pueden colaborar.

Este test se recoge al final de esta tesis en el apartado de documentación como documento 7.

### **III.3.H.6. CLASIFICACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO:**

Se clasifica en ausente, leve, moderado o severo, según los parámetros recogidos en el anexo al final del protocolo.

### **III.3.I. VALORACIÓN DE LA ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN**

La evaluación de la atención forma parte de la evaluación del delirio. En la UCP-T se utilizan para evaluarla principalmente el test de las A y el de los días o meses inversos de la semana, siendo el de los números de uso excepcional. A continuación se recogen sus principales características.

#### **III.3.I.1. CONTINUANCE PERFORMANCE TEST o TEST DE LAS A (Rosvold y cols., 1956).**

Se le pide al paciente que golpee la mesa cada vez que oiga una A de entre una serie de letras dichas al azar, tales como K, D, A, M, T, X, T, A, F, O, K, L, E, X, D. El número de errores (por omisión o comisión) muestra su capacidad para mantener la atención. Si golpea después de cada letra, muestra perseveración. La norma iguala el 90% de las respuestas correctas durante una exposición de 10 minutos; el 80% si se requiere una respuesta compleja, es decir golpear en A sólo si una X sigue a la A(197).

En nuestra Unidad, y en este protocolo, se usa de forma sistemática al ingreso del paciente y ante la sospecha de delirio.

#### **III.3.I.2. DÍAS DE LA SEMANA INVERSOS**

Se le pide al paciente que diga los días de la semana hacia atrás, empezando por el domingo.

Se usa en el protocolo ante casos en los que hay dudas para evaluar la atención con el test de las A.

#### **III.3.I.3. MESES INVERSOS.**

Se le pide al paciente que diga los meses del año hacia atrás, empezando por diciembre.

Se usa en el protocolo ante casos en los que hay dudas para evaluar la atención con el test de las A.

#### **III.3.I.4. DIGIT SPAN TEST o TEST DE LOS DÍGITOS (Weintraub y Mesulam, 1985).**

Examina la atención haciendo repetir al paciente hasta siete dígitos, hacia delante y hacia atrás, que se le presentan en intervalos de un segundo. El nivel más bajo de realización normal es de cinco dígitos hacia delante y cuatro hacia atrás. El fracaso en cumplir este estándar se llama falta de atención o distraibilidad

Se usa en el protocolo ante casos en los que hay dudas para evaluar la atención con el test de las A.

### **III.3.J. VALORACIÓN DEL DELIRIO**

#### **III.3.J.1. VALORACIÓN EN ESTE PROTOCOLO.**

El diagnóstico se realizó siguiendo los criterios del Diagnóstico Statistic Manual (DSM-IV) descritos en el capítulo instrumentos de medida.

La evaluación del cumplimiento de dichos criterios se realizó según distintos instrumentos, descritos en el capítulo “instrumentos de medida”, y que incluyen:

- Confused Assessment Meted (CAM), instrumento para la valoración del delirium descrito por Inouye, realizado a los familiares del paciente.
- Test de las A (Continuance Performance Test) o el test de los dígitos directos, para evaluar la atención.
- El Mini Examen Cognoscitivo (MEC) de Lobo, para evaluar la función cognitiva, con un punto de corte establecido para considerar el test como patológico de 24.

#### **III.3.J.2. CONFUSION ASSESSMENT METHOD (C.A.M.).**

Es un instrumento diseñado específicamente para el diagnóstico de delirium. Destaca por su sencillez de aplicación y eficacia. Tiene un sensibilidad del 94 al 100% y una especificidad del 95%. Se realiza en 2-3 minutos y requiere relativamente poco entrenamiento. Fue desarrollado para ser utilizado por personal sanitario (enfermeras y médicos), no especializados en neuropsicología. La recolección de la información para el análisis se puede hacer directamente de la entrevista con el paciente o bien de un informador (profesionales de enfermería al cargo de la persona)(198).

El diagnóstico de delirio se realiza si el paciente presenta un inicio agudo y fluctuante de cambios en el estado mental, con dificultad para mantener la atención, y cualquiera de los siguientes dos: pensamiento desorganizado o nivel de conciencia alterado. Se recoge en las tablas al final del protocolo (198).

Se realiza como entrevista a un informador, en nuestro caso a los familiares del paciente, en el momento del ingreso y cuando se sospecha una alteración cognitiva.

### **III.3.K. VALORACIÓN FUNCIONAL.**

#### **III.3.K.1.ÍNDICE DE KARNOFSKY.**

Descrito en 1948 por Karnofsky y Burchenal, y aunque presenta serias limitaciones frente a otros instrumentos más modernos, que incorporan aspectos multidimensionales para la evaluación de la calidad de vida, es ampliamente utilizado en estudios clínicos, habiendo demostrado una buena correlación con medidas funcionales y del bienestar. Es muy utilizado en pacientes con cáncer y se ha utilizado para establecer los criterios de conveniencia para llevar a cabo diferentes intervenciones, como medida global del estado funcional en pacientes con cáncer, y para estimar el pronóstico vital. Ver anexo de tablas al final del protocolo(199)(200)(201)(202). Se realiza esta valoración al ingreso hospitalario

#### **III.3.K.2.ÍNDICE DE KATZ.**

Creado en 1958 hoy en día es la escala de actividades básicas más utilizada a nivel geriátrico y de paliativos. Su concordancia con otros test de AVD básica es alta. Además es un buen predictor de mortalidad a corto y largo plazo, predice de forma correcta la necesidad de institucionalización y el tiempo de estancia en pacientes hospitalizados así como la eficacia de los tratamientos. Las limitaciones principales de I de Katz son en aquellas tareas dependientes en gran medida de las extremidades superiores y su escasa sensibilidad al cambio. En general es muy eficaz en pacientes con altos grados de dependencia pero su eficacia disminuye en pacientes más sanos en los que se subestima la necesidad de ayuda.

Se considera independiente a una persona que no precisa ayuda o utiliza ayuda mecánica y dependiente a aquella que necesita ayuda de otra persona, incluyendo la mera supervisión de la actividad. Si una persona no quiere realizar una actividad o no la realiza se considera dependiente aunque pudiera hacerla en teoría. Se basa en el estado actual de la persona y no en la capacidad de realizarlas. Se mide mediante interrogatorio directo al paciente o a sus cuidadores.

Valora 6 actividades básicas de la vida diaria: baño, vestido, uso del retrete, movilidad, continencia de esfínteres y alimentación. Va desde la A a la G. Ver anexo de tablas al final del protocolo.



### **III.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se elaboró una base de datos con las variables anteriormente descritas, con posterior análisis de la misma mediante el paquete IBM® SPSS® Statistics versión 22.

Se realizó en primer lugar la descripción de las variables relacionadas con el cambio de morfina a metadona en la Unidad de Cuidados Paliativos de Tenerife; las variables se resumieron con las frecuencias absolutas y relativas cuando eran categóricas, y con la media  $\pm$  desviación estándar cuando eran continuas. En segundo lugar de los pacientes que fueron retirados del estudio por incumplimiento de los criterios de inclusión. En tercer lugar los pacientes incluidos en el estudio. En cuarto, los que estabilizaron dosis y fueron estudiados para el cálculo de la Dose Ratio final. Por último, también se presenta de forma descriptiva los resultados en eficacia y seguridad del protocolo.

Se analizó a continuación las variables relacionadas con la DR final. Para esto se efectuó un análisis bivariado de la distribución de las distintas variables por edad y sexo, utilizando para la comparación de medias el test de la t de Student y el análisis de varianzas.

En un segundo paso se procedió al análisis bivariado de la relación entre la DR y las distintas variables continuas mediante correlaciones no paramétricas (coeficiente de Spearman) y utilizando para las cualitativas los test de la t de Student y análisis de varianza. Adicionalmente, para algunos factores que mostraron significación en el análisis bivariado con la DR, se analizó la relación entre ellos con estos mismos tests estadísticos.

En un tercer paso, las variables que en el análisis bivariado mostraron ser significativas o cercanas a la significación, fueron analizadas mediante modelos de regresión lineal multivariada que ajustaron por edad y sexo su relación con la DR (variable dependiente). Estos modelos fueron ajustados con el método “enter” y para ellos se ofrece la  $R^2$  corregida, los coeficientes beta estandarizados de cada variable y sus valores de P.

Por último, los factores que tras el ajuste anterior por edad y sexo mostraron asociación con la DR, fueron estudiados mediante la inclusión simultánea de todos ellos en dos nuevos modelos lineales multivariados. En estos modelos la variable dependiente fue también la DR y se empleó con el método “backward”. La diferencia entre ambos modelos consistió en la inclusión en uno y exclusión en otro de la variable DR inicial como independiente.



## **IV. RESULTADOS.**



#### **IV.1. HISTORIA DEL CAMBIO DE OPIÁCEO, DESDE MORFINA A METADONA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS PALIATIVOS DE TENERIFE.**

La tabla 1 muestra los tipos de cambio realizados y la tabla 2 el número de cambios de cada modalidad en cada año.

▪ **Pacientes incluidos y rotados.**

Esta unidad fue fundada en octubre de 1997. Desde esta fecha hasta finales de 2009, fecha en que se cierra el reclutamiento para este estudio, se atendió a 8141 pacientes, tanto en régimen ambulatorio como de ingreso hospitalario. Se realizaron 156 cambios de opiáceo a metadona, todas con los pacientes ingresados.

▪ **Opiáceos utilizados en las rotaciones a metadona.**

Al inicio hay un predominio de las rotaciones desde morfina y posteriormente un auge de rotaciones desde fentanilo, pero en una situación de disminución de los cambios a metadona.

▪ **Rotaciones de morfina a metadona.**

La primera rotación se realizó en marzo de 1998, cuando sólo habían entrado 112 pacientes en nuestro programa asistencial, bajo una modalidad de cambio rápido de morfina por metadona, basada en las tablas de equianalgesia entre ambos fármacos. Poco después, entre 1998 y el 2001, se realizó el cambio de morfina a metadona según la propuesta del grupo de Edmonton, con cambio entre ambos opiáceos de forma progresiva en tres días, disminuyendo las dosis del primero e incrementando las del segundo. Posteriormente, en el 2001, tras alguna experiencia previa, y hasta la actualidad, se procede a utilizar el cambio rápido entre ambos opiáceos, al principio con una equivalencia 5:1 o 10 : 1 para posteriormente, tras evaluar nuestra experiencia y la de otros grupos de trabajo, realizar también cambios 7:1 (3).

Tabla 1. Tipos de cambio de opiáceos realizados.

<ul style="list-style-type: none"><li>• MoMe3d: Rotación de opiáceo de morfina a metadona con solapamiento en 3 días.</li><li>• MoMe DR2: Cambio directo de morfina a metadona con una razón de equivalencia o "Dose Ratio" (DR) de 2:1.</li><li>• MoMe DR 5 y 10: Cambio directo de morfina a metadona con una razón de equivalencia o "Dose Ratio" (DR) de 5:1 y 10:1</li><li>• MoMe DR 7: Cambio directo de morfina a metadona con una razón de equivalencia o "Dose Ratio" (DR) de 7:1.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• FTDMe: Cambio directo de fentanilo transdérmico a metadona.</li><li>• FEMe: Cambio directo de fentanilo parenteral a metadona</li></ul>

Tabla 2: Historial del cambio de opiáceo a metadona en la Unidad de Cuidados Paliativos de Tenerife.

	MoMe 3d	MoMe DR 2	MoMe DR 5 y10	MoMe DR 7	FTDMe	FEMe	Total.
1998	3	1					4
1999	3		1				4
2000	8		3		5		16
2001	4		37		5		46
2002			28		6		34
2003			9		2		11
2004			14	1	1		16
2005			1		1		2
2006			2	4	1	1	8
2007			2	1			3
2008			1		2	3	6
2009			1	1	1	4	7
	18	1	99	7	24	8	156

Mo = morfina. Me = metadona. FTD = Fentanilo Transdérmico. FE = Fentanilo Parenteral.

RO = Rotación de opiáceo. DR = dose ratio o razón de equivalencia.

MoMe3d = de Mo a Me con un cambio en 3.

MoMe2 = RO de Mo a Me usando una DR 2:1. MoMe5y10 = usando una DR 5:1 y 10:1. MoMe7 = usando una DR 7:1. FTDMe = RO de FTD a Me. FeMe = RO de FE a Me.

## IV.2. PACIENTES EXCLUIDOS DEL ESTUDIO.

En 10 años, entre 1998 y 2009, se incluyeron en el programa de la Unidad de Cuidados Paliativos de Tenerife (UCP-T) 7473 pacientes. Se aplicó un protocolo de Cambio Rápido desde morfina a metadona con una Dose Ratio (DR) 5:1 o 10:1 un total de 99 pacientes. De ellos, fueron excluidos 18 pacientes. Entre las razones para la exclusión se encuentran (tabla 3):

- La dificultad para evaluar al paciente como mínimo 6 días. Ha sido la principal razón para la exclusión, incluyendo 9 casos, principalmente por fallecer en este periodo (n = 8); y en todos ellos se descartó clínicamente la rotación como causa del fallecimiento.
- Presentar un Índice de Karnofsky < 40%. En 5 pacientes fue del 30% y de estos 4 fallecieron en menos de 6 días. No se rotaron a pacientes con un índice inferior.
- Por incumplimiento de la equivalencia 5:1 y 10:1. Se excluyeron 4 casos: (\*) 3 por que la situación de los pacientes llevaron al clínico a la decisión de modificar en un 50% la dosis previa de morfina antes de aplicar el protocolo; en concreto se elevó en 1 caso de dolor muy severo, realizando una rotación 3:1 y se bajó en 2 casos en los cuales se había realizado una rápida escalada de dosis y se tenía serias dudas sobre la necesidad de la dosis de morfina a la que se había llegado al haber una importante interferencia por psicopatología, realizando una rotación 20:1 y 15:1; (\*) Un caso fue por un error de cálculo, realizando en realidad un cambio 3:1.

Es especialmente relevante que los 2 pacientes en los que se hizo una rotación 3:1 presentaron una depresión respiratoria que requirió el uso de naloxona.

- Déficit de registro. Incluyendo un caso.
- No tener cáncer. Un paciente afecto de una Esclerosis Lateral Amiotrófica en fase terminal.

Tabla 3. Pacientes excluidos del estudio por no cumplir los criterios de inclusión.		
	Frecuencia	Porcentaje %
Seguimiento < 6d por éxitus.	4	22,2
Seguimiento < 6d por éxitus e IK < 40%.	4	22,2
Seguimiento < 6d por proceso intercurrente.	1	5,6
IK <sup>a</sup> < 40%.	1	5,6
No cumple DR. Incremento de Mo previo a RO	3	16,7
No cumple DR. Error de cálculo.	1	5,6
Enf. terminal no Ca	1	5,6
Déficit de registro.	3	16,7
Total	18	100,0



### **IV.3. ESTUDIO DE EFICACIA Y SEGURIDAD** **CARACTERÍSTICA DE LOS PACIENTES INCLUIDOS.**

- IV.3.A. Características generales de los pacientes.
- IV.3.B. Características clínicas.
- IV.3.C. Descriptivo del dolor.
- IV.3.D. Descriptivo de disnea.
- IV.3.E. Descriptivo de neurotoxicidad.
- IV.3.F. Características analíticas- parámetros bioquímicos y hematológicos previos a la rotación.
- IV.3.G. Tratamiento asociado al cambio de opiáceo.
- IV.3.H. Motivo del cambio de opiáceo
- IV.3.I. Descriptivo del cambio de opiáceo.
- IV.3.J. Resultados en dosis y Dose Ratio
- IV.3.K. Resultados en eficacia y efectos secundarios.

#### **IV.3.A. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES**

##### **IV.3.A.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

Las principales características de los 81 pacientes incluidos en el estudio están recogidas en la tabla 4.

Tabla 4. Características generales de los pacientes.

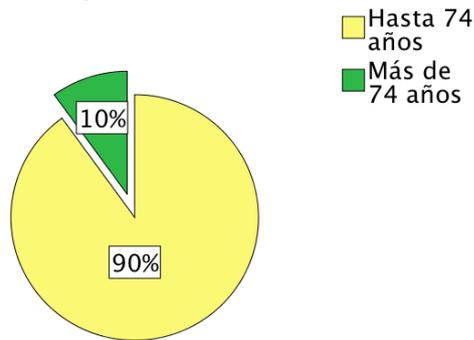
Característica	Valor (n=81)
Edad en años (mediana, rango)	60 (31–86)
Mayor de 74 años	8 (10%)
Sexo (H/M)	46 (57%) / 35 (43%)

Tipo de tumor primario (frecuencia):	
Pulmón	17 (21%)
Digestivo (no hígado ni páncreas)	13 (12%)
Ginecológico	11 (14%)
Próstata	10 (12%)
Vesical	8 (10%)
Mama	6 (7%)
Páncreas	3 (4%)
Ca Cabeza y Cuello	3 (4%)
Melanoma	2 (2%)
Hematológico	1 (1%)
Linfoma cutáneo	1 (1%)
Histiocitoma	1 (1%)
Neuroendocrino	1 (1%)
Renal	1 (1%)
Pene	1 (1%)
Primario desconocido	2 (2%)
Metástasis:	56 (69%)
Cerebrales	9 (11%)
Óseas	43 (53%)
Hepáticas	21 (26%)
Insuficiencia renal (Cr >1.50 mg/dl)	13 (16%)
Deterioro cognitivo	24 (30%)
Psicopatología	12 (15%)
Índice de Karnofsky	
90	2 (3%)
70	8 (10%)
60	23 (28%)
50	29 (36%)
40	19 (24%)

### **IV.3.A.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS: EDAD Y SEXO**

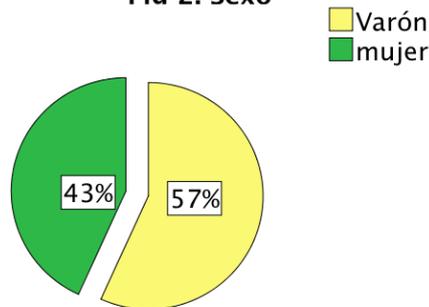
La edad media es de 60 años, con un rango entre 31 y 86. Los pacientes ancianos ( $\geq 75$  años) representan el 10%, con 8 casos (figura 1)

**Fig 1. Ancianos > 74 a**



Los varones representan el 57% de los pacientes y las mujeres el 43% (figura2)

**Fia 2. Sexo**



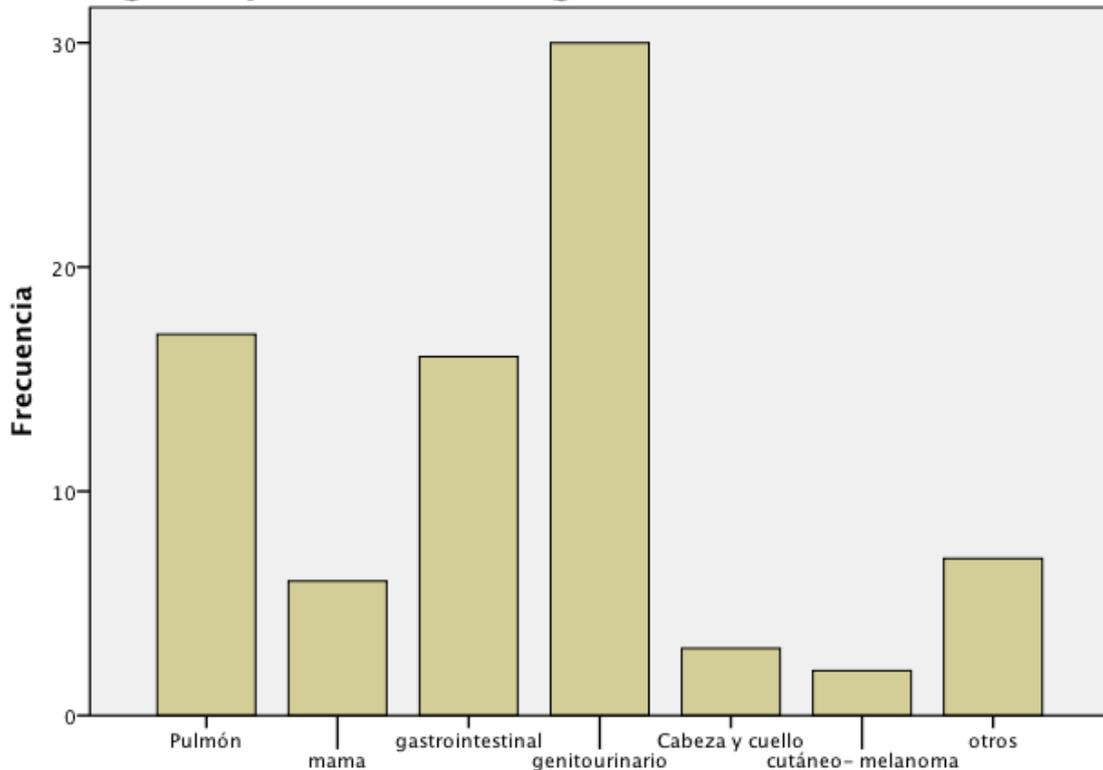
### **IV.3.A.3. CARACTERÍSTICAS DEL TIPO DE TUMOR Y EXTENSIÓN TUMORAL**

#### **IV.3.A.3.1. Tipo de Tumor**

En la tabla 3 se puede ver el tipo de tumor de los pacientes. El tumor más frecuente es el de pulmón, seguido de los digestivos excluyendo hígado y páncreas. De los 9 ginecológicos el más frecuente es el cáncer de cérvix con 7 casos, siendo los otros dos uno de endometrio y otro de ovario. Los 3 casos de cáncer (Ca) de Cabeza y Cuello están constituidos por un caso de cáncer de parótida, otro de cavum y uno de laringe. En otros se incluyen cánceres que solo estaban presentes en un solo pacientes, incluyendo: hematológico, linfoma cutáneo B renal, histiocitoma, Ca de cuerpo cavernoso peneano y Ca neuroendocrino. No se rotaron casos de cáncer cerebral.

Agregando el tipo de cáncer por sistema afectado, el más frecuente es el genitourinario con un 38% y el gastrointestinal pasa a representar el 20% de los casos (figura 3)

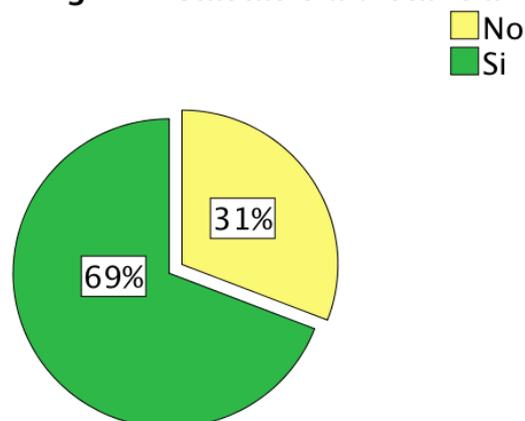
**Fig 3. Tipo de cancer según el sistema afectado**

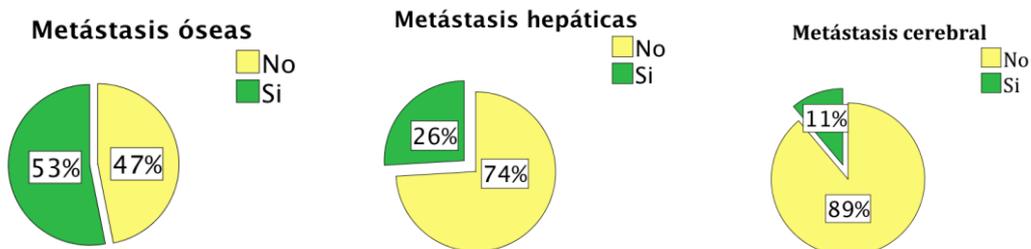


#### IV.3.A.3.2. Extensión tumoral.

El 69% de los pacientes presentaban metástasis a distancia, siendo por orden de frecuencia ósea (n=43; 53%), hepática (n=21; 26%), o cerebral (n=9; 11%) (figura 4).

**Fig. 4. Metástasis a distancia**





#### **IV.3.A.4. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS- COMORBILIDAD**

##### **IV.3.A.4.1. Afectación renal**

En las tablas 5 y 6 se puede ver la situación renal, presentando algún grado de insuficiencia renal (Cr >1.50 mg/dl) 13 pacientes. En 9 era una situación crónica y en 4 aguda.

	Frecuencia	Porcentaje %
No	72	89
Si	9	11
Total	81	100

	Frecuencia	Porcentaje %
No	68	84
Si	13	17
Total	81	100

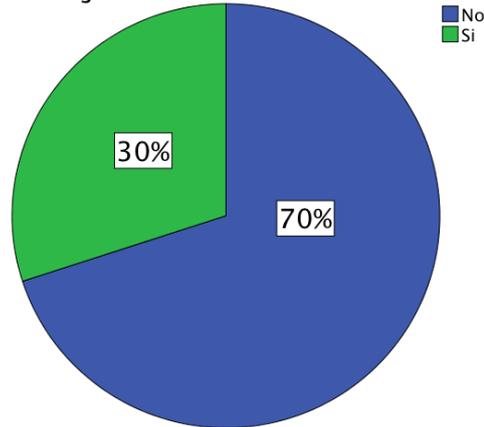
##### **IV.3.A.4.2. Afectación hepática**

No había casos de afectación hepática no metastásica previa a la rotación.

##### **IV.3.A.4.3. Afectación cognitiva- demencia: frecuencia e intensidad**

En cuanto a la situación cognitiva previa a la rotación presentaban algún grado de deterioro previo a la rotación un 30% (n=24) de los pacientes; siendo en 21 leve, en 3 moderado, y en ninguno severo.

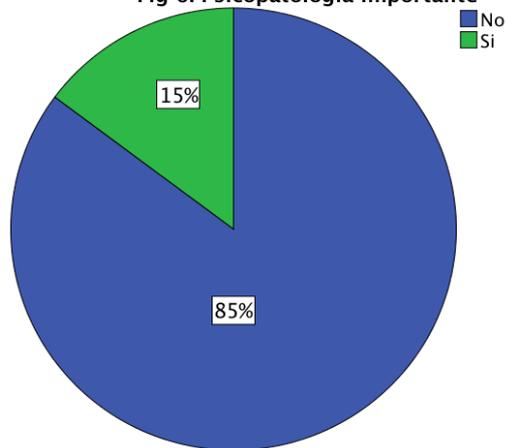
fig 5. Presencia de demencia como morbilidad



#### IV.3.A.4.4. **Psicopatología**

Se realizó una valoración global del médico sobre la presencia de psicopatología. Se consideró que esta estaba presente de forma relevante en 12 pacientes (figura 6).

Fig 6. Psicopatología importante



#### **IV.3.A.5. SITUACIÓN FUNCIONAL DEL PACIENTE**

La situación funcional ha sido definida, como se ha señalado en capítulos anteriores, con el índice de Karnofsky y el de Katz.

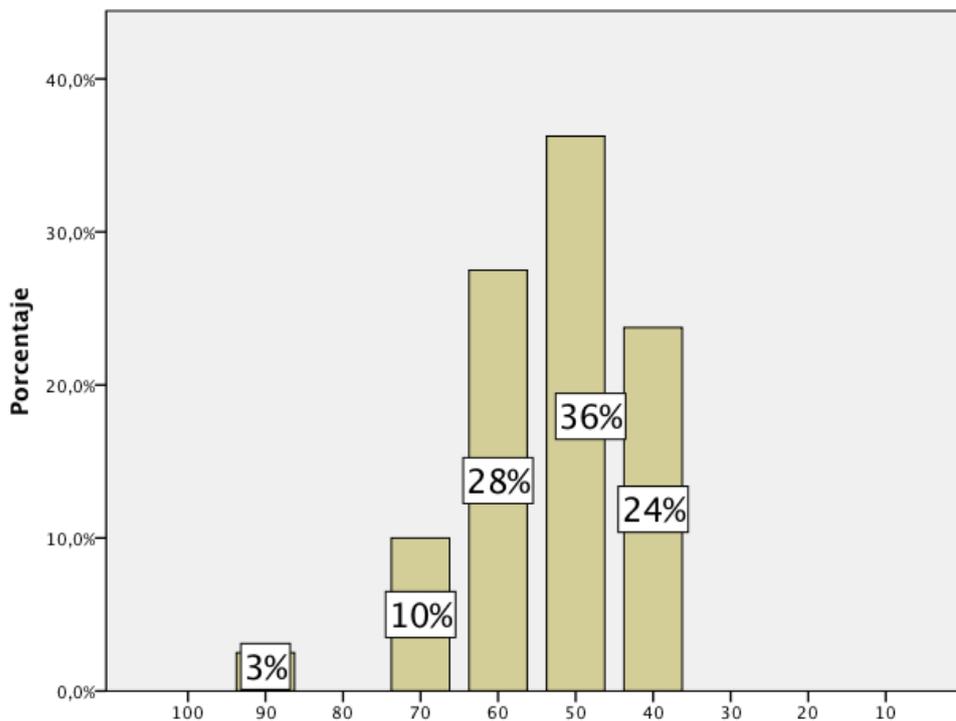
##### **IV.3.A.5.1. Índice de Karnofsky (IK)**

Valora de forma conjunta la actividad del paciente y la necesidad cuidados sanitarios, siendo el 100 la mejor situación posible y el 0 la peor posible o muerte (tabla 8).

En la figura 4 se muestra su distribución en los pacientes del estudio. Por exigencias del protocolo no hay pacientes con una situación funcional medida con Índice de Karnofsky (IK) inferior a 40. Presentando un  $IK \geq 70\%$ , solo un 13 % y un IK de 40-50 el 60%.

##### **IV.3.A.5.2. Índice de Katz**

Hace referencia al grado de capacidad de autocuidados básicos, siendo el grado A el de independientes, entre B y F distintos grados de dependencia y el G totalmente dependiente. En el estudio eran totalmente independientes el 44%, presentaban distintos grados de desentendencia el 42% y eran totalmente dependientes el 14%. Es decir, un 56% de los pacientes presentan algún grado de dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (tabla 7)



**Fig 4. Índice de Karnofsky**

Tabla 7. Índice de Katz

	Frecuencia	Porcentaje
A	36	44,4
B	8	9,9
C	10	12,3
D	11	13,6
E	1	1,2
F	4	4,9
G	11	13,6
Total	81	100,0

### **IV.3.B. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.**

#### **IV.3.B.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS GENERALES DE LOS PACIENTES**

Tabla 8. Características clínicas de los pacientes.

Característica	Valor (n=81)
Dolor al inicio de la RO	
Ausente	25 (31%)
Presente	56 (69%)
Leve	20 (36%)
Moderado	11 (19%)
Severo	25 (45%)
Tipo de dolor al inicio de la RO	
Somático (no óseo y óseo)	45 (80%)
Neuropático	11 (20%)
Neurotoxicidad	59 (73%)
Delirio	45 (75%)
Mioclonias	30 (50%)
Alucinaciones	21 (35%)
Somnolencia	2 (3%)

#### **IV.3.B.2. SÍNTOMA POR EL QUE EL PACIENTE ESTÁ EN TRATAMIENTO OPIÁCEO**

En el análisis de lo acontecido con el uso de opiáceos previamente a la rotación, estos se instauraron como tratamiento del dolor en el 88% de los pacientes, de la disnea en un 11% y en un ambas situaciones en un 1%. Todos los pacientes con disnea presentaron antes de llegar al cambio de opiáceo situaciones de dolor.

#### **IV.3.C. DOLOR**

##### **IV.3.C.1. FRECUENCIA DE APARICIÓN.**

Al inicio de la rotación tenían dolor el 69% de los pacientes (Tabla 9).

No	25 (31%)
Si	56 (69%)
Total	81 (100%)

##### **IV.3.C.2. INTENSIDAD DEL DOLOR Y DOLOR SEVERO.**

El dolor era severo en el 45%, lo cual es congruente con la situación de dolor de difícil control que precisa cambiar de opiáceo (tabla 10 y figura 7). Es principalmente un dolor óseo (n=18/72%), pero esto viene dado por la preponderancia de este tipo de dolor dentro de la serie, al ser el más frecuente. Analizando por separado el tipo de dolor, se puede ver que el neuropático es el que con más frecuente es severo y precisa rotación (tabla 11 y 12).

Intensidad (en el global de pacientes, n =81)		Intensidad (solo en pacientes con dolor, n =56)	
No dolor	25 (31%)	Leve	20 (36%)
Leve	20 (26%)	Moderado	11 (19%)
Moderado	11 (14%)	Severo	25 (45%)
Severo	25 (31%)		

**Fig7. En los pacientes con dolor (n=56), intensidad del dolor al inicio de la RO**

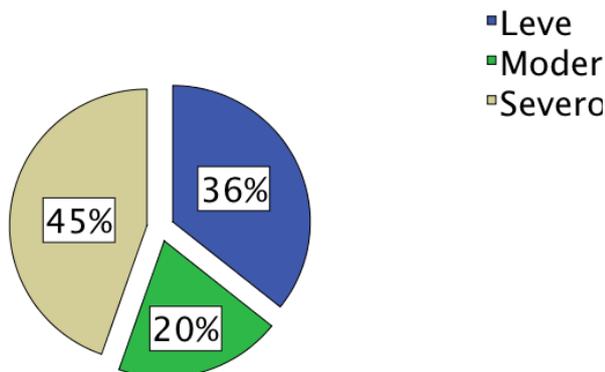


Tabla 11. En los pacientes con dolor severo (n=25), tipo de dolor (pueden tener más de un tipo)

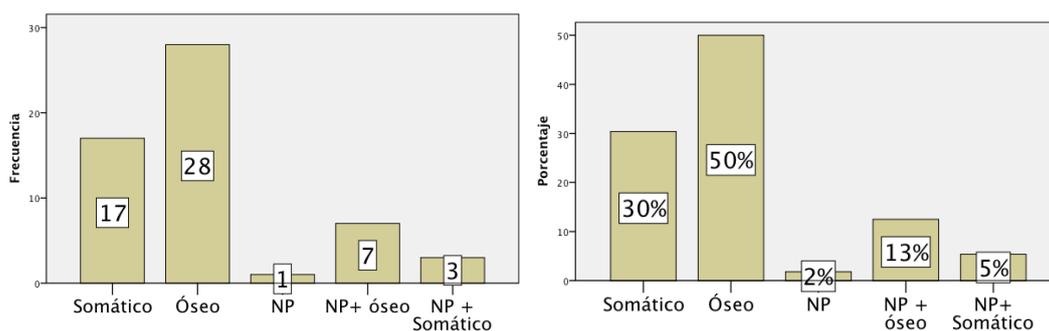
	Frecuencia	Porcentaje %
Somático no óseo	6	68 %
Óseo	18	
Neuropático	8	32 %

#### **IV.3.C.3. TIPO DE DOLOR**

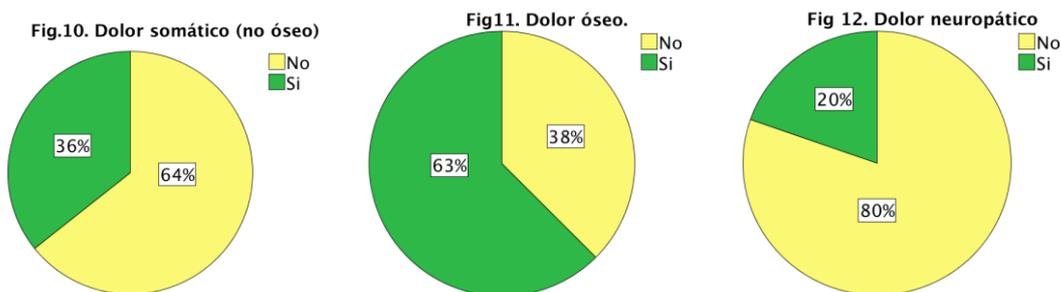
El tipo de dolor está recogido en las figuras 8 a 12 y un mismo paciente puede tener más de un tipo de dolor. De forma general se puede señalar:

- No hay casos de dolor visceral.
- El dolor somático es el más frecuente (n 45, 80%). El somático no óseo se da en 20 casos (36%). El óseo en 35(63%).
- El dolor neuropático está presente en 11 pacientes (20%), y en todos los casos era un dolor mixto y no neuropático puro. Este resultado está dentro de lo esperable, pues en los pacientes con cáncer en la mayoría de los casos este dolor es por progresión de la enfermedad, que conlleva un dolor somático, y en este avance afecta estructuras neuropáticas. Por otro lado, como se ha comentado, es en la mayoría de los casos un dolor severo (tabla 15)

**Fig 8. Tipo de dolor (n 56): FRECUENCIA. Fig 9. Tipo de dolor (n 56): PORCENTAJE.**



	Frecuencia	Porcentaje %
Somático	45	80 %
Neuropático	11	20 %



Tipo de dolor	Intensidad
Somático no óseo (n 20, 36%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve 12 (60%)</li> <li>• Moderado 2 (10%)</li> <li>• Severo 6 (30%)</li> </ul>
Somático óseo (n 45, 80%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve 8 (23%)</li> <li>• Moderado 9 (26%)</li> <li>• Severo 18 (51%)</li> </ul>
Neuropático (n 11, 20%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve 3 (27%)</li> <li>• Moderado 0 (0%)</li> <li>• Severo 8 (73%)</li> </ul>
Total 56 (69%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve 20 (36%)</li> <li>• Moderado 11 (19%)</li> <li>• Severo 25 (45%)</li> </ul>

### **IV.3.D. DISNEA**

En el momento de la rotación 10 (12%) pacientes presentaban disnea, siendo moderada en 7 casos y en 3 severa.

Tabla 14. Disnea al inicio de la RO, intensidad.	
Frecuencia (en el global de pacientes, n =81)	Intensidad
No disnea 71 (88%)	Leve 0 (0%)
Si disnea 10 (12%)	Moderado 7 (70%)
	Severo 3 (30%)

### **IV.3.E. NEUROTOXICIDAD**

#### **IV.3.E.1. SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS- NEUROTOXICIDAD: FRECUENCIA Y TIPO**

El 74% (n=60) de los pacientes presentaban síntomas de neurológicos sugerentes de neurotoxicidad por opiáceo (figura 13). En la tabla 15 se puede ver su frecuencia y la duración previa a la rotación. En la tabla 16 se recoge su forma de presentación y que puede ser como síntoma aislado o con la asociación de varios de ellos, con casi un 50% en cada grupo.

Fig 13. Síntomas neurológicos sugerentes de NT previo a RO

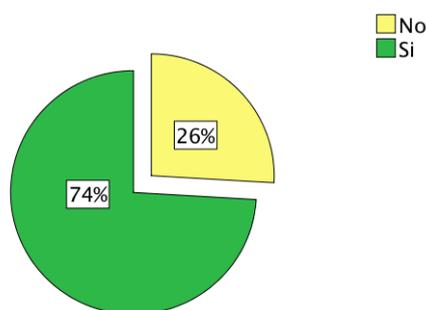


Tabla 15. Síntomas de neurotoxicidad (n=60) agregados. Pueden presentar más de uno.

Neurotoxicidad:	60 (74%)
Delirio	
Frecuencia.	45 (75%)
Duración (mediana y rango)	3d (1-26)
Mioclónicas	
Frecuencia	30 (50%)
Duración (mediana y rango)	1.5d (1-20)
Alucinaciones	
Frecuencia.	21 (35%)
Duración (mediana y rango)	3d (1-20)
Somnolencia.	2 (3%)

	Frecuencia	Porcentaje %
NO presentes	21	26 %
Delirio	19	24%
Mioclónicas	7	9%
Alucinaciones	2	2.5%
Somnolencia	2	2.5%
Delirio y mioclónicas	12	15%
Delirio y alucinaciones	8	10%
Mioclónicas y alucinaciones	4	5%
Delirio, mioclónicas y alucinaciones.	6	7%

#### IV.3.E.2. **DELIRIO**

El delirio fue el síntoma más frecuente, tanto en la presentación global como síntoma aislado. El tipo de delirio y la intensidad de la afectación cognitiva durante el mismo vienen reflejados en las tablas 17 y 18, siendo lo más frecuente que sea leve e hipoactivo y comenzando en los 3 días previos a la rotación.

Tabla 17. Tipo de delirium previo a RO

	Frecuencia	Porcentaje %
Hipoactivo	25	55,6
Hiperactivo	11	24,4
Mixto	9	20,0
Total	45	100,0

Tabla 18. En los pacientes en delirio, intensidad de la afectación cognitiva

	Frecuencia	Porcentaje %
Leve	26	57,8
Modera do	10	22,2
Severo	9	20,0
Total	45	100,0

#### **IV.3.E.3. MIOCLONIAS**

Las mioclonias son el segundo síntoma más frecuente en presentarse y de menor duración antes de la rotación, comenzado un día y medio antes.

#### **IV.3.E.4. ALUCINACIONES**

Su forma de presentación se puede ver en la tabla 19. Las más frecuentes fueron las visuales en 19 pacientes (90.5%), seguidas de las auditivas en 6 y las táctiles en 2; comenzando en los 3 días previos.

Tabla 19. Tipo de alucinaciones previo a RO

	Frecuencia	Porcentaje %
Visuales.	12	57,1
Táctiles.	1	4,8
Visuales y auditivas.	6	28,6
Visuales + táctiles.	1	4,8
Total.	20	95,2
Desconocida.	1	4,8
	21	100,0

#### IV.3.E.5. SOMNOLENCIA

Se presentó de forma significativa en 2 de los pacientes, siendo el motivo de la rotación.

#### IV.3.F. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS - PARAMETROS HEMATOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS PREVIOS A LA ROTACIÓN.

Sus resultados se muestran en la tabla 19. Es de destacar, como ya se ha señalado, la existencia de 13 pacientes con una cifra de creatinina superior a 1.5mg/dl.

Tabla 2 . Principales parámetros hematológicos y bioquímicos de los pacientes.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
• Hemoglobina (gr/dl)	77	7,10	16,00	11,5649	2,11348
• Linfocitos (n/dl)	78	79,05	5246,00	1112,6403	912,1933
• Creatinina (mg/dl)	78	,50	4,80	1,1181	0,74769
• Urea (mg/dl)	76	10,00	192,00	53,1842	39,92016
• Proteína total (mg/dl)	76	4,50	99,00	7,4658	10,67746
• Sodio (mg/dl)	77	115,0	151,0	134,995	5,6311
• Potasio (mg/dl)	77	2,60	6,20	4,4579	0,68590
• GOT (n/ml)	39	5	335	51,21	54,883
• GPT (n/ml)	39	10	203	55,49	36,648
• GGT (n/ml)	33	10	717	143,92	151,517
• N válido (según lista)	32				

### **IV.3.G. TRATAMIENTO ASOCIADO AL CAMBIO DE OPIÁCEO**

#### **IV.3.G.1. FÁRMACOS DISTINTOS A LA METADONA**

Se determinaron todos los fármacos presentes en la rotación, incluyendo: analgésicos (AINE), coanalgésicos, psicótopos, corticoides, laxantes y otros.

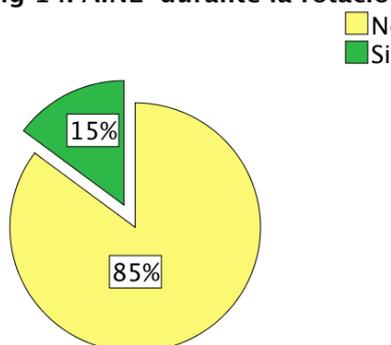
Cuando el paciente estaba en tratamiento con analgésicos no opiáceos o coanalgésicos, estos se mantuvieron durante la rotación. Se utilizaron AINES en el 15%, coanalgésicos (no corticoides) en el 42% y corticoides en el 52%

Especialmente frecuente fue el uso de corticoides a dosis altas (dexametasona, dosis media 11 mg, rango 1-40). Recibían gabapentina 12 y amitriptilina 3 pacientes. Como señal de la situación de dolores de difícil control es la utilización de ketamina en 7 pacientes. Se utilizó bifosfonatos en 16.

##### **IV.3.G.1.1. Analgésicos- AINEs**

Se utilizaron AINE en 12 pacientes (15%).

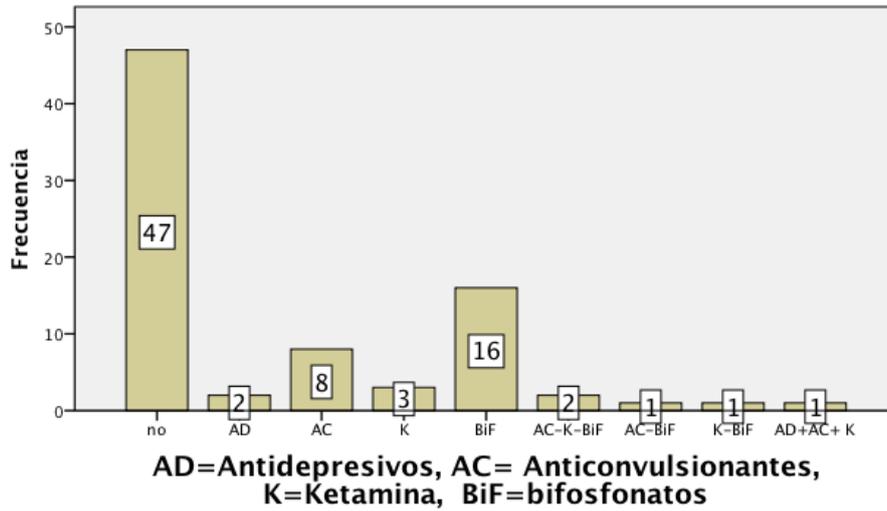
**Fig 14. AINE durante la rotación.**



##### **I.1.A.1.1. Coanalgésicos**

En la figura 13 se muestra la utilización de coanalgésicos distintos a los corticoides. Se utilizaron en 34 pacientes (42%) y no se utilizaron coanalgésicos en 47 (58%). Se utilizaron: (\*) bifosfonatos (Pamidronato o Acido Zoledrónico) en 16 pacientes (20%), lo que está de acorde con la frecuencia de pacientes con metástasis óseas; (\*) el único anticonvulsionante usado fue la Gabapentina, por su mejor perfil de efectos secundarios y que no interfiere el metabolismo de la metadona, en 12 pacientes,. El antidepresivo utilizado como coanalgésico fue la Amitriptilina, estando presente previo a la RO en 3 pacientes rotados por dolor, siendo retirado en 1 de los casos por neurotoxicidad, pues es un fármaco asociado a la misma y de esta forma permaneció durante la RO en 2 pacientes; (\*) la Ketamina se utilizó en 7 pacientes, en contextos de dolores muy severos y de difícil control.

**Fig 13. Coanalgesicos durante la rotación (excepto corticoides)**



**IV.3.G.1.2. Corticoides**

Los corticoides estaban presentes antes de la rotación en 35 pacientes (43%) y durante la misma en 42 (52%) (Figura 14). En todos los casos el corticoide utilizado fue dexametasona y en la tabla 21 se puede ver las dosis (1 mg VO = 1 mg EV = 1 mg SC) previas a la rotación y la máxima que se alcanzó en los 10 días siguientes a la misma.

**Fig 14. Corticoides durante la RO**

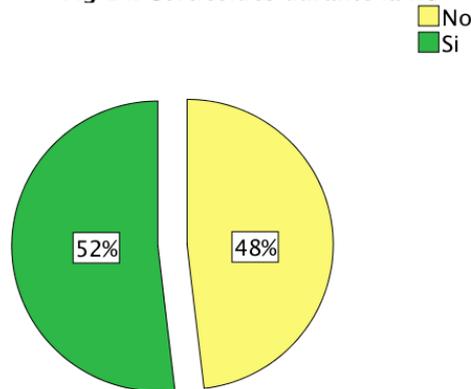


Tabla 21. Dosis de Dexametasona en equivalencia oral presentes antes de la rotación y dosis máxima alcanzada en los 10 días siguientes (mg/día).

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Dosis antes de la RO	35	2	40	13.49	11.126
Dosis máxima en 10 d tras RO	42	1	40	10,67	8,62

#### IV.3.G.1.3. Fármacos psicótropos

La utilización de estos fármacos puede verse en la tabla 22 y en las figuras 15, 16, 17, 18 y 19. Los psicótropos más utilizados fueron los neurolépticos (NL). Los antidepresivos utilizados como inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) fue la mirtazapina y como antidepresivo tricíclico (ADT) la amitriptilina, esta última como coanalgésico.

	Frecuencia	Porcentaje %
SI	15	19
ISRS	7	8.6
ADT	3	3.7
MFD	4	4.9
NL	38	46.9

ISRS: inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (mirtazapina)  
 ADT: Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina).  
 MFD: metilfenidato.  
 NL: neurolépticos

Fig 15. ISRS= Mirtazapina

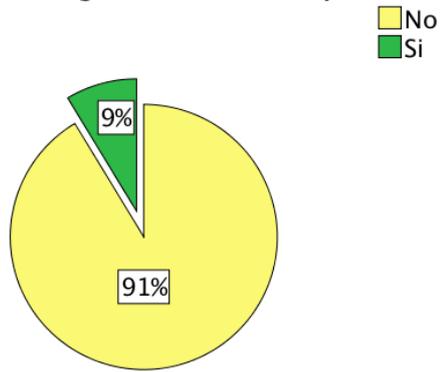


Fig 16. ADT = Amitriptilina

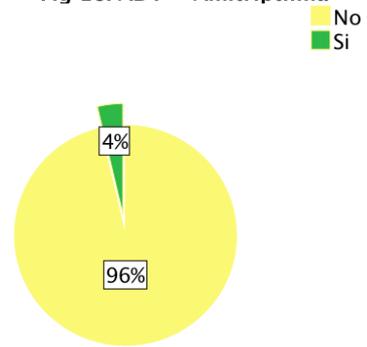


Fig 17. BDZ

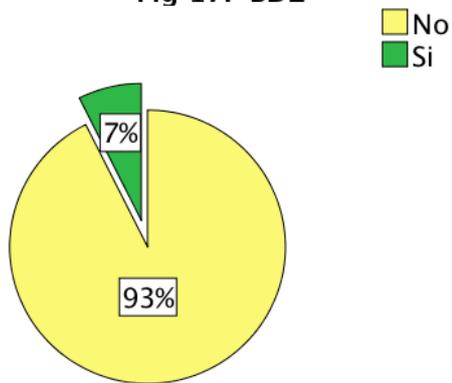


Fig 18 Metilfenidato

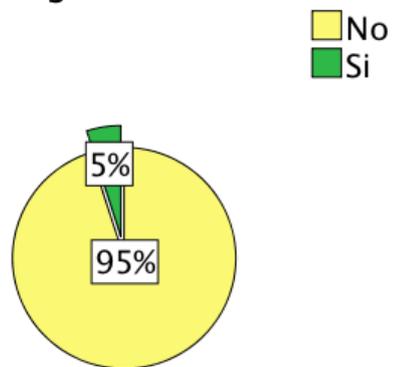
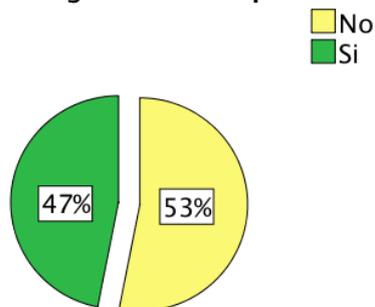


Fig 19. Neurolépticos

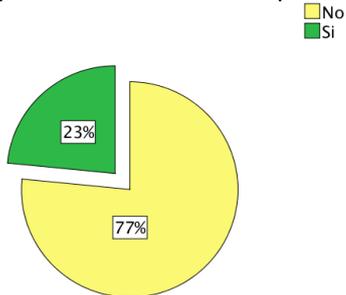


### IV.3.G.2. Fármacos modificadores del metabolismo de la metadona

Se han utilizado 25 pacientes (31%).

En el capítulo de aspectos farmacológicos de la metadona y en el material y método se recogen los fármacos que interaccionan con la metadona y fue monitorizada su presencia (figura 20). Se han incluido en una única variable, independientemente de su efecto. Entre los utilizados se encuentran (\*) inductores: fenobarbital 1, fenitoína 1, espirolactona 1, antirretrovirales 1, ISRS 7; (\*) inhibidores: ADT 3, ciprofloxacino 2 y levofloxacino 3, fluconazol 1; (\*) otros: los inhibidores de la bomba de protones utilizan el citocromo y pudieran tener alguna interacción (fig. 21).

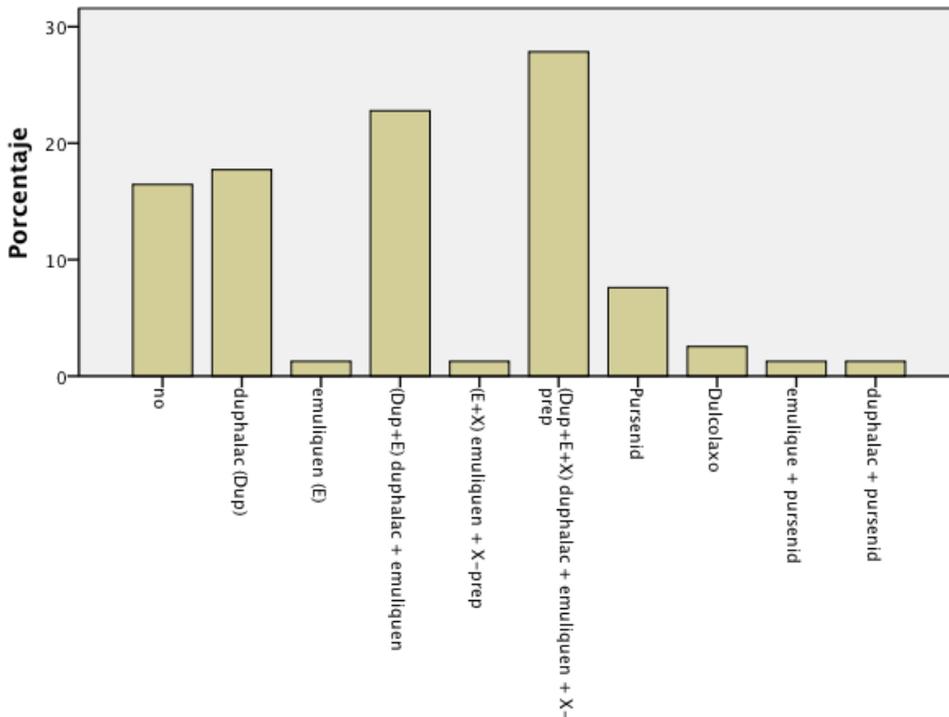
Fig 21. Inhibidores de la bomba de protones IBP



#### IV.3.G.2.1. Fármacos para el tratamiento sintomático

Durante la rotación se mantuvo el tratamiento sintomático incluyendo laxantes, antieméticos, etc.

Fig 22. Fármacos laxantes



#### IV.3.G.2.2. Otros fármacos presentes en la rotación

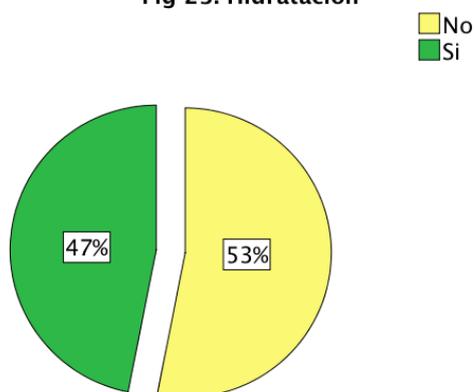
Se mantuvo el resto de la medicación del paciente que tomaba de forma crónica para su patología de base distinta al cáncer, como antiarrítmicos, antihipertensivos, etc.

### IV.3.G.3. OTRAS MEDIDAS TERAPEÚTICAS EN LA ROTACIÓN

#### IV.3.G.3.1. Hidratación

Fueron hidratados 38 pacientes (47%) fig. 22.

Fig 23. Hidratación



#### IV.3.G.3.2. Retirada de fármacos

En caso de síntomas de neurotoxicidad fueron retirados los fármacos relacionados con ella. Siendo retirados psicotropos en 11 pacientes (14%) (fig 24), con frecuencia más de uno en el mismo paciente (tabla 23).

	Frecuencia	Porcentaje %
SI	11	14
ISRS	2	2,5
BDZ	4	4,9
metilfenidato	1	1,2
ISRS + BZD	4	4,9
BZD + metilfenidato	1	1,2
Total	81	100,0

### **IV.3.H. MOTIVO DEL CAMBIO DE OPIÁCEO.**

La causa más frecuente de la rotación fue la presencia de dolor y neurotoxicidad con un 47% de los casos. Se roto por neurotoxicidad (NTX) un 30% y por dolor en un 24 %, siendo todos ellos dolor severo.

En la tabla 24 se muestran las diferencias en entre los grupos para distintas características de los pacientes, y como se pude ver entre el grupo de dolor y dolor y efectos secundarios no hay diferencias significativas.

Tabla 24. Motivo de la rotación (frecuencia)

Dolor	19 (24%)
Neurotoxicidad.	24 (30%)
Dolor y neurotoxicidad	38 (47%)

### **IV.3.I. DESCRIPTIVO DEL CAMBIO DE OPIÁCEO.**

#### **IV.3.I.1. MORFINA: TIEMPO PREVIO DE EXPOSICIÓN.**

##### **IV.3.I.1.1. Exposición previa a opiáceos**

Previa a la Ro de Mo a Me, se habían rotado 8 pacientes (10%), todos desde FTD a Mo. En el 90% de los casos se comenzó directamente con Mo.

##### **IV.3.I.1.2. Tiempo de exposición previa**

El tiempo previo de exposición a opiáceos se pudo determinar en 50 casos, presentando una mediana de 58 y un rango entre 9 y 730 días (tabla 24). De los 8 pacientes con FTD se pudo determinar su duración en 3, con una mediana de 9 y un rango de 4 a 153 días.

De los 81 pacientes con Mo se pudo determinar el tiempo previo de exposición en 53 casos, con una mediana de 44 y un rango entre 7 y 730 días (tabla 25).

	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Nº días en tratamiento opiáceo.	50	85.62	57.50	9	730	117.970
Nº días en tratamiento con Mo.	53	85.43	44	7	730	124.025
Horas entre Mo y Me	72	8.47	8	0	30	4.879

### **IV.3.I.2. PASO DESDE MORFINA A METADONA.**

#### **IV.3.I.2.1. Periodo de lavado**

Entre la última toma de morfina y la primera de metadona hubo un intervalo temporal de 8 horas (rango 0-30 h). Periodo de lavado para dar tiempo a que disminuyeran los niveles plasmáticos de morfina antes de introducir la metadona.

#### **IV.3.I.2.2. Vía de administración**

La morfina y la metadona son administradas al inicio de la rotación por vía oral en el 68% y en el 54% de los casos respectivamente, siendo la rotación por vía oral la más frecuente, en un 60% de los casos (tabla 26; fig 25 y 26).

Tabla 26. Vía de administración del fármaco.

Característica	Cambio Mo a Me (n=81)
Morfina.	
Oral.	58 (72%)
Parenteral.	23 (28%)
Metadona.	
Oral	56 (69%)
Parenteral	25 (31%)

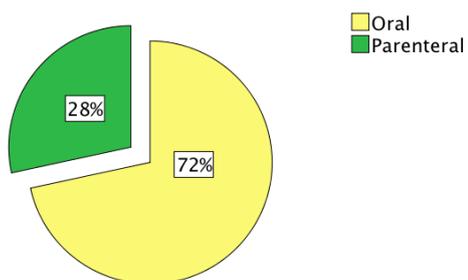
Tabla 27. Vía de administración.

	Frecuencia	Porcentaje %
• oral - oral	49	60,5
• oral - parenteral	8	9,9
• parenteral - parenteral	17	21,0
• parenteral - oral	7	8,6
• Total	81	100,0

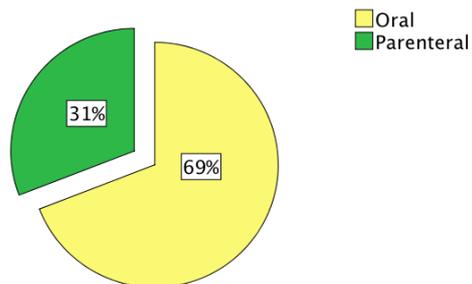
	Frecuencia	Porcentaje %
• oral-oral	50	62
• oral-sc en bolos	6	7,4

• oral- sc en perfusión	2	2,5
• sc-sc en bolos	8	9,9
• sc- sc en perfusión	5	6,2
• sc - oral	5	6,2
• IV - oral	2	2,5
• IV continua - IV bolos	1	1,2
• IV continua - IV continua	1	1,2
• IV continua - SC continua.	1	1,2
• Total	81	100,0

Fig 25. Vía de administración de la Mo



Fi 26. Vía de administración de la Me



### IV.3.I.2.3. Dose ratio del protocolo elegida para el cambio

Se eligió una DR 5:1 o 10:1 en un 77% y un 23% respectivamente. El motivo por el que se eligió 10:1 se puede ver en la tabla 28; fig 27 y 28.

Tabla 28: Dose Ratio elegida para el cambio.

Característica	Cambio Mo a Me (n=81)
• Dose Ratio (DR) 5:1	62 (77%)
• Dose Ratio (DR) 10:1	19 (23%)
• Motivo de DR 10:1	
✓ Dosis > 600 mg	9
✓ Dudas en dosis por psicopatología.	4
✓ Dudas en dosis por delirium.	5
✓ Por Insuficiencia Renal	1

Fig 27. DR seleccionada 5:1

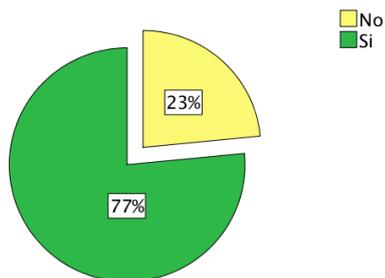
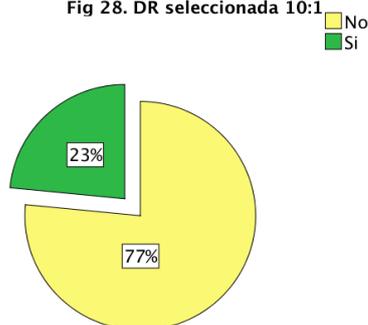


Fig 28. DR seleccionada 10:1



Rápido incremento de opiáceos			Dose Ratio elegida para la RO (5:1 vs 10:1)		
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
SI	6	50	5	67	
NO	6	50	10	33	
Total	12	100	Total	12	100

#### **IV.3.I.2.4. Dosis de morfina antes de la rotación y dosis de metadona inicial**

Las dosis de morfina antes del cambio y de metadona inicial se pueden ver en la tabla 30.

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Dosis de Mo	302.78	200	20	1000	254.511
Dosis de Me Inicial	47.16	40	5	150	35.460

#### **IV.3.I.2.5. Dose ratio en el cambio real**

Una vez elegida una DR y determinada la dosis equivalente de metadona, esta precisó ser ajustada a las presentaciones farmacéuticas disponibles, por lo que la DR elegida sufre modificaciones, como se puede ver en la tabla 27.

Tabla 31: Dose Ratio Real (tasa dosis o equivalencia), tras ajustes para la administración según presentación farmacéutica.

	N	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
DR 5: 1 inicial	62	5.05	5	5	4	6.66	0.4298
DR 10:1 inicial	19	9.9195	10	10	8.88	10.66	0.46838

#### **IV.3.J. RESULTADOS EN DOSIS Y DOSE RATIO.**

Tras el cambio la dosis de metadona se estabiliza en 72 pacientes y no se alcanza la estabilización en 9. Las características de estos pacientes se presentan en un capítulo aparte, así como la dosis de metadona con que se estabiliza el cambio y la del día 10 de seguimiento, así como la Dose Ratio obtenida el día 10.

#### **IV.3.K. RESULTADOS EN EFICACIA Y EFECTOS SECUNDARIOS.**

Se consideró como valorables para el dolor los 81 pacientes incluidos en el estudio. El resultado del cambio se expone en un capítulo específico.

## **IV.4. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ROTACIÓN.**

- IV. 4.A. Pacientes incluidos.
- IV. 4.B. Eficacia en el control del dolor.
- IV. 4.C. Exito en el control de la neurotoxicidad (NTX)
- IV. 4.D Efectos secundarios de la metadona
- IV. 4.E Eficacia global.

### **IV.4.A. PACIENTES INCLUIDOS.**

Se consideraron valorables los 81 pacientes incluidos en el estudio.

### **IV.4.B. EFICACIA EN EL CONTROL DEL DOLOR**

A continuación se presentan los resultados en el control del dolor. Primero de forma global en los 81 pacientes y de estos, en lo 56 que presentaban dolor antes de la rotación.

#### **▪ Dolor antes y después de la rotación.**

En la tabla 32 se recoge la situación de dolor antes y el día 10 de la rotación. Al finalizar el cambio el dolor persistía en 15 pacientes, siendo leve en 8 y relevante en 7.

Tabla 32. Dolor antes y después de la rotación.

Característica	Antes. (n=81)	Después (n= 81)
Ausente	25 (31%)	66 (82%)
Presente	56 (69%)	15 (18%)
Leve	20 (26%)	8 (10%)
Moderado	11 (14%)	2 (3%)
Severo	25 (31%)	5 (6%)

#### **▪ Evolución del dolor durante la rotación.**

En la tabla 33 se puede ver la evolución del dolor durante la rotación, entre sus características se encuentran:

- El dolor estaba ausente al inicio de la rotación, en 25 pacientes y en dos de ellos se descompensó durante la misma. Un caso es el de una paciente rotada por delirium agitado; que en dicho contexto comienza con dolor leve el tercer día de la rotación tratado con dosis de rescates e incremento de la dosis basal de metadona; permaneciendo sin cambios, interpretándose como quejas en contexto del delirio sin nuevos incrementos de la metadona. El otro caso fue una

paciente que presentó una insuficiencia renal obstructiva, tratada con una nefrostomía el día 5 del cambio, llegando al día 10 con dolor severo y sin estabilizar la dosis de metadona.

- 20 pacientes tenían dolor leve. Pasando a ausente en 18, se mantuvo igual en 2 y en ninguno empeoró.
- 11 tenían dolor moderado. Se resolvió en 8, pasó a leve en 2, se mantuvo moderado en 1 y en ninguno empeoró.
- De los 25 con dolor severo, mejoró en 21, permaneciendo severo en 4, cuyas características están recogidos en el capítulo 16.

Tabla 33. Intensidad del dolor el día antes de la rotación y el alcanzado a los 10 días del cambio

ANTES		DESPUES			
		Ausente	Leve	Moderado	Severo
Ausente	25	23	1	0	1
Leve	20	18	2	0	0
Moderado	11	8	2	1	0
Severo	25	17	3	1	4
TOTAL	81	66	8	2	5

▪ **Éxito en el control del dolor en el global de los pacientes.**

En el diseño del trabajo, se consideró el dolor controlado cuando el paciente no tenía dolor (ausente) o cuando era leve. Además, para tener en cuenta las posibles descompensaciones del dolor, se decidió considerar como éxito: (\*) haber sido rotado con dolor y que en los 10 días de seguimiento desapareciera o su intensidad fuera leve; (\*) o en caso de que el cambio fuera por neurotoxicidad (en ausencia de dolor) y el dolor continuara como leve o ausente.

Solo un paciente rotado por neurotoxicidad tuvo una descompensación del dolor a severo y aunque no puede considerarse un fracaso de la metadona, si se consideró un fracaso del control del dolor del paciente.

En la tabla 34 se puede ver el control del dolor en los 81 pacientes rotados. Según se hizo la valoración el día 10, o considerando que en los 10 días de observación mantuviera el resultado durante 3 o 7 días.

Tabla 34. Éxito en el control del dolor (ausente o leve) en el global de los pacientes (n=81).

Control del dolor el día 10	74 (91%)
Control durante 3 días	74 (91%)
Control durante 7 días	68 (84%)

▪ **Éxito en los pacientes con dolor**

A continuación se expone la situación exclusivamente en los pacientes con dolor. Las valoraciones se hicieron en base al resultado al que se llega el día 10 (aunque podía haberse alcanzado antes) y en cuantos se mantuvo el resultado durante 3 o 7 días.

Los resultados pueden verse en la tabla 35. Antes de la rotación tenían dolor 56 pacientes y tras el cambio desapareció (ausente) en 43 (77%) y se consiguió el control (ausente o leve) en 50 (89%). Esta situación se mantuvo durante la rotación durante 3 días en el 89% y 7 días en el 72%. Es de destacar que en la mayoría de los casos se consiguió el control del dolor en 4 días (tabla 36).

Tabla 35. Éxito en los pacientes rotados por dolor (n=56).

Característica	
Éxito a ausente	43 (77%)
Éxito a ausente o leve	50 (89%)
Éxito a ausente o leve durante 3 días	50 (89%)
Éxito a ausente o leve durante 7 días	43 (72%)

Tabla 36. En los pacientes rotados por dolor y que se controlaron (ausente o leve), número de días hasta conseguirlo.

	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Días	49	4,69	4	1	10	2.219

**IV.4.C. ÉXITO EN EL CONTROL DE LA NEUROTOXICIDAD (NTX)**

La neurotoxicidad se ha determinado como variable en función del número de pacientes con neurotoxicidad, pudiendo presentar un paciente más de un síntoma, incluyendo: delirio, mioclonias y alucinaciones; y valorando los síntomas de forma aislada.

En la tabla 37 se puede ver los pacientes en los que se resolvió la NTX. En la 38 en la resolución de los síntomas. En la 39, el número de días con síntomas antes del cambio y en los que se resolvió el número de día en lograrlo.

La NTX se resolvió en 46 pacientes (77%), el delirio en el 73% de los pacientes que lo presentaban, las mioclonias en un 87% y las alucinaciones en un 86%. En los

pacientes que responden esto ocurre en un tiempo relativamente breve, con una mediana de 5 días (tabla 8)

Tabla 37. Neurotoxicidad. N° pacientes y presentación: antes, después y éxito en su control (Resolución de toda la NTX presente en un paciente).

	ANTES	DESPUES	EXITO
Delirio	19	8	11
Mioclónicas	7	1	6
Alucinaciones	2	0	2
Delirio y mioclónicas	12	2	10
Delirio y alucinaciones	8	3	5
Delirio, mioclónicas y alucinaciones	6	0	6
Mioclónicas y alucinaciones	4	0	4
TOTAL	60	14	46

Tabla 38. Neurotoxicidad. Síntomas de NTX: antes, después y éxito en su control.

Característica	Presente antes. (n=81)	Presente después (n= 81)	Resolución
Neurotoxicidad	60 (74%)	14 (17%)	46 (77%)
Delirio			
Frecuencia	45 (56%)	12 (15%)	33 (73%)
Duración (mediana y rango)	3d (1-26)		6d (2-10)
Mioclónicas			
Frecuencia	30 (37%)	4 (5%)	26 (87%)
Duración (mediana y rango)	1.5 d (1-20)		3 d (1-10)
Alucinaciones			
Frecuencia	20 (25%)	3 (4%)	18 (86%)
Duración (mediana y rango)	3d (1-20)		3,5d (1-10)

Tabla 39. Tiempo con NTX antes de la rotación y tras esta en los que la resolvieron.

ANTES						
	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Delirio	45	5,40	3	1	26	6,107
Mioclónicas	30	3,77	1,50	1	20	4,754
Alucinaciones	21	5,71	3	1	20	5,649
EXITO = RESOLUCIÓN						
Delirio	33	5,58	6	2	10	2,292
Mioclónicas	26	3,42	3	1	10	2,176
Alucinaciones	18	3	3,50	1	10	2,854
Eficacia en los tres.	45	5,20	5	1	10	2,735

#### IV.4.D. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA METADONA

Presentaron efectos secundarios severos durante el tratamiento con metadona 7 pacientes (9%), en los cuales fue preciso interrumpir varias tomas y continuar con una dosis menor, no siendo preciso en ningún caso retirarla ni administrar naloxona.

Las características de los eventos se recogen en las tablas 40,41 y 42.

Se presentaron como somnolencia severa. La somnolencia no fue detectada en la valoración de síntomas por el paciente, sino que en todos los casos fue un signo clínico determinado por los profesionales. Esto dificulta su detección y refuerza el papel de la monitorización externa del paciente. En un caso detectó hipoxemia y en otros dos una insuficiencia respiratoria parcial. De los 7 pacientes, en 5 se presentó el segundo día tras el cambio, con un rango entre 2 y 6 días; en los otros dos el día 9, tras incrementar la dosis el día anterior.

Como características específicas de los casos se puede señalar:

- En el caso 52. A pesar de tener una dosis > 600 mg se aplicó una DR 5:1.
- En el caso 70. El mismo día que se detectó la reacción adversa el paciente comenzó con fiebre de 38.5°C axilar y fue diagnosticado de fiebre por catéter central.
- Los caso 80 y 81 son dos pacientes que presentaron una reacción adversa tras un incremento de dosis el día 9; por estar razón no estabilizaron la dosis de metadona antes del día 10.

Tabla 40. Reacciones adversas con metadona que precisaron modificar la dosis. Características dosimétricas y de Dose Ratio.

Case	Dosis de Mo Previa (mg)	Dosis de Me Inicial (mg)	DR Mo a Me	Dosis Me tras evento	DR tras evento	Subidas o bajadas	Me Dosis día 10 (mg)	DR día 10
39	200	45	4.44	15	13,33	• *Baja1. T2	15	13,33
47	600	60	10	42	14,28	• *Baja1. T5	42	14,28
52	800	78	10.25	54	14.8	• *Baja1. T4	54	14.8
60	400	90	4.44	42	9.52	• *Baja1. T2 • Sube 1. T7	60	6,66
70	800	150	5.3	75	10,66	• *Baja1. T6	75	10,66
80	200	40	5	20	10:1	• Sube 1. T6 • ES T9 • No administra 24h. • Baja 1. T10	30	6,66
81	520	54	10:1	54	10:1	• Sube 1. T7 • No administra 24h. • Baja 1. T9	54	10:1

Tabla 41. Reacciones adversas con metadona que precisaron modificar la dosis. Características clínicas y tratamiento efectuado.

	S-síntom a.	S-signo	Gasometría	TTo	Inicio	Dura
39	No	Grado 2	H	- Se salta una dosis. - Continúa RO con disminución de dosis. - Sin cambios hasta día 10.	T2 Tras 4 <sup>a</sup> dosis	T4
47	Moderado	Grado 1		- Continua RO con disminución de dosis - pasa DR 14:1.	T5	T5
52	No	Grado 3	IR	- Continua RO con disminución de dosis - pasa DR 10:1.	T2	T3
60	No	Grado 2		- Se salta una dosis. - Continua RO con disminución de dosis - pasa DR 10:1	T2	T4
70	No	Grado 2		- Continua RO con disminución de dosis - pasa DR 10:1.	T6	T8
80	No	Grado 3		- Se salta 4 dosis. - Continua RO con disminución de dosis - pasa DR 10:1	T9	T12
81	No	Grado 3	IR	- Se salta 3 dosis. - Continua RO con disminución de dosis - pasa DR 10:1	T9	T10

- Somnolencia-síntoma. En la monitorización diaria de síntomas por parte del paciente, en turno de mañana, mediante cuestionario multisíntomas (ESAS), es preguntado sobre la somnolencia. Puede graduarla en una escala analógica verbal de 0 a 10, donde 0 es la ausencia y 10 la peor imaginable; o mediante una escala categórica de 4 puntos (0=ausente; 1=leve; 2= moderada; 3= severa).
- Somnolencia-Signo. Valorado por enfermería- medicina y utilizada para valorar la intensidad (escala en tabla 12).
- Gases. Retiene carbónico=Co2//H=: Hipoxemia. IR= insuficiencia respiratoria.
- Día de la RO. Día del cambio es T1, así sucesivamente.

Tabla 42. Reacciones adversas con metadona que precisaron modificar la dosis. Características gasométricas.

	Case 39		Case 47		Case 52		Case 81	
	A	D	A	D	A	D	A	D
P02		<80*	84.6	85		56	80	49
PCo2			38.8	46.3		43	31.1	34.8
PH			7.41	7.37				
HCo3-			23.9	26.1		28.9	22.2	24.6
Sat			96.4	96		90.8	96.5	86.6

A: antes. D: Después, en el momento de la detección.\* Case: en registro "hipoxemia).

#### **IV.4.E. EFICACIA GLOBAL.**

La eficacia global de la rotación se mide en los trabajos publicados sobre rotación de opiáceo como la eficacia específicamente en el control del dolor, de los efectos secundarios y solo unos pocos añaden la ausencia de efectos secundarios severos.

En este trabajo se considera la rotación como eficaz cuando: (\*) en los pacientes rotados con dolor este se controló (ausente o leve) (\*) en los rotados por neurotoxicidad, permanecieron con un dolor leve o ausente; (\*) en pacientes rotados por NTX que se resuelva; (\*) en la valoración de la toxicidad del segundo opiáceo, que no se presenten casos toxicidad severa que obliguen a modificar la dosis de metadona, interrumpirla transitoriamente o de forma definitiva. En el caso del dolor, se registro cuanto el éxito esta presente el día 10 y cuando se mantuvo durante 3 y 7 días; de la misma forma en base a estas medidas del dolor se consideró la eficacia de la rotación. De esta forma se puede considerar a la rotación eficaz en el 65 y 74% de los pacientes y esta eficacia se mantuvo un mínimo de 3 días, siendo menor cuando se valora si se mantuvo durante 7 días.

Otra forma de valorar el éxito de la rotación es valoración del éxito es cuando se estabiliza la dosis de metadona. En este trabajo ha sido definida como tres días seguidos sin cambios de dosis con síntomas controlados. Como se incrementa e caso de dolor y se disminuye en caso de efectos secundarios, es una buena medida alternativa de la eficacia de la rotación. Como se ha visto, de los 81 pacientes incluidos en el estudio no estabilizaron la rotación 9, de ellos 7 por no control del dolor y 2 por efectos secundarios de la metadona. Es decir, que con este criterio, se puede considerar la rotación efectiva en 74 pacientes, el 91% de los pacientes, que coincide con el control del dolor en el global de los 81 pacientes el día 10 y durante 3 días (tabla 43).

Tabla 43. Éxito en el control del dolor global (n=81).  
a (Ausente o leve en los 10 días, durante 3 días y durante 7 días.

	ÉXITO A	ÉXITO B
Éxito el día 10	60 (74%)	53 (65%)
Control durante 3 días	60 (74%)	53 (65%)
Control durante 7 días	49 (61%)	49 (61%)
Estabilización de la dosis de metadona.	74 (91%)	

ÉXITO A: éxito en el control del dolor a ausente o leve y sin descompensaciones del dolor durante la rotación + éxito en la resolución de la neurotoxicidad.

ÉXITO B: Éxito A + sin efectos secundarios de la meta



## **IV.5. ESTUDIO DE DOSE RATIO (DR).**

- IV.5.A. Pacientes incluidos y excluidos en el estudio de Dose Ratio.
- IV.5.B. Características de los pacientes.
- IV.5.C. Descripción del cambio de opiáceo.
- IV.5.D. Descripción de los resultados Dose Ratio.
- IV.5.E. Análisis bivariado de la distribución de las variables por edad y sexo.
- IV.5.F. Análisis bivariado de los factores estudiados en relación con la Dose Ratio.
- IV.5.G. Análisis bivariado de la distribución de la DR según los factores estudiados.
- IV.5.H. Análisis multivariado: ajuste por edad y sexo de los de los factores estudiados en relación con la Dose Ratio (DR).
- IV.5.I. Análisis multivariado de los factores significativos con la DR.

### **IV.5.A. PACIENTES INCLUIDOS VS EXCLUIDOS PARA DR**

Las características de los 81 pacientes incluidos en el estudio se han expuesto en el capítulo 3 de los resultados. Para el estudio de la Dose Ratio (DR), razón de dosis o factor de conversión para el cambio entre morfina a metadona, se incluyeron solo los pacientes que estabilizaron la dosis de metadona. Se consideró la dosis estabilizada cuando tras la rotación no se modificaba durante 3 días consecutivos, independientemente del número de rescates esos días. Para el cálculo de la DR se eligió la dosis el día 10, periodo que se considera suficiente para la estabilización de los niveles plasmáticos de la metadona, valorar su efecto clínico y sus efectos secundarios.

Si estabilizó la dosis en 72 pacientes, que son los que se incluyen para el cálculo de la DR y de los factores relacionados con ella, resultados que se exponen en los puntos siguientes.

No estabilizaron la dosis de metadona en 10 días, nueve pacientes, 7 por que no se controló el dolor y 2 por efectos secundarios de la metadona. Sus características se exponen a continuación.

#### **IV.5.A.1. NO ESTABILIZARÓN POR DOLOR**

Entre las características de los 7 pacientes en los que no se controló el dolor y por tanto la dosis de metadona, se encuentran:

(\*) Motivo del cambio: se rotaron solo por dolor 6 pacientes, uno solo por neurotoxicidad y uno por dolor con neurotoxicidad; en 5 casos el dolor fue severo.

(\*) DR utilizada: se eligió una DR inicial 5: 1 en 6 casos y 10:1 en un caso;

(\*) El motivo de no controlar el dolor:

- En un caso, en que se rotó solo por neurotoxicidad, comenzó con dolor el día 5 del cambio al presentar como complicación una insuficiencia renal aguda obstructiva que precisó nefrostomía (caso 77).
- En un caso, tras el control el dolor con el cambio de opiáceo, el paciente presento una compresión medular el día 8 con dolor severo y se incremento las dosis de metadona.
- En un caso, con delirio y dolor moderado, permaneció con delirio agitado y quejas de dolor moderado el día 10, falleciendo el día 17. Por lo que el juicio clínico sería de dolor en el contexto de delirio de fase agónica que hace difícil su evaluación.
- En un caso, una paciente con ca de cérvix, psicopatología severa y dolor, que fue intervenida el día 17 del cambio por obstrucción intestinal secundaria a bridas en el contexto de enteritis actínica.
- En un caso, de dolor de difícil control, precisó de radioterapia y exhaustivo uso de coanalgésicos el día 8 del cambio para el control del dolor.
- En un caso, con Ca de vejiga y compresión medular, donde se consiguió el control del dolor a ausente en decúbito pero que las movilizaciones producían un dolor severo y que no fue candidato a estabilizar la columna quirúrgicamente.

#### **IV.5.A.2. NO ESTABILIZARÓN POR TOXICIDAD**

En 2 casos, el cambio no se estabilizó por efectos secundarios del segundo opiáceo. En ellos, tras una subida de opiáceo, se presentó el efecto secundario el día 9, con tiempo insuficiente para estabilizar la dosis el día 10, aunque la estabilizaron más tarde, por lo que estos dos casos no son incluidos en el estudio de la DR.

Entre sus características se encontraron:

(\*) Motivo del cambio: en uno de ellos el cambio fue por dolor y en otro fue por dolor y efectos secundarios.

(\*) Intensidad del dolor: en uno el dolor era severo y en el otro leve;

(\*) DR elegida: se eligió una DR inicial en un caso 5:1 y en el otro 10:1. En ambos casos se llegó a una situación de dolor ausente en los 10 días.

#### IV.5.B. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

En la tabla 44 se muestran las características generales de los pacientes incluidos en el estudio de cambio de opiáceo (n=81) y los incluidos solo para el estudio de la DR (n= 72)

Tabla 44. Características generales de los pacientes.

Característica	Cambio Mo a Me (n=81)	Estudio de DR (n= 72)
Edad en años (mediana, rango)	60 (31–86)	62 (31–86)
Edad > 74 años		8 (11%)
Sexo (H/M)	46 (57%) / 35 (43%)	41 (57%) / 31 (43%)
Tipo de tumor primario (frecuencia):		
Pulmón	17 (21%)	15 (21%)
Digestivo (no hígado ni páncreas)	13 (12%)	13 (18%)
Ginecológico	11 (14%)	7 (10%)
Próstata	10 (12%)	10 (14%)
Vesical	8 (10%)	7 (10%)
Mama	6 (7%)	6 (8%)
Páncreas	3 (4%)	3 (4%)
Ca Cabeza y Cuello	3 (4%)	3 (4%)
Melanoma	2 (3%)	1 (1%)
Primario desconocido	2 (3%)	1 (1%)
Otros	6 (7%)	6 (8%)
Metástasis:	56 (69%)	51 (71%)
Cerebrales	9 (11%)	7 (10%)
Óseas	43 (53%)	39 (54%)
Hepáticas	21 (26%)	20 (28%)
Insuficiencia renal (Cr >1.50 mg/dl)	13 (16%)	11 (15%)
Deterioro cognitivo	24 (30%)	21 (29%)
Psicopatología	12 (15%)	9 (13%)
Índice de Karnofsky		
90	2 (3%)	2 (3%)
70	8 (10%)	8 (11%)
60	23 (28%)	20 (28%)
50	29 (36%)	24 (33%)
40	19 (24%)	17 (24%)

Tabla 45. Características clínicas de los pacientes.

Característica	Cambio Mo a Me (n=81)	Estudio de DR (n= 72)
Dolor al inicio de la RO		
Ausente	25 (31%)	24 (33%)
Presente	56 (69%)	48 (67%)
Leve	20 (36%)	19 (40%)
Moderado	11 (19%)	10 (21%)
Severo	25 (45%)	19 (40%)
Tipo de dolor al inicio de la RO		
Somático (no óseo y óseo)	45 (80%)	42 (88%)
No óseo	20 (36%)	17(35%)
Óseo	35 (63%)	31 (65%)
Neuropático	11 (20%)	6 (13%)
Neurotoxicidad	60 (74%)	57 (79%)
Delirio		
Frecuencia		
Duración (mediana y rango)	45 (75%)	43 (75%)
Mioclónicas	3d (1-26)	3d (1-26)
Frecuencia		
Duración (mediana y rango)	30 (50%)	29 (51%)
Alucinaciones	1.5 d (1-20)	1 d (1-20)
Frecuencia		
Duración (mediana y rango)	21 (35%)	21 (37%)
Somnolencia.	3d (1-20)	3d (1-20)
	2 (3%)	1 (2%)

Tabla 46. Principales parámetros hematológicos y bioquímicos

46A. En los pacientes incluidos en el estudio general (N=81).					
	N	Media	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Hemoglobina (gr/dl)	77	11.5649	7.10	16.00	2.11348
Linfocitos (n/dl)	78	1112.6403	79.05	5246.00	912.19331
Creatinina (mg/dl)	78	1.1181	0.50	4.80	0.74769
Urea (mg/dl)	76	53.1842	10.00	192.00	39.92016
Proteína total (mg/dl)	76	7.4658	4.50	99.00	10.67746
Sodio (mg/dl)	77	134.995	115.0	151.0	5.6311
Potasio (mg/dl)	77	4.4579	2.60	6.20	0.68590
GOT (n/ml)	39	51.21	5	335	54.883
GPT (n/ml)	39	55.49	10	203	36.648
GGT (n/ml)	33	143.92	10	717	151.517

46B. En los pacientes incluidos en el estudio de Dose Ratio (N=72).					
	N	Media	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Hemoglobina (gr/dl)	68	11.5485	7.10	16.00	2.11063
Linfocitos (n/dl)	70	1145.97	162.97	5246.00	940.82457
Creatinina (mg/dl)	67	1.2778	0.50	4.80	0.74769
Urea (mg/dl)	69	55.5821	10.00	192.00	40.75654
Proteína total (mg/dl)	67	7.6269	4.50	99.00	11.36133
Sodio (mg/dl)	68	135.296	115.0	151.0	5.5392
Potasio (mg/dl)	68	4.4972	2.60	6.20	0.66271
GOT (n/ml)	35	54.00	5	335	57.303
GPT (n/ml)	35	55.37	10	203	38.504
GGT (n/ml)	29	152.40	10	717	158.734

Tabla 47. Fármacos distintos a la metadona durante la rotación.

Característica	Cambio Mo a Me (n=81)	Estudio de DR (n= 72)
AINEs	12 (15%)	12 (17%)
Coanalgésicos	35 (42%)	26 (37%)
Corticoides día antes de la RO		
Frecuencia	35 (42%)	30 (42%)
Dosis día antes	13.5 (2-40)	13.6 (2-40)
Media. (mínimo-máximo) Desv. Típica	11.1	11.88
Corticoides durante la RO		
Frecuencia.	42 (52%)	36 (50%)
Dosis alcanzada durante la RO (10d) Media. (mínimo-máximo)	10.67(1-40; 8.6)	10.5(1-40;8.96)
Psicotropos	15 (19%)	11 (15%)
Inhibidores bomba protones (IBP)	19 (24%)	17 (24%)
Modificadores del metabolismo de la metadona (inductores. inhibidores. IBP)	25 (31%)	22 (31%)

Tabla 48. Otras medidas terapéuticas durante la rotación.

Característica	Cambio Mo a Me (n=81)	Estudio de DR (n= 72)
Hidratación	38 (47%)	35 (49%)
Retirada de psicofármacos	11 (14%)	11 (15%)

Tabla 49. Motivo de la rotación

Característica	Cambio Mo a Me (n=81)	Estudio de DR (n= 72)
Dolor	19 (24%)	13 (18%)
Efectos Secundarios (NTX)	24 (30%)	23 (32%)
Dolor y efectos secundarios (NTX)	38 (46%)	36 (50%)
Agregado por dolor (Dolor o Dolor y NTX)	57 (70%)	49 (68%)
Agregado por NTX (NTX o Dolor y NTX)	62 (76%)	59 (82%)

#### **IV.5.C. DESCRIPCIÓN DEL CAMBIO DE OPIáceo**

Tabla 50. Dosis de morfina previa al cambio en todos los pacientes y según el motivo del cambio.

	N	Media	Mediana	Mín	Máx	Desv. típ.
Todos	81	302.78	200	20	1000	254.511
RO solo por Dolor (D)	19	439.74	450	45	840	228.901
RO solo por NTX	24	151.21	120	20	900	185.258
RO solo Dolor y NTX	38	327.50	260	30	1000	262.384
RO agregado Dolor (Dolor + Dolor y NTX)	57	364.91	320	30	1000	255.300
RO Agregada NTX (NTX + Dolor y NTX)	62	260.81	140	20	1000	248.712

Tabla 50B. Estudio la DR (n= 72)						
	N	Media	Mediana	Mín	Máx	Desv. típ.
Dosis de Mo	72	298.4	200	20	1000	256.671
RO solo por dolor	13	455.77	450	45	840	213.735
RO solo por NTX	23	158.04	120	20	900	188.889
RO solo Dolor y NTX	36	331.25	260	30	1000	268.885
RO agregado Dolor (Dolor + Dolor y NTX)	49	364.29	390	30	1000	259.276
RO agregado NTX (NTX + Dolor y NTX)	59	263.73	140	20	1000	253.813

Tabla 51 .Tiempo en tratamiento con morfina y periodo de lavado.

Tabla 51A. Cambio de Morfina (Mo) a Metadona (Me) (n= 81)						
	N	Media	Mediana	Mín	Máx	Desv. típ.
Nº días en tratamiento opiáceo.	50	85.62	57.50	9	730	117.970
Nº días en tratamiento con Mo.	53	85.43	44	7	730	124.025
Horas entre Mo y Me	72	8.47	8	0	30	4.879

Tabla 51B. Estudio la DR (n= 72)						
	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Nº días en tratamiento opiáceo.	44	87.39	52	9	730	124.448
Nº días en tratamiento con Mo.	47	87.06	36	7	730	130.546
Horas entre Mo y Me	63	8.46	8	0	30	5.073

Tabla 52. Dosis de morfina y metadona al inicio del cambio.

	Media	Mediana	Mín.	Máx.	Desv. típ.
Dosis de Mo	302.78	200	20	1000	254.511
Dosis de Me Inicial	47.16	40	5	150	35.460

	Media	Mediana	Mín.	Máx.	Desv. típ.
Dosis de Mo	298.4	200	20	1000	256.671
Dosis de Me Inicial	45.89	40	5	150	34.061

Tabla 53. Vía de administración del fármaco.

Característica	Cambio Mo a Me (n=81)	Estudio de DR (n= 72)
Morfina.		
Oral.	58 (72%)	52 (72%)
Parenteral.	23 (28%)	20 (28%)
Metadona.		
Oral	56 (69%)	50 (69%)
Parenteral	25 (31%)	22 (31%)

Tabla 54. Dose Ratio (tasa dosis o equivalencia) elegida para el cambio.

Característica	Cambio Mo a Me (n=81)	Estudio de DR (n= 72)
Dose Ratio (DR) 5:1	62 (77%)	55 (76%)
Dose Ratio (DR) 10:1	19 (23%)	17 (24%)
Motivo de DR 10:1		
• Dosis > 600 mg	9	9
• Dudas en dosis por psicopatología.	4	3
• Dudas en dosis por delirium.	5	4
• Por Insuficiencia Renal	1	1

Tabla 55. Dose Ratio (tasa dosis o equivalencia) real administrada, tras ajustes para administración según presentación farmacéutica.

	N	Media	Mediana	Moda	Mín	Máx	Desv. típ.
DR 5: 1 inicial	62	5.05	5	5	4	6.66	0.4298
DR 10:1 inicial	19	9.9195	10	10	8.88	10.66	0.46838

	N	Media	Mediana	Moda	Mín	Máx	Desv. típ.
DR 5: 1 inicial	55	5.05	5	5	4	6.66	0.4537
DR 10:1 inicial	17	9.8929	10	10	8.88	10.66	0.4544

Tabla 56: Modificaciones de dosis durante la rotación.

Característica	Cambio Mo a Me (n=81)	Estudio de DR (n= 72)
No modificaron la dosis	46(57%)	45 (62.5%)
Si modificaron la dosis	30 (37%)	27 (37.5%)
Baja 1 vez	9	8
Sube 1 vez	17	16
Sube 2 veces	1	1
Sube 3 veces	3	2

#### IV.5.D. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE DOSE RATIO (DR).

- **DR el día de estabilización vs el día 10.**

La rotación se consideró como “**estabilizada**” cuando la dosis de metadona no se modificó durante 3 días consecutivos. “**La DR el día 10**” se determinó de forma empírica como un periodo de tiempo adecuado para la estabilización de dosis y para evaluar la rotación y los efectos secundarios.

Prácticamente no hay diferencias entre la dosis en base a la estabilización de la rotación y la del día 10 (tabla 14). Solo no coincidieron en 2 pacientes, ambos con dolor severo de difícil control, siendo los 2 únicos pacientes que requirieron 3 subidas de dosis. El primero fue rotado con una dosis de morfina de 840 mg, con una DR de 10:1 por tener una dosis previa de 600 mg, estabilizándose el día 4 con una dosis de 180 mg de metadona, precisando incrementar la dosis el día 9 hasta 270 mg, con DR final de 3 : 1. El segundo partió de una dosis de morfina de 390 mg, rotado con una DR 10:1 por dudas sobre la dosificación debido a psicopatología severa, se estabilizó el día 4 con 80 mg de metadona, siendo incrementada el día 7 a 105 mg, con una DR el día 10 de 4: 1.

- **DR10 en todos los pacientes (n=72).**

En la mayoría de los pacientes no fue preciso modificar la dosis inicial, por lo que el día de estabilización tiene una media de 2 días, con una mediana de 0, con un rango de 0 a 7 días. La media para el cambio de dosis fue hacerla el día 2.

Tabla 57. DR<sub>10</sub> en todos los pacientes.

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Dosis de Mo inicial	298.4	200	20	1000	256.671
Dosis de Me Inicial	45.89	40	5	150	34.061
DR <sub>inicial</sub> Mo: Me	6.1974	5.0250	4	10.66	2.11753
Dosis de Me estabilizada*	49.46	43.50	5	180	40.363
DR estabilizada.	6.14	5	2	16	2,914
Dosis de Me el día 10*	51.06	43.50	5	270	45.847
DR <sub>10</sub> Mo : Me	6.07	5	2.22	16	2.8259
Día de estabilización de dosis.	1.88	0	0	7	2.567
Día del último cambio de dosis.	2	0	0	9	2.806

\*Solo dos pacientes cambian de dosis entre ambas determinaciones.

- **DR10 en función de la DR inicial.**

Tabla 58. DR<sub>10</sub> en los pacientes rotados con DR 5:1 (n=55).

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Dosis de Mo	216.18	135.00	20	800	181,952
Dosis de Me Inicial	42.47	27	5	150	35.064
DR <sub>Inicial</sub> Mo: Me inicial	5.0551	5.0	4	6.66	0.45375
Dosis de Me estabilizada	43.77	27.00	5	180	37.628
Dosis de Me el día 10	43.77	27.00	5	180	37.628
DR <sub>10</sub> Mo : Me	5.1456	5	2.22	15	1.94876

Tabla 59. DR<sub>10</sub> en los pacientes rotados con DR 10:1 (n=17), Dosis y Dose Ratios.

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Dosis de Mo	564,41	600	120	1000	286,683
Dosis de Me Inicial	56,94	60	12	99	28.787
DR <sub>Inicial</sub> Mo: Me	9.8929	10	8.88	10.66	0.45447
Dosis de Me estabilizada	67.85	60	8	180	44.501
Dosis de Me el día 10	43.77	27.00	5	180	37.628
DR <sub>10</sub> Mo : Me	9.0671	10	3.11	16.00	3.18437

- **DR10 en función de que la dosis de morfina previa.**

Tabla 60. DR<sub>10</sub> en los pacientes rotados con dosis de morfina < 600 mg/día (n=61).

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Dosis de Mo	213.11	140.00	20	590	162.099
Dosis de Me Inicial	39.02	27	5	120	30.748
DR <sub>Inicial</sub> Mo: Me	5.5985	4	10.66	10.66	1.60420
Dosis de Me estabilizada	41.80	27	5	180	35.880
Dosis de Me el día 10	42.21	27.00	5	180	36.461
DR <sub>10</sub> Mo : Me	5.5951	5	2.22	16.00	2.58291

Tabla 61. DR<sub>10</sub> en los pacientes rotados con dosis de morfina  $\geq 600$  mg/día (n=11).

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Dosis de Mo	771.36	800.0	600	1000	140.216
Dosis de Me Inicial	84.0	81.0	60	150	26.050
DR <sub>Inicial</sub> Mo: Me	9.5182	10	5.33	10.37	1.441255
Dosis de Me estabilizada	41.80	27	5	180	35.880
Dosis de Me el día 10	100.09	90	42	180	61.851
DR <sub>10</sub> Mo : Me	8.7136	8.88	3.11	14.28	2.58291

Tabla 62. DR<sub>10</sub> en los pacientes rotados con dosis de morfina en distintos intervalos.

Dosis de morfina (mg/día)	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
• <90	16	4.3806	5	2.22	5.55	1.01221
• $\geq 90$ - < 300	25	6.2892	5	3.11	16	3.42
• $\geq 300$ - <600	20	5.6990	5.33	3.11	10.66	1.88021
• $\geq 600$ - $\leq 1000$	11	8.7136	8.88	3.11	14.28	2.75849

▪ **DR<sub>10</sub> en función del motivo del cambio.**

Tabla 63. DR<sub>10</sub> en función del motivo del cambio.

Dosis de morfina (mg/día)	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
• Solo Dolor	13	4.6338	4.26	3	7.62	1.54884
• Solo NTX	23	5.2552	5	3.11	10	1.46498
• Solo Dolor y NTX	36	7.1122	5.8	2.22	16	3.42188

▪ **DR<sub>10</sub> en función del Índice de Karnofsky.**

Tabla 64. DR<sub>10</sub> en función del Índice de Karnofsky (IK).

IK	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	D. típ.
----	---	-------	---------	--------	--------	---------

• 90	2	12.50	12.50	10	15	3.53554
• 70	9	7.1233	5.3300	3.71	14.28	3.62607
• 60	20	5.4785	5.0000	3.11	10	1.75996
• 50	24	6.2554	5.1650	3.0	16.0	2.88081
• 40	17	5.1965	5.0000	2.22	10.66	2.32010

#### **IV.5.E. ANALISIS BIVARIADO DE LA DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIABLES POR EDAD Y SEXO**

Antes de presentar el análisis de la DR se realizó uno preliminar para detectar si había variaciones en función del sexo o edad del paciente que obligaran a hacer un análisis por grupos. Se eligió como significativo una  $p < 0.05$ .

##### **IV.5.E.1. DISTRIBUCIONES POR EDAD DEL PACIENTE**

Se determinó si había diferencia entre las variables en función de la edad del paciente

Se analizó mediante ANOVA la relación entre la edad y las variables del motivo de la rotación: dolor, neurotoxicidad o ambos. No encontrándose relación (tabla 64).

Tabla 64. Comparación de la media de la edad con el motivo de la rotación.

Edad	N	Media	Desviación típica
Dolor	13	58.15	12.158
NTX	23	66.65	10.447
Dolor + NTX	36	61.33	12.180

P= 0.086

##### **IV.5.E.2. DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO**

En primer lugar se determinó si había diferencia entre las variables en función del género del paciente.

- Se analizó mediante el test de Student la relación del sexo del paciente con: edad, dosis de morfina previa a la rotación, DR inicial y DR al estabilizar la dosis de metadona. No encontrándose diferencias entre la edad y las variables analizadas.
- Se analizó mediante ANOVA la relación entre la edad y las variables del motivo de la rotación: dolor, neurotoxicidad o ambos. No encontrándose relación.

Tabla 65. Comparación de la media de la edad con el sexo del paciente.

Edad	N	Media	Desviación típica
Varón	41	61.80	11.228
Mujer	31	63.32	12.877

P= 0.596

Tabla 66. Comparación de la media de la dosis de morfina previa a la rotación con el sexo del paciente.

Dosis de morfina previa	N	Media	Desviación típica
Varón	41	338.41	267.043
Mujer	31	245.48	236.119

P= 0.129

Tabla 67. Comparación de la media de la DR inicial con el sexo del paciente

DR inicial	N	Media	Desviación típica
Varón	41	6.3363	2.17590
Mujer	31	6.0135	2.05864

P= 0.526

Tabla 68. Comparación de la media DR al estabilizar la dosis de metadona con el sexo del paciente.

Edad	N	Media	Desviación típica
Varón	41	6.2395	2.52727
Mujer	31	5.8494	3.20853

P= 0.566

## **IV.5.F. ANALISIS BIVARIADO DE LOS FACTORES ESTUDIADOS EN RELACIÓN CON LA DOSE RATIO (DR)**

### **IV.5.F.1. CORRELACIONES NO PARAMÉTRICAS**

En la tabla 69 se analiza mediante test no paramétricos, test de correlación de Spearman, la relación de la DR10 con: edad; situación funcional medida con el índice de Karnofsky (IK); la creatinina en mg/dl (Cr); con la utilización de AINES; con la dosis de corticoides previa a la rotación (C<sub>D-Previa</sub>) y durante la rotación (C<sub>D-RO</sub>); el tiempo de exposición a la morfina antes de la rotación (T<sub>Mo-Previa</sub>); la DR inicial elegida según el protocolo 5:1 vs 10:1 (DR<sub>Inicial</sub>); la dosis de morfina desde la que se rota en mg/d (Mo<sub>D-Previa</sub>); el número de días que tarda en estabilizarse la rotación (Día<sub>ESTABLE</sub>).

Hay una relación estadísticamente significativa de la DR el día 10 con: Índice de Karnofsky, la dosis de morfina previa al cambio y la Dose Ratio inicial.

Tabla 69. Correlaciones no paramétricas de la DR el día 10 del cambio con las variables que recogen las características del paciente y de la rotación.

	DR <sub>10</sub>	Edad	IK	Cr	AINE S	C D-Previa	C D-RO	T <sub>Mo- Previa</sub>	DR Inicial	Mo D-Previa	Día ESTABLE
Spearman *	1.000	- 0.150	0.246	- 0.232	0.001	0.208	0.063	- 0.101	0.581	0.396	-0.127
p		0.210	0.038	0.055	0.994	0.079	0.600	0.500	0.000	0.001	0.289

\*Coeficiente de correlación de Spearman.

### **IV.5.F.2. COMPARACIÓN DE MEDIAS**

Se analiza mediante la T de Student la relación entre la DR y las variables que pueden modificarla. Encontrándose una relación significativa con: presentar un Ca de próstata (tabla 28); la presencia de NTX y dentro de esta con presentar mioclonias, pero no con presentar delirio ni alucinaciones (tabla 45 y 47); con hidratar al paciente; con una rápida escalada de la morfina antes de la rotación (tabla 56); con el motivo de la RO si fue solo por dolor, NTX, dolor y NTX, y agregado los pacientes que tenían dolor (tabla 57, 58, 59).

## CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

### ▪ Edad

Tabla 70. Comparación de la media de la DR inicial con la edad del paciente, entre mayores y menores de 74 años

Edad	N	Media	Desviación típica
≤ 74 años	60	6.0478	2.63758
> 74 años	6.1900	3.77019	

P= 0.875

### ▪ Sexo

Tabla 71. Comparación de la media de la DR inicial con el sexo del paciente

DR inicial	N	Media	Desviación típica
Varón	41	6.2395	2.52727
Mujer	31	5.8494	3.20853

P= 0.566

### ▪ Cáncer.

Tabla 72. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con Ca de próstata y sin él.

Ca Próstata	N	Media	Desviación típica
No	62	5.7460	2.68834
Si	10	8.0900	2.95975

P=0.014

Tabla 73. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con Ca de ORL y sin él.

Ca ORL	N	Media	Desviación típica
No	69	6.1048	2.87162
Si	3	5.3067	1.48998

P=0.635

### ▪ Metástasis.

Tabla 74. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con metástasis a distancia y sin ellas.

Metástasis a distancia	N	Media	Desviación típica
NO	21	6.3471	3.40013
SI	51	5.9580	2.58280

P=0.599

Tabla 75. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con metástasis hepáticas y sin ellas.

Metástasis hepáticas	N	Media	Desviación típica
NO	52	6.3240	3.04620
SI	20	5.4150	2.07528

P=0.224

Tabla 76. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con metástasis cerebrales y sin ellas.

Metástasis cerebral	N	Media	Desviación típica
No	65	6.0055	2.82837
Si	7	6.6843	2.94733

P=0.550

Tabla 77. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con metástasis óseas y sin ellas.

Metástasis óseas	N	Media	Desviación típica
No	33	6.1370	2.98375
Si	39	6.0162	2.72349

P=0.858

▪ **Función.**

Tabla 78. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con un índice de Katz A (independientes) y los que no lo tienen (tienen dependencia).

Katz A	N	Media	Desviación típica
A	33	6.3085	3.07833
>A	39	5.8710	2.61753

P=0.517

▪ **Comorbilidad.**

Tabla 79. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con insuficiencia renal crónica como comorbilidad y sin ella.

Insuficiencia renal crónica.	N	Media	Desviación típica
No	63	6.1725	2.87938

Si	9	5.3644	2.44536
----	---	--------	---------

P=0.426

Tabla 80. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con insuficiencia renal aguda y crónica (Cr >1.50mg/dl) el día de la rotación.

Insuficiencia renal (aguda y crónica)	N	Media	Desviación típica
No	58	5.9814	2.67780
Si	11	5.5164	2.27730

P=0.591

Tabla 81. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con demencia y sin ella.

Demencia	N	Media	Desviación típica
No	51	6.1263	2.70098
Si	21	5.9386	3.17586

P=0.8

Tabla 82. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con psicopatología importante y sin ella.

Psicopatología	N	Media	Desviación típica
No	63	5.7146	2.12137
Si	9	8.5700	5.28903

P=0.146

#### CLÍNICA: DOLOR Y NEUROTOXICIDAD (NTX)

##### ▪ Dolor.

Tabla 83. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con dolor al inicio de la rotación y sin él.

Dolor al inicio	N	Media	Desviación típica
NO	24	5.3696	1.53843
SI	48	6.4225	3.24476

P=0.66

Tabla 84. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con dolor severo al inicio de la rotación y sin él.

Dolor severo	N	Media	Desviación típica
NO	53	6.0060	2.46625
SI	19	6.2542	3.72578

P=0.745

Tabla 85. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con dolor somático vs neuropático.

Dolor somático no óseo	N	Media	Desviación típica
Somático	66	6.0873	2.83627
Neuropático	6	5.8983	2.96401

P=0.877

Tabla 86. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con dolor somático no óseo.

Dolor somático no óseo	N	Media	Desviación típica
NO	55	5.7549	2.37750
SI	17	7.0959	3.86025

P= 0.191

Tabla 87. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con dolor somático óseo.

Dolor óseo	N	Media	Desviación típica
NO	41	6.0854	2.83952
SI	31	6.0532	2.85469

P=0.962

Tabla 88. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con dolor neuropático.

Dolor neuropático	N	Media	Desviación típica
NO	66	6.0873	2.83627
SI	6	5.8983	2.96401

P=0.877

▪ **Neurotoxicidad.**

Tabla 89. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con síntomas de neurotoxicidad y sin ellos

NTX al inicio	N	Media	Desviación típica
NO	15	4.6827	1.43972
SI	57	6.4370	2.99238

P= 0.002

Tabla 90. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con delirio y sin el.

Delirio	N	Media	Desviación típica
NO	29	6.1286	2.78310
SI	43	6.0330	2.88665

P= 0.889

Tabla 91. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con mioclonias y sin ellas.

Mioclonias	N	Media	Desviación típica
No	43	5.1693	1.92968
Si	29	7.4093	3.40018

P= 0.003

Tabla 92. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes con alucinaciones y sin ellas.

Alucinaciones	N	Media	Desviación típica
No	51	6.0478	2.98425
Si	21	6.1290	2.46604

P= 0.913

## FÁRMACOS Y OTRAS MANIOBRAS TERERAPEÚTICAS

Tabla 93. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes en los que se utilizan AINEs y en los que no.

AINEs	N	Media	Desviación típica
NO	60	6.0438	2.74315
SI	12	6.2100	3.34078

P=0.854

Tabla 94. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes en los que se utilizan fármacos coanalgésicos y en los que no.

Coanalgésicos	N	Media	Desviación típica
NO	45	6.0284	2.82058
SI	26	6.2642	2.87388

P=0.737

Tabla 95. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes en los que se utilizan corticoides y en los que no.

Corticoides	N	Media	Desviación típica
NO	36	5.7900	2.67413
SI	36	6.3531	2.98100

P= 0.402

Tabla 96. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes en los que se utilizan fármacos potencialmente modificadores del metabolismo de la metadona y en los que no.

Fármacos modificadores del metabolismo Me	N	Media	Desviación típica
NO	50	6.1630	3.09779
SI	22	5.8636	2.13168

P= 0.637

Tabla 97. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes en los que se retiran fármacos psicotropos y en los que no.

Retirada de psicotropos.	N	Media	Desviación típica
NO	61	6.0510	2.71861
SI	11	6.1855	3.51275

P= 0.886

Tabla 98. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes en los que se hidrata y en los que no.

Hidratación	N	Media	Desviación típica
NO	37	6.7997	3.31358
SI	35	5.3017	1.96572

P= 0.022

Tabla 99. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes en los que hubo un rápido incremento de opiáceo previo a la rotación y en los que no.

Rápido incremento de opiáceos.	N	Media	Desviación típica
No	58	5.5747	2.13425
Si	14	8.1300	4.24024

P= 0.045

#### MOTIVO DE LA ROTACIÓN

Tabla 100. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes en los el motivo de la rotación es SOLO DOLOR y en los que no.

RO solo dolor	N	Media	Desviación típica
NO	59	6.3883	2.95201
SI	13	4.6338	1.54884

P=0.042

Tabla 101. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes en los el motivo de la rotación es SOLO NEUROTOXICIDAD y en los que no.

RO solo NTX	N	Media	Desviación típica
NO	49	6.4547	3.21868
SI	23	5.2552	1.46498

P=0.033

Tabla 102. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes en los el motivo de la rotación es DOLOR Y NEUROTOXICIDAD y en los que no.

RO por Dolor y NTX	N	Media	Desviación típica
NO	39	5.2146	1.66672
SI	33	7.0842	3.53097

P=0.008

Tabla 103. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes en los el motivo de la rotación es AGREGACIÓN DE DOLOR (Dolor solo + Dolor y NTX) y en los que no.

RO agregado por dolor (Dolor o Dolor-NTX)	N	Media	Desviación típica
NO	23	5.2552	1.46498
SI	49	6.4547	3.21868

P=0.033

Tabla 104. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes en los el motivo de la rotación es AGREGACIÓN DE NEUROTOXICIDAD (NTX + Dolor y NTX) y en los que no.

RO por NTX (NTX+ Dolor y NTX)	N	Media	Desviación típica
NO	8	4.5175	1.18389
SI	64	6.2658	2.91538

P= 0.099

Como se puede ver en las tablas precedentes, hay una relación significativa entre la DR y el motivo de la rotación, con una DR inferior cuando se ha rotado por dolor, superior cuando ha sido por NTX y muy superior cuando ha sido por Dolor y NTX. Se analiza mediante el test ANOVA la relación entre la DR el día 10 y las variables del motivo de la rotación: dolor, neurotoxicidad o ambos.

Tabla 105. Comparación de la media de la DR el día 10 y el motivo de la rotación.

Motivo de la rotación	N	Media	Desviación típica
Dolor	13	4.6338	1.54884
NTX	23	5.2552	1.46498
Dolor + NTX	36	7.1122	3.42188

P= 0.005

Tabla 106. Comparación de la media de la DR el día 10 y el Índice de Karnofsky.

Motivo de la rotación	N	Media	Desviación típica
90	2	12.5000	3.53553
70	8	7.5500	3.62688
60	20	5.4785	1.75996
50	24	6.2554	2.88081
40	17	5.1965	2.32010

P= 0.003

#### CARACTERÍSTICAS DEL CAMBIO DE OPIÁCEO.

Tabla 107. Comparación de la media de la DR el día 10 entre los pacientes y la vía de administración de la morfina oral o parenteral.

Vía de administración	N	Media	Desviación típica
ORAL	49	5.9369	2.68704
PARENTERAL	23	6.3583	3.14545

P=0.559

#### **IV.5.G. ANALISIS DE LA RELACIONES ENTRE VARIABLES**

##### **IV.5.G.1. RELACIÓN ENTRE CA DE PRÓSTATA Y METÁSTASIS OSEAS**

Se analiza sí hay relación entre tener cáncer de próstata y tener metástasis óseas mediante el test de Chi-cuadrado.

Tabla 108. Ca de próstata y metástasis óseas

		Metástasis óseas	
		No	SI
Ca próstata	No	33	29
	Si	0	10

P (Chi cuadrado de Peason)= 0.01

##### **IV.5.G.2. RELACIÓN ENTRE LA DOSIS DE MORFINA ANTES DEL CAMBIO Y EL MOTIVO DEL CAMBIO**

Se determina si hay relación entre la dosis de morfina y el motivo de la rotación. Para esto, se analizó mediante el test de Student la relación entre la dosis de morfina y el motivo de la rotación: cambio Solo por Dolor, cambio Solo por NTX, cambio Solo por Dolor y NTX, cambio Agregado por Dolor (cambio por dolor + por dolor y NTX) y cambio Agregado por NTX(cambio por NTX + por dolor y NTX ). Encontrándose que la dosis de morfina está relacionada con el motivo del cambio.

Tabla 109. Comparación de la media de la dosis de morfina con tener como motivo del cambio Solo Dolor.

Dosis Morfina (mg /día)	N	Media	Desviación típica
No	59	263.73	253.813
Si	13	455.77	213.735

P= 0.014

Tabla 110. Comparación de la media de la dosis de morfina con tener como motivo del cambio Solo NTX.

Dosis Morfina (mg /día)	N	Media	Desviación típica
No	49	364.29	258.276
Si	23	158.04	188.889

P= 0.000

Tabla 111. Comparación de la media de la dosis de morfina con tener como motivo del cambio Solo Dolor y NTX.

Dosis Morfina (mg /día)	N	Media	Desviación típica
No	36	265.56	243.154
Si	36	331.25	268.885

P= 0.281

Tabla 112. Comparación de la media de la dosis de morfina con tener como motivo del cambio Agregado Dolor.

Dosis Morfina (mg /día)	N	Media	Desviación típica
No	23	158.04	188.889
Si	43	364.29	259.276

P= 0.000

Tabla 113. Comparación de la media de la dosis de morfina con tener como motivo del cambio Agregado NTX.

Dosis Morfina (mg /día)	N	Media	Desviación típica
No	13	455.77	59.279
Si	59	263.73	33.044

P= 0.014

#### **IV.5.G.3. RELACIÓN ENTRE LA DOSIS DE MORFINA ANTES DEL CAMBIO Y EL RÁPIDO INCREMENTO DE OPIÁCEOS**

Se determinó si hay relación entre la dosis de morfina y el rápido incremento de opiáceos. Se analizó mediante el test de Student.

Tabla 114. Comparación de la media de la dosis de morfina al cambio con tener como haber tenido un rápido incremento de opiáceos o no.

Dosis Morfina (mg /día)	N	Media	Desviación típica
No	58	270.78	254.156
Si	14	412.86	243.039

P= 0.63

#### **IV.5.G.4. RELACIÓN ENTRE LA DOSIS DE MORFINA ANTES DEL CAMBIO E HIDRATAR**

Se determinó si hay relación entre la dosis de morfina y la hidratación. Se analizó mediante el test de Student.

Tabla 115. Comparación de la media de la dosis de morfina al cambio con tener como haber sido hidratado o no.

Dosis Morfina (mg /día)	N	Media	Desviación típica
No	37	390.95	289.098
Si	35	200.57	172.936

P= 0.001

#### **IV.5.G.5. RELACIÓN ENTRE LA DOSIS DE MORFINA ANTES DEL CAMBIO Y EL ÍNDICE DE KARNOFSKY**

Se determinó si hay relación entre la dosis de morfina y el Índice de Karnofsky, se analizó mediante el test ANOVA.

Tabla 116. Comparación de dosis de morfina y el Índice de Karnofsky.

IK	N	Media	Desviación típica
90	2	300.00	141.421
70	8	377.50	255.944
60	20	304.00	258.307
50	24	334.79	302.099
40	17	197.65	188.531

P= 0.439

#### **IV.5.H. ANALISIS MULTIVARIADO: AJUSTE POR EDAD Y SEXO DE LOS DE LOS FACTORES ESTUDIADOS EN RELACIÓN CON LA DOSE RATIO (DR).**

Se realiza un análisis de regresión entre la DR el día 10 y los factores que han mostrado una relación significativa o cerca de la significación en el análisis bivariado, ajustando cada uno por edad y sexo. Sin tener en cuenta la DR previa. El procedimiento de estudio fue el denominado "Introducir (Enter)", donde todas las variables se introducen en un solo paso. Se ofrece para cada modelo la R<sup>2</sup> corregida, los coeficientes beta estandarizados y el valor de p. Los resultados de los distintos modelos por edad y sexo se exponen en la tabla 61 a 78.

Muestran relación con la DR, agregada por edad y sexo:

- El ca de próstata
- El índice de Karnofsky.
- La edad.
- La NTX.
- Las mioclonias.
- Hidratación.
- Rápido incremento de opiáceos.
- Motivo de la RO.
- Motivo de la RO solo dolor
- Motivo de la RO solo dolor y NTX
- Dosis de morfina previa a la rotación
- La DR inicial

#### **CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

Tabla 117.

R cuadrado corregida= 0.062

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	0.048	0.700
Edad (años)	-0.130	0.263
Cáncer de próstata	0.310	0.014

Tabla 118.

R cuadrado corregida= .102

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.054	0.637
Edad (años)	-0.137	0.235
Í Karnofsky variable escala	0.338	0.004

Tabla 119.

R cuadrado corregida=.034

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.133	0.273
Edad (años)	-0.243	0.047
Creatinina (mg/dl)	-0.064	0.599

CLÍNICA: DOLOR Y NEUROTOXICIDAD

Tabla 120.

R cuadrado corregida= -0.002

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.058	0.629
Edad (años)	-0.076	0.540
Dolor día de inicio de la RO: No o SI	0.156	0.207

Tabla 121.

R cuadrado corregida= 0.045

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.032	0.785
Edad (años)	-0.139	0.239
Síntomas neurológicos sugerentes de NT previo a RO	0.263	0.028

Tabla 122.

R cuadrado corregida= 0.145

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.107	0.336
Edad (años)	-0.124	0.266
Presencia de mioclonias previo a RO	0.377	0.001

FARMACOS Y OTRAS MANIOBRAS TERAPEÚTICAS

Tabla 123.

R cuadrado corregida= -0.021

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0054	0.660
Edad (años)	-0.103	0.402
Dosis de corticoides antes de la RO	0.069	0.574

Tabla 124.

R cuadrado corregida= 0.047

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.063	0.588
Edad (años)	-0.105	0.368
Hidratación No vs Si	-0.264	0.026

Tabla 125.

R cuadrado corregida= 0.106

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.163	0.156
Edad (años)	-0.119	0.295
Rápido incremento de opiáceos	0.328	0.005

MOTIVO DE LA ROTACIÓN

Tabla 126.

R cuadrado corregida= 0.113

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.035	0.754
Edad (años)	-0.124	0.273
Motivo RO	0.366	0.002

Tabla 127.

R cuadrado corregida= 0.046

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.051	0.663
Edad (años)	-0.160	0.180
Motivo de la RO solo dolor	-0.266	0.027

Tabla 128.

R cuadrado corregida= 0.005

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.053	0.659
Edad (años)	-0.071	0.565
Motivo RO solo NTX	-0.179	0.148

Tabla 129.

R cuadrado corregida= 0.083

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.040	0.724
Edad (años)	-0.099	0.386
Motivo de la RO solo dolor y NTX	0.324	0.006

Tabla 130.

R cuadrado corregida= 0.009

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.109	0.359
Edad (años)	-0.130	0.291
Motivo RO agrupado los que tienen dolor (Dolor y Dolor -NTX)	0.109	0.374

Tabla 131.

R cuadrado corregida= 0.009

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.109	0.359
Edad (años)	-0.130	0.291
Motivo RO agrupado los que tienen NTX (Solo NTX y Dolor- NTX)	0.109	0.374

DESCRIPTIVO DE LA ROTACIÓN

Tabla 132.

R cuadrado corregida= 0.052

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.015	0.901
Edad (años)	-0.017	0.889
Dosis Mo previa a RO (mg/día)	0.294	0.021

Tabla 133 .

R cuadrado corregida=0.339

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.024	0.803
Edad (años)	0.028	0.779
DR inicial real	0.609	0.000

Tabla 134.

R cuadrado corregida= -0.026

	Coef. Beta estandarizado	p
Sexo	-0.062	0.610
Edad (años)	-0.114	0.349
Día de estabilización: el primero de 3 d sin cambios.	-0.007	0.956

#### **IV.5.1. ANALISIS MULTIVARIADO DE LOS DE LOS FACTORES ESTUDIADOS EN RELACIÓN CON LA DOSE RATIO (DR)**

Se realiza un análisis de la correlación entre la DR el día 10 y los factores que han mostrado una relación significativa o cerca de la significación en el análisis bivariado, por edad y sexo. El procedimiento de estudio fue el denominado “hacia atrás” (Backward), donde se introducen todas las variables en la ecuación y después se van excluyendo una tras otra (criterio de exclusión  $p > 0.10$ ), eliminándose de forma consecutiva la que tiene menor correlación con la variable dependiente, en nuestro caso la DR el día 10, terminando el procedimiento cuando no quedan en la ecuación variables que se puedan excluir.

Los resultados de los distintos modelos se exponen en la tabla 55 a 59.

Cuando no se tiene en cuenta la DR inicial hay una correlación con la dosis utilizada previa de morfina y el motivo de la rotación (tabla 79).

Cuando si se tiene en cuenta la DR inicial solo queda como significativa la DR inicial y el índice de Karnofsky (tabla 80)

Tabla 135. Sin incluir la DR inicial utilizada.

R cuadrado corregida= 0.318

	Coef. Beta estandarizado	p
Dosis inicial de morfina en 3 intervalos: $\leq 90$ ; $>90$ y $< 300$ ; $>300$	0.228	0.041
Motivo RO	0.269	0.016
Cáncer de próstata	0.190	0.086
Í Karnofsky variable escala	0.204	0.055
Rápido incremento de opiáceos	0.192	0.097

Tabla 136. Incluyendo la Dose Ratio inicial utilizada.

R cuadrado corregida= .481

	Coef. Beta estandarizado	p
Í Karnofsky variable escala	0.226	0.013
DR inicial real (calculada)	0.572	0.000
Rápido incremento de opiáceos	0.168	0.068

#### IV.6. SEGUIMIENTO POSTERIOR A LA ROTACIÓN.

Tras la rotación se hizo un seguimiento en consulta y por teléfono de los pacientes dados de alta. Su resultado se puede ver en las tablas 137 y 138. Se muestran resultados de los pacientes incluidos en el estudio y frente a aquellos en que sólo se estudió la DR. No hubo diferencias entre ambos grupos en ninguna de las variables analizadas

Tabla 137. Seguimiento hasta el éxitus

	Cambio Mo a Me (n=81)	Estudio de DR (n= 72)
Continuaron metadona hasta el éxitus		
SI	65 (80%)	58 (81%)
NO	6 (7 %)	6 (8%)
Desconocido	10 (12%)	8 (11%)
Seguimiento tras la rotación hasta el éxitus por parte de la UCP-T		
SI	56 (69%)	49 (68.1)
Efectos secundarios de la metadona a largo plazo.		
SI*	2 (2.5%)	2 (3%)

\* Somnolencia, sin cambio de opiáceo ni retirada.

Tabla 138A. En los 81 pacientes incluidos en el estudio

	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Supervivencia	75	51.03	31	7	393	56.040
Dosis de Metadona en el momento de la muerte	72	103.88	52	4	975	180.936

Tabla 138B. En los 72 pacientes en los que se valora la DR

	N	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Desv. típ.
Supervivencia	68	52.28	33	7	292	57.637
Dosis de Metadona en el momento de la muerte	65	92.74	48	4	975	167.117



## V. DISCUSIÓN.



## **V.1. HISTORIA DEL CAMBIO DE OPIÁCEO, DESDE MORFINA A METADONA, EN LA UNIDAD DE CUIDADOS PALIATIVOS DE TENERIFE.**

En el capítulo IV.1 de los resultados se puede ver en la tabla 1 y la tabla 2 los cambios de opiáceo a metadona, realizados en la Unidad de Cuidados Paliativos de Tenerife (UCP-T), desde su fundación en octubre de 1997 hasta finales del 2009. En este periodo fueron incluidos en el programa de la unidad 8141 pacientes, realizándose 156 cambios de opiáceo metadona.

### **V.1.A. FRECUENCIA DEL CAMBIO**

A pesar de la baja frecuencia de las rotaciones a metadona en el global de los pacientes, se debe tener en cuenta que son esos pocos pacientes los de más difícil control, y en los es preciso buscar alternativas terapéuticas a su situación de sufrimiento y es este sitio donde la metadona tiene especial relevancia, al haberse agotada las posibilidades de utilización de otros opiáceos.

### **V.1.B. OPIÁCEO UTILIZADOS.**

La utilización de opiáceos y el opiáceo al que rotar se modificó a lo largo de los años. Entre sus razones se encuentran:

#### **A.- La disponibilidad de opiáceos.**

Los opiáceos a los que se rotó dependían principalmente de la disponibilidad de opiáceo en España. Esta relación entre el tipo de cambio y la disponibilidad de opiáceos ya ha sido señalada en la literatura (101) (147).

En España se produjo un retraso con respecto a los países anglosajones en la incorporación de otros opiáceos al arsenal terapéutico contra el dolor, como fue el caso de la oxycodona, el fentanilo o la hidromorfona, lo cual llevó a profundizar en el uso de la metadona.

En la UCP-T, como en el resto de España, se disponía desde al comienzo de Morfina (VO y parenteral), Metadona (VO y parenteral) y Fentanilo (solo parenteral). El Fentanilo Transdérmico (FTD) se fue introduciendo gradualmente según se comercializaban sus presentaciones: la de 25µg y 50µg en mayo de 1998, la de 75µg en enero del 2004 y la de 12µg en julio del 2007. El no disponer desde el principio de dosis intermedias generó problemas para generalizar su utilización (1). La oxycodona oral se introdujo en sus distintas presentaciones entre julio del 2005 y enero del 2006, no estando disponible en nuestro país la presentación parenteral.

#### **B.- El conocimiento sobre el uso de opiáceos en insuficiencia renal (IR).**

En 1997 se sabía que la morfina tiene metabolitos activos que se acumulan en situaciones de IR, recomendándose disminuir su dosis en su presencia; y que la metadona no tenía metabolitos activos, pero también es de eliminación renal, por lo

que podía ser una alternativa a la morfina en estas situaciones. Con el paso de los años y un mejor conocimiento de los opiáceos, el fentanilo se ha convertido en la elección en IR, al tener una eliminación exclusivamente hepática (2).

### **C. Cambio de la elección del opiáceo de segunda línea.**

En relación a sus propiedades farmacocinéticas, se puede considerar dos grupos de opiáceos. Uno, con características similares, incluye: morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanilo parenteral y las presentaciones transdérmicas de fentanilo (FTD) y buprenorfina (BTD). El otro lo constituye la metadona, por sus dificultades de utilización, considerándose de segunda línea. (118) (136)(134)(148)

Este aspecto también se consideró en la UCP-T, según aumentó la disponibilidad de los opiáceos en el mercado. Desde el año 2000 realizamos cambios desde fentanilo transdérmico a metadona, habiendo sido pioneros a nivel mundial en esta estrategia; y en los últimos años desde fentanilo parenteral (4,5).

### **V.1.C. MODALIDAD DE CAMBIO A METADONA.**

En los cambios a metadona se han descrito varios métodos de rotación. Entre sus modalidades se encuentra el Cambio Cruzado entre ambos opiáceos varios días, cambio Ad Libitum (cambio directo de uno por otro administrándola según precisa el paciente) y el cambio rápido (cambio directo administrándola a una dosis e intervalo fijo). Ninguna de ellas ha demostrado ser superior a otra (149).

Entre 1998 y el 2001, se realizaron Cambios Cruzados en 3 días entre la morfina y la metadona de forma progresiva en tres días. Posteriormente, en el 2001, tras alguna experiencia previa y hasta el cierre de este estudio, se procede a utilizar el cambio rápido entre ambos opiáceos, al principio con una equivalencia 5:1 y 10 : 1

Ninguna modalidad de cambio ha demostrado ser superior a otra. El cambio rápido es el más frecuentemente utilizado. A pesar de esto no parece conferir ninguna ventaja sobre los otros en términos de efectividad en el control del dolor ni en el tiempo hasta conseguirlo y puede producir más efectos secundarios que el cruzado (149). Las rotaciones publicadas en los últimos 10-15 años no incluyen cambios cruzados; con la excepción de un ensayo clínico publicado en el 2011, comparando el cambio cruzado de 3 días con el cambio directo (121). Esto hace pensar en la evolución de la elección de las modalidades de cambio y en concreto en este estudio se han seguido las marcadas por las práctica clínica.

### **V.1.D. EQUIVALENCIA EN LOS CAMBIOS DE OPIÁCEO A METADONA.**

En los cambios de morfina a metadona la equivalencia utilizada para el cambio se basaba en la determinada a través de los estudios de **equianalgésia**, realizados en condiciones “ideales” (realizados en personas sanas y con exposición aguda sin tratamiento opiáceo previo), que era de 1:1. En la actualidad, la equivalencia es tomada de estudios de **Dose Ratio (DR)**, realizados en condiciones “reales” (estudios de cambio de opiáceo, realizados en pacientes con cáncer y comorbilidad,

en exposición crónica), donde se ha constatado que la metadona era mucho más potente de lo que se había estimado. (152)(153)(154)(155)(156)(157) (158)

Por otro lado se determinó que la DR dependía de la dosis del opiáceo previo. Recomendándose en el caso de querer cambiar a metadona dividirla en varios tramos con DR distinta (106)(115)(116)(117)(109) (118) (119)(120) (45).

Como se puede ver en los resultados (capítulo IV.1 tabla 1 y 2), se comenzó utilizando equivalencias equianalgésica para rápidamente pasar a las de DR. Eligiendo para el protocolo de estudio una DR en función del intervalo de dosis de morfina de 5:1 en general y de 10:1 cuando la dosis de morfina era mayor de 600 mg/día. La elección fue adecuada, aunque las recomendaciones actuales, basadas en el consenso entre expertos, es dividir aún más los tramos de la morfina previa y utilizar Dose Ratio más conservadoras (156)



## **V.2. PACIENTES EXCLUIDOS DEL ESTUDIO.**

En los estudios sobre una intervención se puede hacer un análisis por la intención de tratar o en base a los pacientes tratados. En este caso se decidió hacer un estudio por pacientes tratados, ya que los pacientes excluidos no lo fueron por problemas con el protocolo, sino por no cumplir los criterios de inclusión en este estudio.

Los casos más discutibles son los 8 pacientes fallecidos durante el en los primeros 6 días, pero la mitad no cumplía con el límite establecido en el Índice de Karnofsky (IK) para ser incluidos.

El límite del IK para ser incluido  $\geq$  del 40%. Un índice menor fue considerado motivo de exclusión por las dificultades para evaluar pacientes especialmente frágiles y porque se asocia a un pronóstico vital corto. Aún así, en los casos donde es necesario por una situación de dolor no controlado o efectos secundarios de la morfina, pudo ser necesario el cambio a metadona pero no fueron incluidos en el estudio. En la actualidad es cuestionable, al tener más opiáceos como alternativa a la metadona, donde y parece justificado limitar esta práctica a pacientes con un índice  $\geq$  al 40%.

El principal peligro de la rotación de morfina a metadona es la intoxicación grave con depresión respiratoria, la cual se ha asociado a usar equivalencia tomadas de las tablas de equianalgésia, de 1:1 y 2:1. La presencia de una depresión respiratorias en los dos pacientes en los que se hizo una equivalencia 3:1 refrendan este hecho y nos hacen incidir en vigilar estrictamente la aparición de errores potencialmente mortales y de cumplir a pesar de la desesperación que nos pueda transmitir la situación clínica de del paciente con los protocolos establecidos.



### **V.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.**

- V.3.A. Pacientes incluidos.
- V.3.B. Características generales.
- V.3.C. Características clínicas.
- V.3.D. Tratamiento asociado.
- V.3.E. Motivo del cambio de opiáceo.
- V.3.F. Descriptivo del cambio de opiáceo.

#### **V.3.A. PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO**

Se han publicado 11 series de cambio de morfina a metadona con un total de 353 pacientes (tabla 1). De ellas, tres trabajos fueron realizados por el mismo grupo de trabajo (Mercadante-Palermo) siendo posible que se seleccione más de una vez el mismo paciente); otro trabajo, con 74 - 54 pacientes, se corresponde a los resultados preliminares de este trabajo, por lo tanto con pacientes ya incluidos (Benítez). Como se puede ver, exceptuando los resultados preliminares de este trabajo, no hay ninguna serie que llegue a los 50 pacientes, con una media en los estudios de tipo general de 30 pacientes incluidos y aún menos en los estudios de Dose Ratio (DR). En esta tesis se han incluido 81 pacientes y en el DR 72, por lo que estamos ante la mayor serie publicada con cambio desde morfina a metadona, con casi el triple de pacientes incluidos en los trabajos anteriores (161)(117)(173)(141)(125)(159)(169)(203)(126)(109)(121).

Tabla 1. Series publicadas de cambio de morfina a metadona y número de pacientes incluidos.			
	Excluidos por violar el protocolo.	Incluidos en estudio general	Incluidos en estudio de DR
<b>RETROSPECTIVOS</b>			
De Conno 1996.		36	
Lawlor 1998.		27	20
Gagnon 1999		11	11
Scholes 1999		31	31
<b>PROSPECTIVOS</b>			
Tse 2003	10	27	27
Ripamonti 1998 (JCO)	5	42	38
Mercadante 1999		24	19
Mercadante 2001	2	50	

Mercadante 2003		10	
Benítez 2009	74		54
Moksnes 2011		25	
Tesis Salinas 2016	18	81	72

### **V.3.B. CARACTERÍSTICAS GENERALES**

En los resultado, capítulos IV.3 y IV.4, se pueden ver las características de los pacientes incluidos en el estudio.

#### **V.3.B.1. EDAD, SEXO Y TIPO DE CÁNCER.**

Sus características de edad, sexo y tipo de cáncer son las de una población de pacientes con cáncer avanzado-metastásico sin tratamiento específico modificador de la enfermedad.

#### **V.3.B.2. COMORBILIDAD.**

Este trabajo ha sido realizado en un contexto clínico real, por lo que parte de los pacientes presentan comorbilidad como insuficiencia renal o hepática. Los estudios de cambio de opiáceo varían en los criterios de selección, con trabajos que la incluyen y otros que excluyen estas comorbilidades.

Presentaban una afectación cognitiva previa a la rotación un 30% de los pacientes. Es una frecuencia alta teniendo en cuenta que la edad media era de 60 años; pero no para la población estudiada, así, Pereira et al en 1997(113) señalaron una prevalencia de alteración del test Mini Examen Cognoscivo, conocido por sus iniciales en Español como MEC y en Inglés como MMSE, del 44%.

Esta situación justifica las escalas utilizadas para valorar los síntomas de estos pacientes. En el caso del dolor, es aconsejable utilizar para valorar su intensidad en estudios de investigación la Escala Analógica Visual, siendo menos utilizada las Escalas Categóricas de 4 puntos. Pero dada la situación mental de los pacientes, se utilizó las analógicas en pocos.

Lo mismo ocurre con la presencia de psicopatología, que en los pacientes con cáncer avanzado tiene una prevalencia más alta que en la población general, considerando los profesionales que tenía suficiente relevancia en el 15% de los pacientes.

#### **V.3.B.3. SITUACIÓN FUNCIONAL**

La situación funcional del paciente se ha medido utilizando el Índice de Karnofsky (IK) y el Índice de Katz. El IK se considera en la mayoría de las guías y trabajos sobre

cáncer un indicador de la situación del paciente y se utiliza para clasificarlos y tomar decisiones terapéuticas.

Por exigencias del protocolo no hay pacientes con IK inferior a 40, dada las dificultades para valorar síntomas e interpretar resultados en pacientes con índices inferiores. En la mayoría de los trabajos y guías sobre cáncer se considera un primer punto de corte el índice de Karnofsky  $\geq 70\%$ , como pacientes con muy buen estado general, susceptibles de múltiples intervenciones y buen pronóstico; representando en este trabajo solo un 13 % de los pacientes. Presentaban un IK de 40-50% es decir, francamente afectados por la enfermedad, precisando ayuda y cuidado médico el 60%.

Como complemento se utilizó el Índice de Katz, presentado algún grado de dependencia para las Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) el 55% de los pacientes. Lo cual concuerda con los resultados obtenidos con el IK.

Estamos ante una cohorte de pacientes muy afectados por la enfermedad, con un pronóstico vital limitado, es decir con una población típica de los estudios de pacientes de cuidados paliativos.

### **V.3.C. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

#### **V.3.C.1. Dolor**

En el capítulo IV.3 de resultados (tablas 9- 13; fig 7) se puede ver la frecuencia de dolor, su intensidad y tipo fisiopatológico.

Al inicio de la rotación tenían dolor el 69% de los pacientes y en el 45% de ellos era un dolor severo. Lo que concuerda con el perfil de los pacientes rotados en otros trabajos, donde la rotación se asocia a dolor de difícil control, posiblemente por ser uno de los motivos del cambio(114).

El dolor más frecuente era somático (n= 45; 80%) y dentro de este el de tipo óseo lo cual se relaciona con frecuencia de metástasis óseas, presentes en el 53% de los pacientes.

El dolor neuropático ha sido criterio de inclusión y exclusión en distintos estudios y se considera un dolor de difícil control. En este trabajo se decidió incluirlo, con el fin de reproducir las situaciones que se dan en el contexto clínico habitual, con 11 casos representa el 20% de los síndromes dolorosos y el 32% de los casos de dolor severo. Esto muestra la asociación entre dolor neuropático y dolor severo o de difícil control.

#### **V.3.C.2. Síntomas neurológicos- neurotoxicidad (NTX): frecuencia y tipo**

Además de por dolor los pacientes eran rotados por efectos secundarios de la morfina, considerándose en este trabajo como síntomas para la rotación únicamente

los sugerentes de neurotoxicidad, incluyendo: delirio, mioclonias, alucinaciones y somnolencia. Estos se presentaban de forma aislada o como combinaciones. Otros trabajos han incluido como síntomas de neurotoxicidad los mareos o las pesadillas.

La frecuencia de NTX fue alta, estando presente en 60 pacientes (74%), presentándose como síntoma aislado en la mitad de los casos y combinaciones en la otra mitad. El tiempo que se tardó en detectar y tratar fue corto, con una mediana de 3 días. Estos efectos secundarios del opiáceo se han relacionado con la necesidad de rotar, pero como en el caso del dolor es probable que se deba a los criterios de selección de los pacientes (160).

La NTX más frecuente fue el delirio, presente en 45 pacientes, es decir en el 75% de los pacientes con NTX, siendo en más de la mitad de los casos (56%) de tipo leve e hipoactivo, y la mediana de duración eran 3 días. El delirio es frecuentemente infradiagnosticado si no se acompaña de agitación, por lo que es recomendable monitorizar la situación cognitiva (63). En este sentido Bruera et al en 1995(165), realizaron un trabajo con la aplicación rutinaria de un protocolo de detección de delirio con la utilización sistemática el MEC como screening, lo cual permitía aumentar de forma significativa el número casos detectados. En la UCP\_T se sigue esta práctica de forma habitual, lo que explica la frecuencia de detección de casos leves - hipoactivos de forma precoz.

EL segundo síntoma en frecuencia fueron las mioclonias, presente en el 50% de los pacientes con NTX, siendo además el síntoma detectado más precozmente. Las mioclonias han sido consideradas, por algunos autores, como el signo más específico de neurotoxicidad, con una resolución con el cambio de opiáceo del 100%, aunque en el trabajo que recoge esta tasa de resolución el número de mioclonias era pequeño, con 9 casos(114).

Clásicamente se han relacionado las alucinaciones visuales con organicidad, probablemente por su asociación en forma de zoonopsias al delirium tremens de la privación alcohólica. La NTX por opiáceos se ha asociado con alucinaciones visuales y táctiles. Estas últimas ha sido señaladas como las más frecuentes, lo cual no se ha confirmado en estudios posteriores, pero tienden a ser consideradas las más sugerentes del síndrome (8)

En esta serie las más frecuentes ha sido las visuales no zoonopsicas. Las alucinaciones táctiles son muy infrecuentes, estado representadas por un único caso.

### **V.3.D. TRATAMIENTO ASOCIADO AL CAMBIO DE OPIÁCEO.**

#### **V.3.D.1. FÁRMACOS DISTINTOS A LA METADONA**

##### **V.3.D.1.1. Analgésicos, coanalgésicos y corticoides.**

Cuando el paciente estaba en tratamiento con analgésicos no opiáceos o coanalgésicos, estos se mantuvieron durante la rotación. Recibían AINES el 15%, coanalgésicos (excluyendo los corticoides) el 42% y corticoides el 52%. El uso de estos fármacos puede influir en la situación de dolor y por tanto sobre el cambio a metadona. Pero se ha hecho especial hincapié en realizar las rotaciones en una situación de realidad clínica, lo cual incluye su utilización, además de poner de relieve la situación de dolores de difícil control que requirieron un tratamiento multi-farmacológico.

En los pacientes con un cáncer terminal, los corticoides son utilizados con varias indicaciones y con una frecuencia que varía según los estudios entre un 13%, 33% e incluso alguna serie señala una utilización en el 60% de los pacientes(204)(205)(206). Por esto, en esta serie, donde los pacientes estaban especialmente seleccionados en base a dolor no controlado o efectos secundarios, no debe de sorprender una frecuencia en la utilización de los corticoides del 52%.

##### **V.3.D.1.2. Fármacos modificadores del metabolismo de la metadona.**

Es relevante tener en cuenta que se esté tomando fármacos que interactúen con la metadona. Estando presentes en 25 pacientes de la serie ( 31%), sean inductores o inhibidores de su metabolismo, los cuales pueden modificar los niveles de la metadona y producir situaciones de toxicidad(207)(208).

Como se puede ver, dentro de lo posible, se utilizaron fármacos que no interactuaban con la metadona. Así como Inhibidor Selectivo de la Receptación de la Serotonina (ISRS) se utilizó en todos los casos Mirtazapina, que no ha mostrado interacciones, en los casos en que era preciso un anticonvulsivo se elegía la Gabapentina que presenta la misma situación en cuanto interacciones, lo mismo ocurre con la elección de Inhibidores de la Bomba de Protones.

En esta serie la detección de efectos secundarios atribuibles a interacciones medicamentosas no era un objetivo primario del estudio, pero esta posibilidad se exploró en los pacientes que presentaron complicaciones, siendo los casos revisados en sesión clínica por los médicos de la UCP-T, sin detectarse interacciones relevantes desde el punto de vista clínico.

Aunque en las revisiones de cambio de opiáceo este punto se considera relevante, no ha sido incluido previamente en ninguna serie de cambio de opiáceo.

##### **V.3.D.1.3. Otros.**

Otros fármacos utilizados incluyeron: laxantes, tratamiento sintomático y los fármacos que tomaba el paciente para sus enfermedades de base.

### **V.3.E. OTRAS MEDIDAS TERAPEÚTICAS EN LA ROTACIÓN**

Además al cambio de opiáceo tomaron en algunos pacientes otras dos medidas: hidratar (n=38, 47%) y retirar de psicotropos (n=11. 14%), cuando el paciente es rotado con síntomas de neurotoxicidad, medidas estándar en los casos de efectos secundarios por un opiáceo(165). Aunque hidratar junto con cambiar de opiáceo solo ha mostrado su efecto beneficioso en un trabajo publicado por Bruera et al en 1995(107), desde entonces hay un consenso en que puede ser una medida benficioosa en caso de NTX .

### **V.3.F. MOTIVO DEL CAMBIO DE OPIÁCEO**

Por protocolo las indicaciones del cambio fueron dolor que no responde a un opiáceo, efectos secundarios de neurotoxicidad y ambos. Siendo la causa más frecuente la combinación de ambos, incluyendo casi el 50% de los cambios, y en segundo lugar los efectos secundarios con un 30%. Lo mismo ocurre en otras series de cambio de opiáceo con los mismos motivos de rotación. Es probable que como señala Reddy et al en el 2013(107), este influenciada por que cuando se rota por efectos secundarios, se hace con más frecuencia en pacientes ingresados, como ocurre en este estudio; siendo las rotaciones por dolor no controlado más frecuentes a nivel ambulatorio.

Uno de los criterios para elegir la Dose Ratio de 10:1 fue cuando los incrementos de dosis de morfina previa a la rotación se podían deber a la psicopatología del paciente. Es decir no se aplicó de forma sistemática a los pacientes con psicopatología, sino a aquellos en que el equipo clínico llegó a un conceso de que la suma de dolor no controlado y psicopatología que afectaba al autocontrol en cuanto a la tolerancia al dolor, había condicionado el rápido incremento de los opiáceos, por lo que se consideraba que estaban con dosis de morfina superiores a las necesarias para el control del dolor si se controlaba la psicopatología, esperándose el control con dosis menores de metadona y el tratamiento psicopatológico. Esto se puede ver en las características de los pacientes en cuanto a psicopatología. Solo la mitad de los que la presentaban habían tenido un rápido incremento de dosis y en 2/3 se consideró ese incremento podía estar influenciado por ella, siendo 4 los pacientes en los que se eligió una DR de 10:1 por esta causa (tabla 8)

### **V.3.G. DESCRIPTIVO DEL CAMBIO DE OPIÁCEO.**

#### **V.3.G.1. MORFINA: TIEMPO PREVIO DE EXPOSICIÓN.**

##### **V.3.G.1.1. Rotaciones previas.**

En el estudio en un 10% de los pacientes se había realizado una rotación previa de opiáceo desde fentanilo a morfina. Esto es muy frecuente en las series de cambio de opiáceo y especialmente en los cambios a metadona, donde los pacientes habían sido tratados previamente con una o varias rotaciones antes de llegar a la metadona, mostrando la dificultad para el control de síntomas en algunos pacientes.

##### **V.3.G.1.2. Tiempo de exposición.**

Se ha expuesto con anterioridad las diferencias entre los estudios de equianalgésia y de DR. Una de sus principales diferencias es que en los primeros la exposición es aguda, mientras que en los segundos los pacientes llevan tiempo expuestos a un opiáceo antes del cambio. Pero dentro de los estudios de DR no se han encontrado diferencias de esta con el tiempo de exposición.

En este estudio el tiempo medio de exposición ha sido un mes y medio, con un límite inferior de una semana. Este intervalo temporal se puede considerar como de exposición a largo plazo y el estudio de DR.

#### **V.3.G.2. PASO DE MO A ME METADONA.**

##### **V.3.G.2.1. Periodo de lavado.**

Entre la retirada de morfina y la introducción de metadona se dejó un periodo libre de 8 horas, coincidiendo con lo determinado en el protocolo. Esta misma actitud fue tomada en una publicación previa de nuestro grupo de trabajo con cambio de morfina a metadona. Esta determinación fue muy criticada por una publicación posterior con el mismo tipo de cambio, que recomienda administrar la metadona de forma inmediata, con la base de que el paciente precisa un tiempo para la impregnación con la metadona y que el intervalo de lavado solo sirve para retrasar el control del paciente. No hay ninguna publicación que compare ambas actitudes. Parece razonable pensar que una y otra parten de actitudes distintas. Donde en nuestro grupo se hace énfasis en la seguridad y el otro en el control de síntomas. No se debe perder de vista que una de las cosas a tener en cuenta es la dosis del opiáceo previo, donde con dosis pequeñas es posible que este intervalo no sea muy relevante, pero a altas dosis no se debería minusvalorar. Por otro lado esta maniobra se realiza en pacientes ingresados bajo la supervisión de personal experto, por lo que en caso de no control del dolor, al paciente se le administran dosis de rescate hasta resolverlo(171)(140)(180).

### **V.3.G.2.2. Dose ratio del protocolo elegida para el cambio**

El protocolo marca que la DR a elegir por defecto es 5:1, lo que explica que en el 77 % de los casos se haya elegido esa DR. En otros estudios se elije la DR en función de la dosis previa de morfina, lo que también se hace en este protocolo y que explica la elección de la DR de 10:1 en 9 pacientes, representando a la mitad en que se adoptó esta equivalencia. En la otra mitad de los pacientes en los que se eligió 10:1 fue por dudas de sí las subidas del opiáceo previo estaban en relación con una situación de delirio o psicopatología. Esta es la primera serie que tiene esto no ha sido utilizado con anterioridad en la literatura, pero responde a una escenario clínico real, donde a veces es difícil saber cual es el punto de partida de la necesidad de opiáceos del paciente.

### **V.3.G.2.3. Dosis de morfina antes de la rotación y dosis de metadona inicial**

Como se puede ver en los resultados, son dosis altas. Lo cual corresponde al perfil de pacientes en rotación de opiáceo.

### **V.3.G.2.4. Dose Ratio en el cambio real**

La dosis de metadona resultante con la DR de elección es adaptada a las presentaciones disponibles de metadona. En el capítulo 3 de resultados tabla 27, se puede ver que aunque esto condiciona pequeñas variaciones en la DR media, la mediana se mantiene sin cambios.

## **V.4. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ROTACION Y DEL PROTOCOLO.**

En la mayor parte de los trabajos se valora la eficacia en la resolución del dolor, los efectos secundarios del primer opiáceo o ambos. Sólo unos pocos trabajos tienen en cuenta los efectos secundarios de la rotación. En esta serie se ha medido la eficacia desde los distintos puntos de vista.

### **V.4.A. EFICACIA EN EL CONTROL DEL DOLOR.**

La indicación de los opiáceos para el control del dolor se basa en la estrategia de la escalera analgésica de la OMS. Con ella se controla el dolor en alrededor del 70% de los pacientes, precisándose un cambio de opiáceo en el 30% restante. De esta forma con opiáceos es posible controlar el dolor en un 95-97% de los casos. (102) (101). Los resultados de esta serie ratifican estos porcentajes. Al comienzo de la rotación tenían dolor el 70% de los pacientes (capítulo 14-tabla 11), siendo una población con dolor de difícil control, no solo por estar recibiendo un opiáceo que fue ineficaz y precisó el cambio, sino por que el 10% había tenido un cambio de opiáceo previo desde fentanilo a morfina que también fue ineficaz. Con el cambio a metadona, el dolor se ha controlado en el 91% de los pacientes, manteniéndose esta situación al menos una semana en el 84% de ellos (capítulo-15 tabla 3).

Al comenzar con el cambio de opiáceo era una preocupación de nuestro grupo de trabajo, además de controlar el dolor con el cambio, que la dosis elegida de metadona no produjera descompensación del dolor en los que no lo tenían, los rotados solo por neurotoxicidad. En este trabajo, sólo un paciente, rotado por neurotoxicidad y sin dolor, se descompensó del dolor. Esto coincide con lo publicado, donde entre los miles de pacientes rotados, se detecta esta situación en 3 trabajos, con un total de 14 casos de descompensación del dolor con el cambio (147) (132)(123). Por lo que se puede decir que el cambio de opiáceo, con los protocolos establecidos, no produce descompensaciones significativas en el control del dolor.

Dentro del grupo de pacientes, cuyo motivo para la rotación fue el dolor, éste se controló en un 89 % de los casos. En una valoración más amplia se midió cuántos pacientes mantenían el control 3 días y en cuántos 7 días, con una frecuencia en el control del 89 y 72% respetivamente. El alivio se produjo en una mediana de 4 días. La valoración del dolor el día 10, coincidió con el número de pacientes que tenía el dolor controlado durante tres días y con el número de pacientes en los que se estabilizó la dosis de metadona, (considerando como tal la dosis que no es modificada durante 3 días), por lo que parecen medir lo mismo de distinta manera. Estos resultados coinciden con los reportados en otros trabajos. En ellos se constata qué dolor mejoró, tanto en número de pacientes con el dolor controlado, como en la intensidad del mismo, con una frecuencia del 78% y un rango de entre el 54 y 94%, generalmente en un tiempo corto, de 3 días (121)(123) (37) (125)(126)(102)) (112) (127).

#### **V.4.B. EFICACIA EN EL CONTROL DE LA NEUROTOXICIDAD (NTX).**

La NTX se resolvió en 46 pacientes (77%), el delirio en el 73% de los pacientes que lo presentaban, las mioclonias en un 87% y las alucinaciones en un 86%. Los síntomas llevaban presentes antes del cambio una media de 3 días y se resolvieron en un intervalo de entre 3 y 6 días. Esto sucede también en otras publicaciones, donde el control de los efectos secundarios del primer opiáceo es del 77% con un rango entre el 56% y el 94% (112)(174) (108) (132) (178) (131) (164) (135) (137).

En los pacientes en los que mejora el delirio, mejora primero la agitación y posteriormente los test cognitivos. Por lo que según aumente el periodo de observación aumenta la frecuencia en la resolución del delirio y probablemente de toda la neurotoxicidad (114). En este estudio se midió la resolución el día 10 teniendo en cuenta la mejoría en los test cognitivos.

#### **V.4.C. EFECTOS SECUNDARIOS DE LA METADONA.**

Los efectos secundarios de la metadona, son los comunes a los opiáceos y se pueden clasificar según su intensidad. Pocos trabajos se centran en su detección, determinando que aparecen con una intensidad leve hasta en un 90% de los pacientes tras el cambio a este opiáceo (112). En la mayoría se registran solo los eventos significativos o graves, considerando como tales: (\*) cuando fue preciso interrumpir la administración de metadona de forma transitoria o definitiva; y (\*) cuando se detectó una depresión respiratoria (bradipnea y insuficiencia respiratoria) (\*) casos de muerte súbita.

Este trabajo ha considerado los efectos secundarios graves, presentándose durante el tratamiento con metadona 7 pacientes (9%). En ellos fue preciso interrumpir transitoriamente su administración, sin suspenderla de forma definitiva en ningún caso. Se detectó una alteración gasométrica en 3 pacientes, en 1 una hipoxemia y en 2 una insuficiencia respiratoria parcial. Los eventos se presentaron en 5 pacientes el segundo día del cambio y en 2 el día 8 tras un incremento de dosis, resolviéndose en 1 o 2 días.

Cuando se revisan las publicaciones de cambio de opiáceo, en más de 3700 pacientes rotados, la frecuencia de efectos secundarios relevantes se recoge en la tabla 2 e incluyen: (\*) interrupción transitoria o definitiva del cambio en 40 pacientes (168) (176) (167) (116) (127)(136) (121) (118)(123); (\*) depresión respiratoria en 14 pacientes (168) (176) (167) (116) (127)(136) (121) (118)(123); (\*) muerte súbita: 2 casos, un infarto agudo de miocardio y un tromboembolismo pulmonar (121). Tres de los trabajos que presenta casos de interrupción del cambio a metadona tienen una frecuencia similar a nuestros resultados. Uno de cambio desde varios opiáceos a metadona con 5 casos (118); uno con cambio desde hidromorfona a metadona con 7 casos (116); y una rotación como que se está estudiando, desde morfina a metadona, con 8 casos (121). Concluyendo que el cambio de opiáceo es una maniobra con pocos efectos secundarios relevantes, pero algunos son lo suficientemente graves como para controlar estrechamente al paciente, especialmente en los cambios a metadona.

La característica común de los paciente que presentaron toxicidad incluidos en este estudio, es que todos tenían dolor antes de los pacientes, la rotación y conservaban la función renal. Es muy escaso lo publicado sobre las características de los pacientes que condicionan efectos secundarios relevantes debido al tratamiento opiáceo, e inexistentes en lo que concierne al cambio de opiáceo.

Otro aspecto de la toxicidad opiácea son las muertes no intencionadas durante su uso terapéutico, con una dimensión distinta dependiendo del país del que se esté hablando. En España se relacionan con errores de prescripción o accidentes, careciéndose de datos sobre su frecuencia, pero parecen ser situaciones puntuales. En cambio en Estados Unidos y Canadá, se ha convertido en un problema de salud pública, donde alrededor de 15000 personas mueren cada año por esta causa, lo que supera al número de muertes por abuso de heroína y cocaína, relacionándose su aparición con: la prescripción (incremento en la frecuencia de utilización, altas dosis, incremento del uso de oxicodona y el uso de metadona), con el comportamiento y características de los pacientes (historial de abuso de tóxicos, uso lúdico, compra directa en farmacia y polifarmacia) y determinantes gubernamentales (guías y políticas del uso de opiáceos) (209) (210) (211). En los distintos países es común la dificultad con los cambios de opiáceos.

Tabla 2. Efectos secundarios relevantes del segundo opiáceo.			
	Interrupción del cambio transitorio o definitivo.	Insuficiencia Respiratoria.	Muerte súbita
Cambios sin metadona	6	2	0
Cambios a metadona	22	12	2
Cambios desde metadona a varios opiáceos.	12	0	0

#### **V.4.D. EFICACIA GLOBAL (EN DOLOR Y NTX) DEL CAMBIO DE OPIÁCEO**

La eficacia del cambio de opiáceo, cuando este no es efectivo para el control del dolor o por presentar efectos secundarios, fue del 74% y si se considera como fracaso haber presentado efectos secundarios, disminuye al 65%, coincidiendo con lo publicado, de un 70 - 80%.

(114)(105)(107)(162)(124)(147)(102)(101)(168)(132)(133)(164)(135)(134)(137).

#### **V.4.E. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PROTOCOLO UTILIZADO.**

No hay ninguna publicación, de rotación de opiáceos, sobre cuál debe de ser el estándar para valorar la eficacia y seguridad de una rotación. Este protocolo ha demostrado una eficacia en el control del dolor y de la neurotoxicidad muy alta. Sin embargo ha habido una frecuencia de efectos secundarios alta.

#### **V.4.F. VALORACIÓN DEL PROTOCOLO**

Los puntos clave en el cambio de opiáceo son: el opiáceo al que cambiar, la modalidad de cambio y la DR a utilizar. En cuanto a estos 3 puntos, al evaluar el protocolo encontramos:

Cuando comenzó este protocolo, la oferta de opiáceos en España era muy limitada, siendo el cambio a metadona prácticamente la única opción. En cambio, en este momento casi todos los opiáceos mayores están comercializados en España, por lo que parece adecuado utilizarlos todos con la excepción de la metadona, como primera línea y dejar a la metadona como segunda línea. Esta actitud ya se ha ido adoptando en la UCP-T, como se ha visto en el capítulo 12, donde se ha pasado de los 46 cambios a metadona realizados en el 2001 a los 7 realizados en el 2009.

En las modalidades de cambio de morfina a metadona, las publicadas en los últimos 10-15 años no incluyen cambios cruzados; con la excepción de un ensayo clínico publicado en el 2011, comparando el Cambio Cruzado de 3 días con el Cambio Directo, Rápido y Ad libitum. Este ensayo muestra una eficacia similar en el control del dolor entre ellos, aunque no valora el resultado en efectos secundarios del primer opiáceo y señala al Cambio Rápido como el que más efectos secundarios y abandonos provoca (121). Aún así, parece lógico que si hay efectos secundarios del primero opiáceo, cuanto antes se retire dicho opiáceo, será mejor para el paciente, siendo ésta una de las razones por las que la mayoría de los cambios son del tipo Rápido. En este mismo sentido, nos pronunciamos en mantener como modalidad de rotación el Cambio Rápido.

En los capítulos próximos veremos los resultados de este trabajo en DR. Hoy, la mayoría de los trabajos recomiendan elegirla en función de la dosis de morfina previa; con algunos que recomiendan incluir el motivo para el cambio. No hay un acuerdo de cuales son los tramos en los que dividir la dosis de morfina. En la serie que presentamos se hizo un punto de corte en menor y mayor de 600 mg. En los primeros se utilizó una DR 5:1 y en los segundos 10:1. Los pacientes rotados bajo una DR 10:1 fueron 19 y de ellos por dosis > 600 mg 9 pacientes. En la actualidad se suele utilizar más tramos: menor de 90 mg/día; entre 90 y 300; entre 300 y 600; entre 600 y 1000; mayor de 1000. En el trabajo publicado en el 2009, con datos de esta tesis, ya se señalaba una relación significativa de la DR con una dosis de morfina mayor o menor de 300 mg. Teniendo en cuenta los resultados, en toxicidad de nuestro trabajo, parece adecuado aumentar el número de tramos de la dosis de morfina y la DR, buscando una mayor seguridad.

En la actualidad el cambio de opiáceo sigue precisando mejoras. Persiste la falta de protocolos que hayan sido evaluados y la dificultad para elegir una Dose Ratio adecuada, especialmente en las conversiones a metadona, manteniendo el equilibrio entre eficacia y seguridad. Tanto es así que Webster et al en el 2012 (210), han señalado: “las guías para la Rotación de Opiáceos (RO) deben eliminar el riesgo de dañar inadvertidamente a los pacientes, pero el creciente número de víctimas

mortales relacionadas con los opiáceos demuestra que el sistema actual no funciona”. Situación que señala la importancia de realizar trabajos como el que se esta exponiendo en esta tesis. Con la evaluación de un protocolo de cambio de opiáceo, con especial atención a la DR, al equilibrio ente la eficacia y toxicidad y finalmente hacer propuestas de mejora.



## **V.5. DOSE RATIO (DR).**

- V.5.A. Introducción.
- V.5.B. Pacientes incluidos en el estudio de DR.
- V.5.C. Características de los pacientes.
- V.5.D. Dose Ratio.
- V.5.E. Análisis de la relación entre los factores estudiados y la DR.
- V.5.F. Análisis de otros factores presentes durante la rotación: la edad.

### **V.5.A. INTRODUCCIÓN**

La DR es el factor de conversión en el cambio de opiáceo. Se determina a través de la relación entre la dosis del opiáceo desde el que se cambia y la dosis al que se realiza el cambio. Se obtiene en estudios de cambio de opiáceo, en condiciones clínicas reales: por tanto en pacientes con exposición previa al primer opiáceo y que presentan comorbilidad asociada. En el capítulo 6 de la introducción denominado “el cambio de opiáceo como maniobra terapéutica” se ha expuesto su concepto, determinaciones y características con mayor amplitud. A pesar que la DR se representa como un único número tiene un rango muy amplio, que dificulta su utilización. Esto afecta a todos los opiáceos, pero adquiere una especial relevancia en los cambios a metadona, donde el margen terapéutico entre la analgesia y la toxicidad es estrecho. Por este motivo la DR es un punto de partida, que sirve como indicación de la dosis a la que cambiar, pero teniendo en cuenta que esta precisa una posterior titulación.

En la determinación de la DR, en los estudios de cambio de opiáceo, es importante: (\*) determinarla en condiciones de realidad, en la población que es el objeto del cambio; (\*) conseguir el mejor equilibrio entre eficacia y seguridad; (\*) determinar factores que se relacionen con la DR, que permitan mejorar la elección de la DR a utilizar.

Este trabajo recoge la única serie, que en este campo del cambio de opiáceo, hace un análisis sistemático - multivariante de los factores relacionados con la DR.

### **V.5.B. PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO DE DR.**

Como en otros estudios, se ha seleccionado para el análisis de la DR sólo los pacientes que estabilizaron la dosis de metadona, considerada como tal, en este trabajo, cuando en los 10 días no se modificaba la dosis durante 3 días consecutivos, incluyendo a un total de 72 pacientes.

En el capítulo anterior, ya se señaló el número de pacientes incluidos en los estudios de cambio desde morfina a metadona y específicamente en los que estudiaron la DR. Comparado con ellos, este estudio casi duplicaban el número de pacientes con respecto a los previos, donde excluyendo una publicación con resultados previos de

esta tesis, la media de pacientes para el estudio de DR era de 24 pacientes (161)(117)(173)(141)(125)(159)(169)(203)(126)(109)(121).

### **V.5.C. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.**

En el capítulo 15 se expone de forma simultánea las características de los pacientes incluidos en el estudio (n=81) y los seleccionados para valorar la DR (n=72). Como se puede ver prácticamente no hay diferencias entre ambos. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se recogieron con amplitud en el capítulo 14 y 20, siendo aplicables a los pacientes en los que se estudia la DR.

### **V.5.D. DOSE RATIO.**

Relación entre la dosis previa de morfina y el motivo del cambio.

En el capítulo IV.5- tabla 50B, se pueden ver las dosis de morfina según el motivo del cambio de opiáceo. Los pacientes rotados por dolor tenían dosis mayores de partida, seguidos por los rotados por dolor y neurotoxicidad neurotoxicidad (NTX), mientras que los rotados sólo por NTX tenían las dosis más bajas. Presentando respectivamente una dosis (mediana y rango en mg/día) de: 450 (45-540); 260 (30-1000) y de 120 (20-900). Esta diferencia también se manifiesta cuando se agrega el motivo del cambio en base a presentar dolor o neurotoxicidad.

#### **▪ DR el día 10 vs DR estabilizada**

En los trabajos de Dose Ratio, para determinar el resultado, algunos autores eligen como punto de corte el determinado empíricamente en base a las características farmacocinéticas del opiáceo. Otros lo hacen en base a la estabilización de unos criterios clínicos, en nuestro caso la estabilización de dosis de metadona durante 3 días.

La DR final (el día 10), es la determinada el día 10 tras el cambio, presentó una mediana de 5: 1 con un rango de entre 2,22 y 16 (capítulo 16- tabla 14). Es la variable dependiente del estudio, sobre la que giran los factores relacionados con ella.

La DR estabilizada prácticamente no tiene diferencias con la final, pues solo en dos pacientes se cambiaron las dosis entre ambas determinaciones. De esta forma, cuando en esta serie se comparan los resultados desde ambos enfoques, no se detectan diferencias.

#### **▪ DR final en función de la dosis de morfina**

Se ha determinado la DR final en distintas situaciones, incluyendo:

- En función de la DR elegida inicialmente (5:1 vs 10: 1) y por tanto de la dosis de morfina desde la que parte cada una (capítulo 16-tabla 15 y 16).

- En función de la dosis de morfina, mayor o menor de 600 mg/día. Punto de corte seleccionado en este estudio para elegir la DR inicial: DR 5:1 o 10:1 (capítulo 16- tabla 17 y 18).
- En función de los puntos de corte más frecuentes en la actualidad, que dividen en 5 tramos la dosis de morfina inicial (mg/ día): <90; ≥90-<300 ; ≥300- <600; ≥600- < 1000; ≥ 1000. (capítulo 16-tabla 19). En la tabla 1 se pueden ver los resultados en DR y su rango. En este caso la DR muestra como va disminuyendo según aumenta la dosis previa de morfina.

En todos los supuestos se puede ver como el rango de la DR es muy amplio. Con la consecuente dificultad en su utilización.

En la tabla 4 se recogen los trabajos publicados de cambio de morfina a metadona que señalan una DR final entre ambos opiáceos, incluyendo los de esta tesis. Una recomendación basada en estos datos, partiendo de distintas dosis de morfina, podría ser la recogida en la tabla 5.

Se debe de señalar que en esta serie se presentó toxicidad con todos los tramos en los que se divide la dosis de morfina y que fue independiente de la DR seleccionada, por lo que no se puede dejar de pensar que es un consenso, en el cual es probable que se den situaciones de toxicidad, por lo que debe de ser utilizado con una cuidadosa monitorización de los pacientes y con una posterior evaluación de sus resultados.

▪ **DR final en función del motivo de la rotación**

Como en el caso anterior, independientemente del motivo, las DR presentan poca diferencia y un rango muy amplio.

Dosis de morfina (mg/día)	Mediana	Mínimo	Máximo
• <90	5	2.22	5.55
• ≥90- < 300	5	3.11	16
• ≥300- <600	5.33	3.11	10.66
• ≥600- ≤ 1000	8.88	3.11	14.28

\*No hubo pacientes con una dosis > 1000 mg/ día.

Tabla 4. Resultado en Dose Ratio de los cambios de morfina a metadona en distintos estudios, con distintas dosis de morfina inicial.						
Mo Oral (mg /día)	A	B	C	D	*	E
< 90	10:1	4:1	+ Dolor= 3:1		5	4:1
≥90- <300		5:1	+ NTX= 5.6 :1	4:1	5	5:1
≥300- <600		10:1	+ Dolor: 5:1 + NTX: 9:1	7.5:1	5.33	8:1
≥600- <1000				12:1	8.88	
> 1000	> 10:1			14:1		
A. Lawlor et al 1998 (117).		Dos tramos: ≤ y > de 1000.				
B. Ripamonti et al 1998. (159)		Tres tramos: ≤90; >90 - ≤ 300; >300.				
C1: Benítez et al 2009. (109)		A partir de las Dos tramos: ≤ y > de 300. En conjunción con el motivo de la RO (Dolor vs NTX)				
D: Moknes et al 2011. (121).		Cuatro tramos: <90; ≥90- < 300; ≥300- <600; >600- ≤ 1000 ; > 1000.				
E: Weschules y Bain 2008. Artículo de revisión.		No concluye haciendo una recomendación, dada la gran variabilidad en las DR utilizadas, siendo lo más frecuente tramos: <90; <90- < 400; > 400				
DR: Dose Ratio. RO: Rotación de opiáceo. NTX: Neurotoxicidad. Tipo de estudio: (*)Estudios de DR= A, B, C, D. (*)Tesis de A Salinas= * (*) Trabajo de revisión (publicado en 2008) =E.						

Tabla 5. Recomendaciones finales tras los resultados para la DR en el cambio de Mo a Me, según la dosis de morfina previa.	
Dosis de morfina (mg/día)	DR
• < 90	5 : 1
• ≥ 90- < 300	5 : 1
• ≥ 300- <600	7 : 1
• ≥ 600- < 1000	10: 1
• ≥ 1000	> 10: 1

## **V.6. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LOS FACTORES ESTUDIADOS Y LA DR**

Se ha estudiado los factores relacionados con la DR final, sus resultados se pueden ver en la tabla 6. El estudio se hizo en cuatro pasos consecutivos:

- Se realizó un análisis preliminar de la distribución de las variables por edad y sexo para detectar variaciones que obligaran a hacer un análisis por subgrupos. No se encontraron diferencias en relación a la edad o sexo (capítulo IV.5.E-tablas 64 a 68).
- Se realizó un análisis bivariado entre la DR y los distintos factores presentes en la rotación. De esta forma se determinó los que tenían una relación significativa (tabla 6).
- Se realizó un análisis multivariado, entre los factores que resultaron significativos en el análisis bivariado, haciendo un ajuste por edad y sexo. Como se puede ver, los factores que fueron significativos en el análisis bivariado, continuaron siéndolo en el trivariado, sin detectarse una influencia de la edad o del sexo que modifique la situación (tabla 6).
- Los factores que fueron significativos en el análisis bivariado-trivariado se estudiaron mediante análisis multivariante de tipo “backward” (desestimando los no significativos hasta dejar los significativos). Se hizo sin tener en cuenta la DR inicial y teniéndolo en cuenta. Cuando no se tenía en cuenta, muestran significación el motivo de la rotación y la dosis de morfina. Cuando se tiene en cuenta resultan significativas la DR inicial y el Índice de Karnofsky.

Se han relacionado distintos factores con la Dose Ratio final, lo que ha sido expuesto en la introducción en el capítulo I.6, y en este capítulo en las tablas 7 y 8 al final el texto. En la mayoría de los casos son hallazgos de estudios descriptivos. Sólo algunos han analizado la relación entre la DR y los factores modificadores, utilizando un análisis bivariado y en sólo dos estudios mediante un análisis multivariante (tabla 8). De estos dos, uno fue realizado por Jia et al en 2015(106), estudiando retrospectivamente el cambio desde oxicodona a fentanilo, analizando factores relacionados con la nutrición y la inflamación. El otro, publicado por Benítez et al en 2009(109), es prospectivo, con cambio de morfina a metadona, analiza de forma general factores del paciente y del cambio que pudieran estar relacionados con la DR, mostrando resultados parciales de esta serie de pacientes. Presenta diferencias con esta tesis, entre ellas: (\*) en el inicial, dado que la muestra era más reducida, los motivos originales para el cambio (Dolor, NTX y Dolor con NTX), se agruparon en dos, dolor (con solo dolor) y otro NTX ( NTX + Dolor con NTX), mientras que en este estudio hemos mantenido como variables las originales; (\*) no se incluyó la DR inicial como factor modificador de la rotación, al considerar que forma parte de la intervención, considerándolo parte del procedimiento, en cambio en este estudio se ha estudiado el resultado con y sin su inclusión.

En el estudio multivariante, con exclusión de la DR inicial, la dosis de opiáceo y el motivo de la rotación tienen una R cuadrado corregida del 0.318. Es decir predicen el 31 % de la variación de la DR (capítulo IV; IV.5.H.1; tabla 135). Cuando se incluye la DR inicial, se muestran significativos la DR inicial y el Índice de Karnofsky (IK), con una R cuadrado corregida de 0.481. Es decir, predicen el 48% de la variación de la DR (capítulo IV; IV.5.H.1; tabla 1356)

### **V.6.A. DOSIS DE MORFINA PREVIA.**

Hay una amplia evidencia, de la relación entre la DR y la dosis de morfina previa a la rotación. De forma que cuando aumenta la dosis de morfina, aumenta la DR, y disminuye la dosis de metadona. Como se ha comentado la asociación se basa en estudios con análisis bivariado y un único estudio multivariante con resultados de la serie que se analizan en esta tesis (10) (11) (13) (14) (15) (16) (17) (18). La relación se mantiene en el análisis multivariante de esta tesis, sí no se incluye la DR inicial, que tampoco fue incluida en el estudio previo del 2009, tanto cuando se analiza como variable continua como cuando se divide en intervalos (capítulo 16- tabla 83).

### **V.6.B. MOTIVO DE LA ROTACIÓN.**

También hay evidencia, sobre la relación entre la DR y el motivo de la rotación, en los dos trabajos con análisis multivalente, tanto el de Jia como el nuestro del 2009, donde los pacientes rotados por dolor tienen una DR menor, precisando en proporción, una dosis mayor del segundo opiáceo(109)(105) (106). Este dato se mantiene en los resultados obtenidos en esta serie. Es un resultado muy interesante, pues se corresponde con la experiencia clínica: (\*) si se cambia de opiáceo en un contexto de dolor, se precisarán dosis más altas del segundo opiáceo, pues es probable que sea preciso aumentar las dosis para controlarlo: (\*) mientras que si se cambia por efectos secundarios del segundo opiáceo, no será preciso incrementar, como en el caso anterior, las dosis del segundo opiáceo.

En el capítulo 16- tablas 85 a 89, se muestran el análisis bivariado de la relación entre la dosis de morfina de la que parte la rotación y el motivo de la rotación. Determinándose una relación significativa ente la dosis y haber rotado por: dolor, NTX, agregado por dolor (dolor + dolor y NTX) y agregado por NTX (NTX+ dolor y NTX); pero no haber tenido como motivo del cambio dolor y NTX.

La relación, entre el motivo del cambio y la dosis de morfina, se había establecido dos estudios anteriormente, siendo uno de ellos el ya comentado de nuestro grupo del 2009; así, cuando se compara a los pacientes rotados por dolor o efectos secundarios, los primeros precisan dosis más altas de opiáceos (hasta 3 veces mayor) (105) (109).

### **V.6.C. DR INICIAL.**

Es muy interesante comprobar que ocurre en el modelo cuando se introduce la DR inicial. Esta variable no fue introducida en nuestro trabajo inicial del 2009 ni en otros trabajos. Posiblemente porque se valora como parte del procedimiento. Es un valor que se ha ido perfilando a lo largo de sucesivos estudios, primero de equianalgésia y luego de Dose Ratio, considerándose aún en periodo de definición, según se van publicando nuevos resultados como los de esta serie. Su base es la dosis del primer opiáceo que equivale al segundo. Por tanto su principal determinante es la dosis del opiáceo previo. En nuestro caso, se puede ver que cuando se incluye

como variable en el estudio multivariante, se anula la significación de la dosis de morfina inicial.

#### **V.6.D. ÍNDICE DE KARNOFSKY (IK).**

EL IK es un índice funcional, que valora la capacidad de función del individuo para realizar sus actividades (laborales, habituales y autocuidados) con la presencia de síntomas y la necesidad de cuidados sanitarios. Va desde 10 que es el mejor estado posible hasta 0, cuando el paciente fallece. Es uno de los principales instrumentos utilizado en oncología para determinar su situación funcional, pronóstico y la indicación de las intervenciones clínicas. En esta serie no se han rotado pacientes con un  $IK < 40$ .

Hasta este trabajo, el IK no había sido identificado como un factor determinante de la DR ni con el cambio en sí, sino con el avance de la enfermedad, marcada por una caída funcional que aumenta la frecuencia de síntomas y la vulnerabilidad de los pacientes a los fármacos. Es de esperar que si aumentan los síntomas y el uso de opiáceos, aumente la necesidad de rotar y la frecuencia de la rotación(105) (3). En el análisis multivariante con DR se ha encontrado que está asociado a la DR final. De forma que los pacientes con mejor estado funcional ( $>IK$ ), precisan una DR mayor y por tanto una menor dosis de metadona (capítulo 16- tabla 64). No encontrándose relación entre el IK y la dosis de morfina previa (capítulo 16-tabla 92).

Lo más parecido a la relación del IK con la DR, que se ha encontrado, es la relación entre la DR con la desnutrición (medida con los niveles de albúmina) y una mayor carga tumoral (medida con los niveles de Proteína C Reactiva). Estos dos factores se han relacionado con una menor supervivencia y con precisar menores dosis de opiáceos en los cambios y por tanto una Dose Ratio mayor. En el mismo trabajo no se encontró relación entre la Dose Ratio y el Índice de Masa Corporal (IMC)(106). No se puede descartar que el efecto del IK sea a través de este mecanismo, puesto que según progresa la enfermedad, disminuye el IK, aumenta la desnutrición y aumenta la carga tumoral.

#### **V.6.E. ANALISIS DE LOS OTROS FACTORES PRESENTES EN LA ROTACIÓN.**

##### **V.6.E.1. EDAD**

Es una consideración clásica, corroborada en algunos trabajos, que a mayor edad de los pacientes se precisan dosis menores de opiáceos para el control del dolor por cáncer (212)(213). Pero esto no se ha comprobado en las rotaciones de opiáceo. Mercadante y Bruera en el 2012(103), publicaron una revisión sistemática sobre el efecto de la edad en los cambios a metadona, encontrando dos trabajos que en el análisis univariante mostraron relación, pero que no se mantuvo en el multivariante. Por esta razón se considera que no hay evidencia de que la edad influya en el cambio de opiáceo, pero con datos no concluyentes (104). Por esta razón pareció conveniente además de valorar la relación entre la DR y la edad, hacer una valoración de la distribución por edad de distintas variables y valorar los factores

que mostraron relación con la DR ajustados por edad y sexo (tabla 3), no encontrándose relación.

Tabla 6. Variables que se relacionado de forma significativa con la Dose Ratio el día 10.				
VARIABLE	Bivariante	Factores relacionados, ajustados por edad y sexo	Backward	
			Sin DR inicial	Con DR inicial
Edad	X	X	X	X
Sexo	X	X	X	X
Ca de próstata	SI	SI	X	X
IK	SI	SI	X	SI
NTX antes	SI	SI	X	X
Mioclónicas antes	SI	SI	X	X
Motivo de la RO (Dolor, NTX, Dolor y NTX)	SI	SI	SI	X
Motivo RO solo dolor.	SI	SI	X	X
Motivo RO solo NTX	SI	X	X	X
Motivo RO solo Dolor y NTX.	SI	SI	SI	X
Motivo RO agrupado dolor (RO solo dolor + Dolor y NTX)	SI	X	X	
Hidratar	SI	SI	X	X
Rápido incremento de opiáceos.	SI	SI	X	X
Dosis de Morfina inicial.	SI	SI	SI	X
Dosis inicial de morfina en 3 intervalos: ≤ 90; >90 y < 300; >300.	SI	SI	SI	X
DR inicial	SI	SI	-	SI

Tabla 7. Factores que se han relacionado con el cambio de opiáceo y con la Dose Ratio.

<p>✚ CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad – Sexo.</li> <li>• El tipo de cáncer.</li> <li>• El cáncer avanzado o metastásico.</li> <li>• Situación funcional.</li> <li>• Historia de abuso de drogas.</li> </ul>
<p>✚ COMORBILIDAD.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia Renal.</li> <li>• Insuficiencia Hepática.</li> </ul>
<p>❖ FACTORES RELACIONADOS CON LA TERAPEÚTICA OPIÁCEA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilización de un opiáceo específico</li> <li>• La modificación de la dosis opiácea.</li> <li>• Duración previa del tratamiento opiáceo.</li> <li>• Rápido incremento – rápida escalada de dosis del opiáceo previo.</li> <li>• Dosis previa del tratamiento opiáceo.</li> <li>• Motivo del cambio.</li> <li>• Dirección de la rotación</li> </ul>
<p>✚ FACTORES NO RELACIONADOS CON LA TERAPEÚTICA OPIÁCEA</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos analgésicos y coanalgésicos no opiáceos.</li> <li>• Fármacos no analgésicos presentes en la rotación que interaccionan con los opiáceos.</li> <li>• Otras medidas terapéuticas como la hidratación.</li> </ul>

Tabla 8. Factores de tratamiento opiáceo previo que se han relacionado con la Dose Ratio.

<p>Dosis del opiáceo previo.</p> <p>Hay una relación significativa, e inversamente proporcional, entre la dosis del opiáceo previo y la DR (109)(106)(115)(116)(117) (118) (119)(120) (121).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ A mayor dosis del opiáceo previo se precisa menos dosis del segundo, la DR entre ambos es mayor.</li> <li>✓ A menor dosis previo se precisa mayor dosis del segundo, la DR es menor.</li> </ul>
<p>Motivo de la rotación.</p> <p>Hay una relación significativa entre el motivo de la rotación y la DR. De forma que los pacientes rotados por dolor precisan una DR menor, es decir, mayores dosis del segundo opiáceo (106) (109).</p>
<p>La dirección de la rotación.</p> <p>La evidencia es insuficiente para afirmar o rechazar la relación (122).</p>



## V.7. SEGUIMIENTO POSTERIOR A LA ROTACIÓN.

En el capítulo IV.6 se recogen los resultados del seguimiento tras el cambio de opiáceo. Lo más relevante son los efectos secundarios de la metadona a largo plazo.

Como puede verse en el capítulo de Resultados, tabla 137, no se detectaron casos de toxicidad a largo plazo, que fueran relevantes, manteniéndose la metadona hasta el éxitus en la mayoría de los casos.

La supervivencia tras la rotación fue de un mes de media, con un rango de entre 7 y 292 días. En la tabla 1 bajo estas líneas se puede ver la supervivencia tras la rotación en otros estudios. Lo primero que hay que decir es que el nivel de evidencia de estos datos es limitado, pues de más de 50 artículos de cambio de opiáceo, solo unos pocos recogen la supervivencia. Aún así, el grupo de pacientes de esta tesis tiene una supervivencia sensiblemente inferior a la que muestran los estudios, pero es un resultado difícil de interpretar dado los pocos estudios al respecto. Lo que sí se puede señalar es que la muestra está formada por pacientes en condiciones reales de cambio, muy debilitados y especialmente vulnerables.

Tabla 9. Supervivencia tras la Rotación de Opiáceo (RO)	
Reddy 2014 (162)	Seguimiento tras RO SI vs NO: diferencia significativa de 4.3 m en supervivencia. SI Seguimiento tras RO: mediana 5.7 m NO Seguimiento mediana 1.4 m. >S sí hubo seguimiento. Éxito o Fracaso tras RO: diferencia de 3 m en supervivencia. Éxito en RO: 3 m. Fracaso en RO 3.1 m Es independiente de éxito-fracaso de la RO
Clemens 2007(172)	➤ Con Hi 65.3±106.1 (6-532) d. ➤ Con Mo 60 ±113.8 (5-427) d.
Oldenmenger 2012 (132)	Mediana 78d (rango 3-1094)
Morita 2005 (164)	La mediana fue de 58 días (IC 95%, rango 30-86 d)
Moryl 2005(135)	A las 2 s habían fallecido 10 de los 20 pacientes estudiados.
Mercadante 1999(169)	48 ± 6 d.
RO= Rotación de opiáceo S= Supervivencia s= semanas; m= meses; d = días	



## **V.8. FUNDAMENTOS QUE EXPLICAN LOS RESULTADOS DEL CAMBIO.**

El efecto beneficioso del cambio de opiáceo, cuando el que está siendo utilizado es insuficiente para el control del dolor o presenta efectos secundarios, se basa en la experiencia clínica, siendo la razón última que lo explique desconocida (98). Las explicaciones que lo sustentan han sido expuestas en el capítulo y en el 6

Es un proceso con múltiples influencias, difíciles de separar por completo unas de otras El efecto del cambio de opiáceo se considera farmacológico y dentro de este, principalmente farmacodinámico.

El paradigma para explicar el cambio de opiáceo ha ido cambiando a lo largo de la historia según ha ido evolucionando el conocimiento científico. Desde una primera fase que hacia hincapié en aspectos puramente farmacocinéticos, como es la producción y en ocasiones acúmulo de metabolitos activos; como ocurre con la morfina de sus metabolitos 3 y 6 glucorónido de morfina. Una segunda fase en que se relacionaba con aspectos farmacodinámicos, según aumentaba el conocimiento de los receptores opiáceos (cadena complejo receptor opiáceo- proteína G y la modulación del mismo). La tercera es la farmacogenética, que pone de manifiesto la influencia de las variaciones genéticas en las respuestas a los opiáceos, como por ejemplo las variaciones en el gen MDR-1 o gen de multiresistencia a fármacos, que condiciona cambios en la glicoproteína P de membrana, implicada en los niveles intracelulares de los fármaco. Y la actual o multigenética, que postula que los procesos farmacológicos no solo están relacionados con una expresión genética específica, sino con la interrelación de muchos genes, por lo que deben de ser estudiados en conjunto.

Ésta base farmacológica explica los dos fenómenos sobre los que se sustenta el cambio de opiáceo, la tolerancia a los opiáceos y la tolerancia cruzada incompleta entre los opiáceos.

La tolerancia es un fenómeno que se desarrolla con relativa rapidez a muchos efectos de los opiáceos. Como se ha comentado, la naturaleza de este fenómeno no es farmacocinética sino que tiene una base farmacodinámica, que parece depender del tipo de receptor opiáceo activado y sobre todo con los fenómenos de autorregulación, como el de desensibilización, desacoplamiento del receptor, internalización, etc (21) (47). La tolerancia se produce en relación al dolor y a los efectos secundarios. La tolerancia al efecto analgésico del fármaco es la base que explica que algunos dolores vayan perdiendo respuesta. La tolerancia a los efectos secundarios puede desarrollarse sólo hacia algunos efectos de un fármaco y no hacia todos. La velocidad a la que se desarrolla no es homogénea, sino que varía según el efecto considerado. Es más rápida para la depresión respiratoria y menor para la miosis y acción gastrointestinal. Esto explica por qué los efectos secundarios severos a los opiáceo se producen al inicio de su utilización, o como se ha visto en nuestros resultados cuando en las primeras semanas de tratamiento se incrementa la dosis, no apareciendo tras una exposición continuada.

La tolerancia cruzada incompleta entre los opiáceos. Consiste en que, aunque cada opiáceo agonista  $\mu$  actúa de forma distinta sobre el receptor y tiene distinto efecto sobre la cadena “receptor-proteína G-efector-regulación y respuesta”, produciendo un efecto distinto tanto analgésico como de efectos secundarios; con el empleo de un opiáceo se produce, además de la tolerancia al mismo, también de forma incompleta a otros opiáceos.

La combinación de tolerancia a un opiáceo y de tolerancia cruzada incompleta entre dos fármacos opiáceos es la base de la maniobra terapéutica “**rotación o cambio de opiáceo**”; de cómo, el cambio de un opiáceo por otro, puede vencer el fenómeno de tolerancia al dolor, usando otro agonista  $\mu$  por sus diferencias post receptor  $\mu$ . Lo mismo ocurre con los efectos secundarios del opiáceo, que disminuyen o desaparecen con el cambio.

También explica que al sustituir un opiáceo por otro, sea necesario hacerlo con una dosis equivalente del primero. No se comienza titulando desde cero, sino con lo que se denomina **dosis equivalente entre opiáceos**, “**tasa de dosis equivalente**” o “**dose ratio**” en la literatura inglesa (47). Por tanto, la rotación de opiáceo y la dosis equivalente entre opiáceos viene determinada en esencia por aspectos farmacológicos: farmacodinámicos principalmente, farmacocinéticos en menor medida y en último término genéticos que modifican los dos anteriores.

## **VI. CONCLUSIONES**



## **VI.1. CONCLUSIONES.**

1. Con la utilización de opiáceos se consigue el alivio del dolor en casi todos los pacientes, precisando solo un pequeño tanto por ciento maniobras invasivas.
2. Por esta razón los estudios sobre rotación de opiáceo son necesarios y muy relevantes en la actualidad. Este trabajo ha estudiado el cambio de morfina por metadona, por ineficacia de la primera en el control del dolor o por presentar efectos secundarios neurotóxicos, con una modalidad de Cambio Rápido de uno por otro y con una DR de 5:1 y 10:1.
3. Los tres puntos clave a la hora de cambiar de opiáceo son: qué opiáceo elegir, la forma de realizar el cambio (cruzando opiáceos o con cambio directo) y la Dose Ratio o factor de conversión a utilizar para el cambio.
4. Con el cambio a metadona, en este grupo de pacientes, el dolor fue controlado en el 90% de ellos. La eficacia en el control del dolor y de la neurotoxicidad, es del 74%, siendo del 89% solo para el dolor y del 77% solo para la neurotoxicidad.
5. La frecuencia de toxicidad severa con la metadona fue del 9%, con dos picos en cuanto al momento de la presentación, el día 2 y el 9, en este último tras un incremento de dosis, sin detectarse nuevas situaciones de toxicidad a largo plazo. Lo cual justifica periodos de titulación y seguimiento de la dosis en los cambios a metadona de por lo menos 10 días.
6. La DR el día 10 del estudio tuvo una mediana de 5, con un rango de entre 2,22 y 16. No presentó diferencias respecto a la DR con la que se estabilizó la rotación. Cuando se determinó en función de las dosis previas de morfina o por el motivo del cambio, presentó también un rango muy amplio. Al estudiar los factores relacionados con ella, en el estudio multivariado se comprobó que influye de forma muy relevante la DR previa y la elegida para el cambio.
7. Cuando no se toma en cuenta la DR elegida para el cambio los resultados muestran relación con la dosis previa de morfina y el motivo del cambio.
8. Cuando se toma en consideración la DR inicial, el resultado cambia por completo, pues salvo el Índice de Karnofsky, todos los demás factores son desplazados y sólo ella, la DR inicial, muestra significación. Este modelo llega a explicar el 48% de la variación en la DR final.
9. La DR inicial se determina clínicamente en función de la dosis de morfina previa y también se ha encontrado que hay relación entre dicha dosis de

morfina y el motivo de la rotación. Por esto parece que el determinante del cambio es la dosis de morfina previa al cambio.

10. El papel del índice de Karnofsky puede interpretarse como que la DR será inferior cuando el paciente esté más deteriorado, más desnutrido o con una carga tumoral que produzca una situación de inflamación sistémica.
  
11. El protocolo ha mostrado ser muy efectivo en el control del dolor y de la neurotoxicidad, pero con cierta frecuencia de efectos secundarios graves. Por esta razón recomendamos realizar el cambio dividiendo la dosis de morfina en más tramos y elegir una DR en función ellos.

## **VII. DOCUMENTOS.**



## **VII.1. PROTOCOLO DE ROTACIÓN DE OPIÁCEOS DE LA UNIDAD DE CUIDADOS PALIATIVOS DE TENERIFE.**

### **FUNDAMENTOS**

La rotación de opiáceos consiste en el cambio de un opiáceo mayor a otro, según sus dosis equivalentes. En el presente protocolo nos ocuparemos de la rotación directa (“ultracorta” o Stop and Go”) con la administración de la metadona a una dosis fija, es decir la interrupción total del opiáceo previo y su sustitución por metadona. En concreto el paso de morfina a metadona y fentanilo transdérmico (FTD) a metadona.

### **GENERALIDADES**

La rotación de opiáceos tiene unas indicaciones específicas en relación al opiáceo que recibe previamente el paciente y al que se desea rotar.

La rotación de opiáceos se realizará con relación a las dosis equivalentes conocidas entre los opiáceos mayores.

Todas las rotaciones que impliquen el uso de la metadona se realizarán con el paciente ingresado.

Todos los pacientes sometidos a rotación de opiáceos serán incluidos en programa de asistencia en exclusiva por la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) o en coordinación con Atención Primaria; en ningún caso solo por Atención Primaria. La frecuencia de las consultas en la Unidad de Cuidados Paliativos será a criterio del profesional de la UCP responsable del seguimiento.

Debe cumplimentarse la hoja de registro específico de seguimiento al ser incluido el paciente en el programa de rotación de opiáceos.

### **OBJETIVOS DE LA ROTACION DE OPIACEOS**

Las indicaciones principales de la rotación de opiáceo son:

- Mejorar la eficacia en el control del dolor.
- Disminuir los efectos secundarios de los opiáceos.
- Ambos

<b>INDICACIONES ESPECÍFICAS PARA ROTACION DE OPIACEOS A METADONA</b>
--

Las indicaciones para la rotación son:

A.- Paciente con tratamiento con morfina o FTD.

B.- Expectativas vitales superiores a 1 mes

C.- Que presenta efectos secundarios con posible relación con el uso del opiáceo, tras descartarse otras causas. Entre estos se considera:

1.- Delirium.

2.- Mioclonias.

3.- Alucinaciones persistentes.

4.- Paciente con estreñimiento pertinaz pese a terapia laxante.

D.- Situación de dolor severo no controlado.

1.- Con fentanilo transdérmico (FTD). Este fue definido como aquel dolor severo no controlado pese a: (\*) uso de una dosis de FTD igual o superior a 300 µg/h, (\*) a un incremento rápido de la dosis (tres escaladas de dosis en 10 días) hasta alcanzar una dosis igual o superior a 125 µg/h

2.- Con morfina. Este fue definido como aquel dolor severo no controlado pese a un incremento rápido de la dosis de morfina superior al 300% en los últimos 15 días.

E.- Presencia de una situación de dosis límite. Entendiendo por esta la presencia de dolor no controlado de cualquier intensidad y que no se puede seguir incrementando la dosis del opiáceo, generalmente por efectos secundarios.

D.- Paciente con insuficiencia renal en tratamiento con morfina. Valorada como tal por la presencia de unas cifras de creatinina superior a 1,5 mg/dl

## PRECAUCIONES CUANDO SE INICIA EL USO DE METADONA

### A.- VIGILANCIA DE POSIBLES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.

Se debe de tener especial precaución cuando se utilizan fármacos que pueden interaccionar con la metadona

Deben de reevaluarse los tratamientos que comprendan la utilización de fármacos que inhiban la actividad del citocromo p450, y que puedan interferir, por tanto, con la metabolización de la metadona. Entre ellos:

- Los anticonvulsivos, como la carbamacepina, valproato sódico, y difenilhidantoína. Pudiéndose sustituir por gabapentina, que no interacciona. En caso de no poderse sustituir por estar siendo usado para convulsiones, considerar que puede producirse un incremento de la metabolización de la metadona disminuyendo su efecto, lo cual debe tenerse especialmente en cuenta si se decide retirar el fármaco inductor del metabolismo hepático de la metadona, para evitar intoxicaciones secundarias.
- Los fármacos que actúan sobre la secreción gástrica e interaccionan, como los antihistamínicos H2 cimetidina y ranitidina, o los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol; deben de ser sustituidos por famotidina, nizatidina o lanzoprazol, los cuales no interaccionan.

### B.- VIGILAR LAS SITUACIONES DE INSUFICIENCIA RENAL

La morfina tiene como principal vía de eliminación la hepática, y en menor proporción renal (16 %), complicándose la situación por la presencia de metabolitos activos tras la metabolización hepática que se eliminan por vía renal. Por esta razón se debe de evaluar rotar a metadona en los casos de insuficiencia renal.

El fentanilo se elimina por vía hepática, sin eliminación renal.

La metadona tiene como principal vía de eliminación la hepática, y en menor proporción renal (21 %), careciendo de metabolitos activos. Por esto se debe de tener especial precaución en la insuficiencia renales severa con la dosificación de metadona.

<b>PAUTA PARA LA SUSTITUCIÓN DE MORFINA - METADONA</b>
--

**A.- Cálculo dosis inicial de metadona:**

A.1. Se realizará sobre la dosis de morfina de liberación retardada utilizada por el paciente. No se considerará para el cálculo las dosis extras consumidas.

A.2. Para el cálculo de la conversión de morfina a metadona se considera:

A.2.1. Una relación de dosis es 5:1.

5 mg Morfina oral ..... 1 mg Metadona

A.2.2. Una relación de dosis 10: 1, en los siguientes casos

10 mg de Morfina oral .....1 mg de Metadona

- Sí la dosis total de morfina oral es superior a 600 mg/d.
- En presencia de insuficiencia renal, definida por creatinina mayor o igual a 1.5 mg/dl.
- Si existen dudas sobre la dosis precisada en la última semana, en pacientes donde se han realizado subidas para el control del dolor con dudas sobre la evaluación del mismo por estar presentes situaciones de delirium o psicopatología severa.

**B.- Intervalo de separación entre la suspensión de morfina y administración de metadona.**

- De morfina oral retardada a metadona oral: 6 - 8 horas.
- De morfina parenteral a metadona: 4 horas

<b>PAUTA PARA LA SUSTITUCIÓN FTD - METADONA</b>
---

**A.- Cálculo dosis inicial de metadona:**

A.1. Se realizará sobre la dosis de FTD utilizada por el paciente. No se considerará para el cálculo las dosis extras consumidas.

A.2. Se calcula de la dosis diaria de morfina equivalente a la dosis de FTD que recibía el paciente. Para este cálculo se aplica una relación de conversión fentanilo / morfina de 1:100.

A.3. A partir de esa dosis de morfina se calcula la conversión de morfina a metadona, considerando:

A.3.1. Una relación de dosis es 5:1.

5 mg Morfina oral ..... 1 mg Metadona

A.3.2. Una relación de dosis 10: 1, en los siguientes casos

10 mg de Morfina oral .....1 mg de Metadona

- Sí la dosis total de FTD es igual o superior a 400 µg/h.
- Sí hubo un incremento agresivo, de un 300%, de la dosis de FTD en los últimos 10 días.
- Si existen dudas sobre la dosis precisada en la última semana, en pacientes donde se han realizado subidas para el control del dolor con dudas sobre la evaluación del mismo por estar presentes situaciones de delirium o psicopatología severa.

**B.- Intervalo de separación entre la suspensión de FTD y administración de metadona.**

Se procede a retirar el parche de fentanilo transdérmico, y el tratamiento pautado con metadona se inicia tras un periodo de lavado del FTD.:

- de 8 a 12 h si la dosis de FTD era igual o menor a 100 mg/h
- de 12 –16 h si la dosis de FTD estaba entre 100 – 200 mg/h
- de 16 –18 h si la dosis de FTD estaba entre 200 – 300 mg/h
- de 18 – 24 h si la dosis de FTD era mayor de 300 mg/h

PAUTA PARA EL TRATAMIENTO CON METADONA
--

**A.- Administración de la metadona.**

Podrá ser administrada:

A.1.- Vía oral (VO), subcutánea (CS), o endovenosa (EV). En el paso de una de metadona de una vía a otra se utilizará la siguiente equivalencia:

- De metadona oral a subcutánea de 2 :1
- De metadona oral a endovenosa de 3:1

A.2.- Por vía oral, la dosis / día calculada de metadona se dividirán para ser administradas cada 8 horas, cada 8 horas (régimen estricto 9 h - 17 h - 23 h).

A.3.- Por vía subcutánea o endovenosa puede ser administrada en perfusión continua o en bolos. En este último caso la dosis / día calculada de metadona se dividirán para ser administradas cada 8 horas s.c.; o e.v. (Régimen estricto 9 h - 17 h - 23 h).

**B.- Modificaciones en la dosificación de la metadona.**

B.1.- La dosis diaria se modificará (incremento o disminución) cada 48-72 h, un 30-50%, según la intensidad del dolor.

B.2.- La dosis diaria se disminuirá en un 50% en los casos en que se detecten efectos secundarios leves atribuibles a la metadona, y se suspenderá si son graves.

**C.- Dosis de rescate.**

- Se utilizará metadona como rescate de forma exclusiva desde el inicio de la rotación
- Se utilizará como dosis de rescate el 10% de la dosis / día de metadona, cada 90 minutos si precisa.

**A.- Rotación ambulatoria vs en ingreso hospitalario.**

Deben ser realizadas con el paciente ingresado en la Unidad de Cuidados Paliativos.

**B.- Duración de la monitorización.**

El paciente permanecerá ingresado al menos 6 días, pudiendo prolongarse si se prolonga la rotación, hasta que se considere finalizada.

**C.- Pruebas complementarias.**

Todo paciente sometido a rotación de opiáceos que conlleve la introducción de metadona debe disponer previo al inicio de la sustitución de:

(\*) hemograma. (\*) bioquímica que incluya: urea, creatinina, sodio, potasio, GOT, GPT, GGT, calcio y proteínas totales. (\*) gasometría basal de control.

**D.-Frecuencia de la monitorización durante el ingreso.**

D.1.- Del dolor, y de la disnea en los casos en que se recomiende (presencia previa de este síntoma).

D.1.1. Por enfermería. La monitorización será por turno, referidas al periodo de 8 horas.

D.1.2. Por medicina. Diariamente dejando constancia por escrito de la valoración referida a las 24 horas anteriores.

D.2.- En la detección precoz de somnolencia / sedación / depresión respiratoria.

D.2.1. Por enfermería. Cada 2 horas.

D.2.2 Por medicina. Diariamente dejando constancia por escrito de la valoración referida a las 24 horas anteriores.

D.3.- Mioclonías

D.3.1. Por enfermería.

a) En los pacientes sin antecedentes de mioclonías: No se monitoriza de forma específica.

b) En pacientes que se rotan por mioclonías o que hay dudas sobre su presencia: La monitorización será por turno, referidas al periodo de 8 horas

D.3.2 Por medicina. Diariamente dejando constancia por escrito de la valoración referida a las 24 horas anteriores.

D.4.- Alucinaciones.

D.4.1. Por enfermería.

a) En los pacientes sin antecedentes: No se monitoriza de forma específica.

b) En pacientes que se rotan por alucinaciones o que hay dudas sobre su presencia: La monitorización será por turno, referidas al periodo de 8 horas

D.4.2 Por medicina. Diariamente dejando constancia por escrito de la valoración referida a las 24 horas anteriores.

D.5.- Delirium. Se utilizan en su monitorización los test: Mini- Examen Cognoscitivo (MEC), Confusion Assessment Method (CAM) y el Continuance Performance Ttest o test de las A.

D.5.1. Por enfermería.

a) Ante su sospecha realizar MEC y test de las A.

D.5.2 Por medicina.

a) En los pacientes sin antecedentes:. Realizar test MEC y test de las A antes de comenzar la rotación. CAM diario.

b) En pacientes que se rotan por delirium o que hay dudas sobre su presencia: CAM diariamente. MEC y test de las A cada 48 horas.

D.6.- Nauseas, vómitos y estreñimiento.

Por medicina. Diariamente dejando constancia por escrito de la valoración referida a las 24 horas anteriores. Realización de diagnóstico diferencial para valorar si es atribuible a la propia rotación.

#### **E.- Seguimiento al alta.**

Tras el alta todos los pacientes con metadona son citados a los 10 días de la rotación y una segunda cita a los 15 días del alta, y posteriormente un seguimiento mensual; sí lo precisara su situación clínica, se procedería a un seguimiento más precoz y estrecho. En todas estas citas se investiga de forma específica la presencia de efectos secundario, situaciones de no efecto, incumplimiento o dificultades de prescripción o de administración. Buscando posibles efectos secundarios o problemas de uso que se han descrito en algunos casos.

ROTACION METADONA -- ACTITUD TERAPÉUTICA ANTE COMPLICACIONES
---

**A. En presencia de somnolencia**

A.1.- Sedación nivel 3 o superior.

Determinación de gasometría para valorar presencia de afectación respiratoria.

A.2.- Somnolencia nivel 4 o superior sin depresión respiratoria

Descenso en un 50% de la dosis de metadona.

B.- Ante la aparición de un cuadro de delirium

Descenso en un 50% de la dosis del opiáceo que se introduce nuevo. Utilizar haloperidol e hidratación según protocolo de delirium.

**C- Ante la aparición de depresión respiratoria**

1.- Diagnóstico clínico y gasométrico

2.- Instauración de oxigenoterapia: 2 l pm en gafas nasales

3.- Naloxona 0,1 mg i.v. o s.c, si evidencia clara de depresión respiratoria

Repetir la dosis a los 15-20 min si persiste situación de depresión respiratoria.

4.- Tras el momento agudo:

4.1. Paciente en tratamiento con metadona, presencia de depresión respiratoria que ha precisado más de 3 dosis de naloxona para su reversión, o ha presentado episodios recurrentes: suspender el tratamiento de metadona 24 h, e iniciar perfusión iv de naloxona a dosis de 0,05 mg / h durante 24 h. Reevaluar la situación a los 60 min e incrementar a razón de 0,05 mg/h la perfusión de naloxona según necesidades

4.2. Paciente en tratamiento con metadona con buena respuesta a 1-2 dosis de naloxona. Suspender tratamiento de metadona 16 h. Reiniciar a las 16 horas con una dosis equivalente al 50% de la previa.

## VII.2. INSTRUMENTOS Y ESCALAS UTILIZADAS EN EL ESTUDIO.

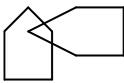
### VII.2.A. ESAS-VALORACIÓN CONJUNTA DE MÚLTIPLES SÍNTOMAS.

<b>Cuestionario de evaluación de síntomas de edmonton, versión revisada</b>												
<b>ESAS-r (es)</b>												
<i>Por favor, marque el número que describa mejor como se siente AHORA:</i>												
Nada de dolor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor dolor que se pueda imaginar
Nada agotado (cansancio, debilidad)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo más agotado que se pueda imaginar
Nada somnoliento (adormilado)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo más somnoliento que se pueda imaginar
Sin náuseas	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Las peores náuseas que se pueda imaginar
Ninguna pérdida de apetito	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor apetito que se pueda imaginar
Ninguna dificultad para respirar	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La mayor dificultad para respirar que se pueda imaginar
Nada desanimado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo más desanimado que se pueda imaginar
Nada nervioso (intranquilidad, ansiedad)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo más nervioso que se pueda imaginar
Duermo perfectamente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La mayor dificultad para dormir que se pueda imaginar
Sentirse perfectamente (sensación de bienestar)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Sentirse lo peor que se pueda imaginar
Nada _____ Otro problema (por ej; sequedad de boca)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Lo peor posible





## VII.2.D. MINI MENTAL TEST de Lobo.

MINIEXAMEN COGNOSCITIVO O MEC DE LOBO		FECHA
1.- ORIENTACIÓN: 1 punto cada uno		
¿Qué día de la semana es hoy? ¿Qué día (número) es hoy? ¿En qué mes estamos? ¿En qué estación del año estamos? ¿En qué año estamos?	¿En qué lugar estamos en este momento? ¿En qué planta? ¿En qué pueblo o ciudad estamos? ¿En qué provincia estamos? ¿En qué país estamos?	
2.-FIJACIÓN: 1 punto por cada palabra. Repita estas tres palabras: " peseta, caballo, manzana".		
3.- CONCENTRACIÓN Y CÁLCULO. - Si tiene 30 pesetas y me da 3, cuántas le quedan (hasta 5 respuestas). 5 puntos - Repita 5 - 9 - 2 (repetir hasta que se los aprenda), ahora al revés (acierto en nº y orden) 3* puntos		
3.-MEMORIA - ¿Recuerda los tres objetos de antes? 3 puntos		
4.- LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN: - mostrar un bolígrafo ¿qué es esto? 1 - mostrar un reloj ¿qué es esto? 1 - Repita esta frase" en un trigal había 5 perros? 1 - Una manzana y una pera son frutas ¿verdad? - ¿qué son un gato y un perro? 1* - ¿y el rojo y el verde? 1*  - Haga lo que le diga: "coja este papel con la mano derecha , dóblelo por la mitad y póngalo encima de la mesa" 3 - Haga lo que aquí le escribo: "cierre los ojos" 1 - Escriba una frase. 1 - Copiar el dibujo. 1		
		RESULTADO MEC-35 MEC-30
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Puntuación total : Es la puntuación en bruto obtenida por el paciente máximo 30 o 35 según el test). Al lado se pondrá el número de puntos sobre el que se valora, es decir el máximo posible, excluyendo las que se han eliminado por analfabetismo o imposibilidad física de cumplir un ítem. Por ejemplo MEC-35: 20 sobre 31 ( ciego); MEC-30 20 sobre 26 (ciego)</li> <li>▪ Puntuación total corregida: Es la obtenida por regla de tres tras corregir la puntuación total, por ejemplo, 20 sobre 26 se corrige a <math>30 \times 20 / 26 = 23.1</math> , que se redondea a 23 ( 23.5 se redondea a 24).</li> <li>▪ * Se suprimen en la versión de 30 ítems</li> <li>▪ Sugiere deterioro cognitivo: MEC 35: (Valores normales 30-35 puntos.) &gt; = 65 años: Deterioro &lt; 24 y (24-29 borderline) &lt; 65 años: Deterioro: &lt; 28 MEC 30. &gt; = 65 &lt; 24</li> </ul>		

## VII.2.E. SPSMQ de PFEIFFER.

SPMSQ DE PFEIFFER	FECHA
- ¿Qué día es hoy (mes/ día/ año)? 1	
- ¿Qué día de la semana es hoy? 1	
- ¿Dónde estamos ahora? 1	
- ¿Cuál es su N° TF o su dirección si no tiene TF ? 1	
- ¿Cuántos años tiene? 1	
- ¿En que día mes y año nació? 1	
- ¿Cómo se llama el rey de España? 1	
- ¿Quién mandaba antes del rey actual? 1	
- ¿Cómo se llama o llamaba su madre? 1	
- ¿Si a 20 le restamos 3 quedan? 1	
- ¿y si le restamos 3? 1	
<p>Se permite un error más si no ha recibido educación primaria.            Se permite un error menos si ha recibido estudios superiores</p> <p>Normal: 0 - 2 errores.            Deterioro cognitivo leve: 3 - 4 errores.            Deterioro cognitivo moderado (patológico): 5-7 error            Deterioro cognitivo importante: 8- 10 errores.</p>	

## VII.2.F. TEST DEL INFORMADOR (TIN), versión breve o corta.

TEST DEL INFORMADOR (TIN)(Versión breve o corta)	FECHA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuerde, por favor, como era su familiar hace 5 o 10 años y compare con cómo es él en este momento.</li> <li>• Conteste sí ha habido algún cambio a lo largo de este tiempo en la capacidad de su familiar para cada uno de los aspectos que le preguntamos.</li> <li>• Puntué según los siguientes criterios. 1= ha mejorado mucho. 2= ha mejorado un poco. 3= casi sin cambios. 4= ha empeorado un poco. 5= ha empeorado mucho.</li> </ul>	
PREGUNTA	PUNTOS
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Para recordar los nombres de personas más íntimas (parientes, amigos).</li> <li>2. Recordar cosas que han sucedido recientemente, durante los 2 o 3 últimos meses (noticias, cosas suyas o de sus familiares).</li> <li>3. Recordar de qué se habló en una conversación de unos días antes.</li> <li>4. Olvidar qué ha dicho unos minutos antes, pararse en mitad de una frase y no saber que iba a decir, repetir lo que ha dicho un rato antes.</li> <li>5. Recordar la fecha en que vive.</li> <li>6. Conocer el lugar exacto de los armarios de su casa y dónde se guardan las cosas.</li> <li>7. Saber dónde va una cosa que se ha encontrado descolocada.</li> <li>8. Aprender a utilizar un aparato nuevo (lavadora, tocadiscos, radio, etc.)</li> <li>9. Recordar las cosas que han sucedido recientemente.</li> <li>10. Aprender cosas nuevas (en general).</li> <li>11. Comprender el significado de palabras poco usuales (del periódico, TV, conversación)</li> <li>12. Entender artículos de los periódicos o revistas en las que está interesado.</li> <li>13. Seguir una historia en un libro, la prensa, el cine, la radio o la TV.</li> <li>14. Tomar decisiones tanto en cuestiones cotidianas (qué ropa ponerse, qué comida preparar) como en asuntos de más trascendencia (dónde ir de vacaciones o invertir el dinero).</li> <li>15. Control de los asuntos financieros (cobrar la pensión, pagar los impuestos, trato con el banco).</li> <li>16. Control de otros problemas de cálculo cotidianos (tiempo entre visitas de familiares, distancias entre lugares y cuánta comida comprar y preparar especialmente si hay invitados)</li> <li>17. ¿Cree que su inteligencia (en general) ha cambiado durante los últimos 10 años?</li> </ol>	
<p>TOTAL:  TEST DEL INFORMADOR (TIN)  Puntuación total: 85 puntos. A partir de 57 puntos (&gt;57), indica probable deterioro cognitivo.</p>	

## VII.2.G. VALORACIÓN DE LA ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN.

<b>Continuance Performance Test o Test De Las A (Rosvold Y Cols., 1956)</b>
Se le pide al paciente que golpee la mesa cada vez que oiga una A de entre una serie de letras dichas al azar, tales como K, D, A, M, T, X, T, A, F, O, K, L, E, X, D. El número de errores (por omisión o comisión) muestra su capacidad para mantener la atención.
Si golpea después de cada letra, muestra perseveración. La norma iguala el 90% de las respuestas correctas durante una exposición de 10 minutos; el 80% si se requiere una respuesta compleja, es decir golpear en A sólo si una X sigue a la A.

<b>Días de la Semana Inversos</b>
Se le pide al paciente que diga los días de la semana hacia atrás, empezando por el domingo.

<b>Meses Inversos</b>
Se le pide al paciente que diga los meses del año hacia atrás, empezando por diciembre.

<b>DIGIT SPAN TEST o TEST DE LOS DÍGITOS (Weintraub y Mesulam, 1985).</b>
Examina la atención haciendo repetir al paciente hasta siete dígitos, hacia delante y hacia atrás, que se le presentan en intervalos de un segundo. El nivel más bajo de realización normal es de cinco dígitos hacia delante y cuatro hacia atrás. El fracaso en cumplir este estándar se llama falta de atención o distraibilidad

## VII.2.H. CONFUSED ASSESSMENT METHOD (C.A.M.)

CONFUSED ASSESSMENT METHOD (C.A.M.)
<p><b>1. Comienzo agudo y curso fluctuante.</b> ¿Existe evidencia de cambio agudo en el estatus mental del paciente? ¿Fluctuaba el comportamiento anormal a lo largo del día?</p> <p><b>2. Trastorno de atención.</b> ¿Tenía dificultad para mantener la atención?</p> <p><b>3. Pensamiento desorganizado.</b> ¿Tenía pensamiento desorganizado o incoherente?</p> <p><b>4. Alteración del nivel de conciencia - vigilia.</b> ¿Globalmente cómo clasificaría el nivel de conciencia alerta, hiperalerta, obnubilado, estuporoso o comatoso? Positiva cualquier respuesta que no sea alerta.</p>
<p>Se considera positivo cuando la valoración de los items 1 y 2 es positiva más otro del 3 o 4. Un ítem se considera positivo cuando es positiva una de las preguntas que lo valora.</p>

### VII.2.1. ESCALA DE SEDACIÓN.

Tabla . Escala del nivel de sedación de Ramsay.	
Descripción de características	GRADO
Normal, no sedación.	0
Despierto, tranquilo, y cooperante.	1
Sueño ligero con apertura espontánea, o a ruidos ambientales, de los ojos.	2
Dormido, abre los ojos a estímulos verbales y cuando se le llama.	3
Dormido, apertura de ojos sólo cuando se le toca más o menos intenso.	4
Dormido, apertura de ojos sólo cuando se le mueve más o menos intenso	5
Dormido, sin ninguna respuesta a estímulos, hipotonía generalizada	6

## VII.2.J. ESCALA DE KARNOSKY.

ESCALA DE KARNOSKY	puntos
Actividad normal. Asintomático. Sin evidencia de enfermedad.	100
Actividad normal. Sintomatología menor.	90
Actividad normal con esfuerzo. Algún signo o síntoma de enfermedad.	80
Incapaz de realizar una actividad normal. Incapaz de llevar a cabo un trabajo activo Cuida de sí mismo.	70
Requiere asistencia ocasional. Capaz de atender la mayoría de sus necesidades personales.	60
Requiere ayuda considerable y cuidado médico frecuente.	50
Incapacitado. Requiere cuidados especiales y asistencia médica.	40
Severamente incapacitado. Hospitalización indicada. Muerte no inminente.	30
Muy enfermo. Hospitalización necesaria. Requiere tratamiento de soporte activo	20
Moribundo. Proceso fatal progresando rápidamente.	10
Fallecido	0

## VII.2.K. ÍNDICE DE KATZ.

Índice de Katz	
<p>A. Independiente en todas las funciones.</p> <p>B. Independiente en todas las funciones anteriores menos en una de ellas.</p> <p>C. Independiente en todas menos en el baño y otra cualquiera.</p> <p>D. Independiente en todas menos en el baño, vestido y otra cualquiera.</p> <p>E. Independiente en todas menos en el baño, vestido, uso del váter y otra cualquiera.</p> <p>F. Independiente en todas menos en el baño, vestido, uso del váter, movilidad y otra cualquiera.</p> <p>G. Dependiente en todas las funciones.</p> <p>H. Dependiente en al menos dos funciones pero no clasificable como C,D,E,o F.</p>	
INDEPENDIENTE <input type="checkbox"/>	DEPENDIENTE <input type="checkbox"/>

### **VII.3. ANEXO AL CAPITULO 7- RESUMEN DE LOS PRINCIPALES TRABAJOS SOBRE ROTACIÓN DE OPIÁCEO**

Este anexo es un complemento del capítulo I.7. Dicho capítulo es una revisión de la evidencia disponible sobre rotación de opiáceo. En este anexo se presenta en forma de tablas, el resumen de los trabajos sobre rotación de opiáceo. Para su exposición la información ha sido divididas en:

#### **Introducción.**

Tabla VII.3.1. Relación de estudios de cambio de opiáceo en dolor oncológico.

Tabla VII.3.2. Características analizadas en los estudios. Se presenta en ella la sistemática utilizada para presentar los resultados.

Tabla VII.3.3. Abreviaturas utilizadas en las tablas.

#### **Estudios retrospectivos.**

Tabla VII.3.4. Estudios retrospectivos: características generales

Tabla VII.3.5. Estudios retrospectivos: motivo del cambio y eficacia

Tabla VII.3.6. Estudios retrospectivos: descompensación del dolor y efectos secundarios del segundo opiáceo (toxicidad).

#### **Estudios prospectivos.**

Tabla VII.3.7. Estudios prospectivos: características generales.

Tabla VII.3.8. Estudios prospectivos: motivo del cambio y eficacia.

Tabla VII.3.9. Estudios prospectivos: estudios retrospectivos: descompensación del dolor y efectos secundarios del segundo opiáceo (toxicidad).

#### **Síntesis por objetivos y problemas**

##### ***Características de los estudios***

Tabla VII.3.10. Objetivo de los estudios (primarios\* y secundarios).

Tabla VII.3.11. Motivo de la rotación.

Tabla VII.3.12. Motivos de Inclusión (I) – Exclusión (E).

Tabla VII.3.13. Protocolos de cambio de opiáceo en pacientes con cáncer: modalidad de cambio; DR: inicial, Final y Relaciones.

### **Diseño de los estudios**

Tabla VII.3.14. Medida de resultados. En cada trabajo se recoge el tipo de cambio, el intervalo temporal para la medida del resultado (empírico o clínico) y la definición de eficacia utilizada.

Tabla VII.3.15. Medida de resultados: día de la evaluación clínica de la RO y resultado en estabilización de la rotación.

Tabla VII.3.16. Medida de resultados: definición de Eficacia-Efectividad.

Tabla VII.3.17. Definiciones de dolor que no responde a un opiáceo.

### **Resultados**

Tabla VII.3.18. Descompensación del dolor durante la rotación.

Tabla VII.3.19. Efectos Secundarios del cambio de opiáceo en pacientes con cáncer.

Tabla VII.3.20. Factores relacionados con la DR.

Tabla VII.3.21. Factores de tratamiento opiáceo previo que se han relacionado con la Dose Ratio.

Tabla VII.3.1. Relación de estudios de cambio de opiáceo en dolor oncológico.		
OPIACEO INICIAL		OPIACEO FINAL
RETROSPECTIVOS	PROSPECTIVOS	
<p><b>Desde Varios Opiáceos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stouz<sup>A</sup> 1995</b> (114) Frec 42% n= 80.</li> <li>• <b>Bruera 1995</b> (165). Frec 21-42%; n= 90.</li> <li>• <b>Kloke 2000</b> (105). Frec 38% n=103</li> <li>• <b>Reddy 2013</b> (107). Frec 31% n= 120</li> <li>• <b>Reddy 2014</b> (162) n= 198.</li> </ul> <p><b>Desde Metadona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Walker 2008 (124) n= 265 N= 856</li> </ul>	<p><b>Desde Varios Opiáceos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ashby 1999</b> (147) n= 49</li> <li>• <b>Müller-Busch 2005</b>(160). Frec 12% n= 49</li> <li>• <b>Mercadante<sup>c</sup> 2009</b>(102) Frec 34% n= 118</li> <li>• <b>González-Barb 2014</b>(112) Frec 26% n=67</li> </ul> <p><b>Desde Metadona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Moryl 2002</b>(123) n= 13 N=296</li> </ul>	<p>A Varios Opiáceos.</p> <p>N=1152</p>
<p><b>Desde Varios Opiáceos<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lawlor<sup>2,A</sup> 1997</b> (122) n= 74</li> </ul> <p><b>Desde Metadona<sup>5</sup></b></p>		<p>A Morfina N=74</p>
	<p><b>Desde Varios Opiáceos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Maddocks 1996</b> (174) n= 19</li> <li>• <b>Gagnon<sup>7</sup> 1999</b> (175) n= 19</li> </ul> <p><b>Desde Morfina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Riley 2006</b> (101) n= 48</li> <li>• <b>Narabayashi 2008</b> (168) n= 27 N=113</li> </ul>	<p>A oxícodona</p> <p>N=113</p>
<p><b>Desde Varios Opiáceos<sup>1,2,3</sup></b></p> <p><b>Desde Morfina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Lee<sup>6</sup> 2001</b> (108) n= 55</li> <li>• <b>Clemens<sup>8</sup> 2007</b>(172) n= 77</li> <li>• <b>Oldenmenger 2012</b> (132) n= 104 N= 236</li> </ul>	<p><b>Desde Varios Opiáceos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Wirz 2006</b> (133) n=40</li> </ul>	<p>A Hidromorfona</p> <p>N=276</p>
<p><b>Desde varios opiáceos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Watanabe<sup>A</sup> 1998</b>(178)n=17</li> </ul> <p><b>Desde Morfina<sup>9</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Paix 1995</b>(176) n=10</li> </ul> <p><b>Desde oxícodona.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hayashi<sup>9</sup> 2014</b>(131) n=68</li> <li>• <b>Jia 2015</b> (106) n= 156 N= 251</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Donner 1996</b> (179) n= 98</li> <li>• <b>McNamara 2002</b> (167) n= 21</li> <li>• <b>Mystakidou 2003</b> (166) n= 321</li> <li>• <b>Morita 2005</b> (164) n= 21</li> </ul> <p><b>Desde Morfina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kawano 2011</b> (115) n= 51 N=512</li> </ul>	<p>A Fentanilo (F) y a Fentanilo Transdérmico (FTD)</p> <p>N=763</p>
<p><b>Desde varios opiáceos<sup>4</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Hagen 1999</b>(116) n= 29</li> <li>• <b>Mercadante<sup>c</sup> 2012</b> (163) n= 345</li> <li>• <b>Rhondali 2013</b> (127)n= 19</li> <li>• <b>Parsons 2010</b> (148) n= 100 N= 493</li> </ul>	<p><b>Desde varios opiáceos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Moryl 2005</b>(135) n= 20</li> <li>• <b>Leppert 2008</b>(136) n= 19 N=39</li> </ul>	<p>A metadona</p> <p>N=532</p>
<p><b>Desde morfina.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DeConno<sup>B</sup> 1996</b>(161). n= 36</li> <li>• <b>Lawlor<sup>5,A</sup> 1998</b> (117). n= 27 (Mo a Me n=14)<sup>5</sup></li> <li>• <b>Gagnon<sup>3,A</sup> 1999</b> (173) n= 34 (Mo-Hi a Me n=11)<sup>3</sup></li> <li>• <b>Scholes 1999</b> (141) n= 33</li> </ul>	<p><b>Desde morfina.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tse 2003</b>(125) n= 37</li> <li>• <b>Ripamonti<sup>B</sup> 1998</b> (159) (JCO) n= 49</li> <li>• <b>Mercadante<sup>c</sup> 1999</b>(169) n= 24</li> <li>• <b>Mercadante<sup>c</sup> 2001</b>(134) n= 52</li> <li>• <b>Mercadante<sup>c</sup> 2003</b>(126) n= 10</li> <li>• <b>Benítez-Rosario 2009</b> (109)</li> </ul>	

	n= 74 • <b>Moksnes</b> <sup>10</sup> 2011 (121) n= 42 (Mo a Me 25) <sup>10</sup> N=288	N=418
N=130		
	<b>Desde oxicodona.</b> • <b>Mercadante</b> <sup>c</sup> 2012 (139) n= 19	N=19
<b>Desde Hidromorfona</b> <sup>3</sup> • <b>Bruera</b> <sup>1,A</sup> 1996 (118) n= 113 • <b>Ripamonti</b> <sup>4,B</sup> 1998 (119) (AO). n= 88 N=201	<b>Desde Hidromorfona</b> • <b>Bruera</b> <sup>A</sup> 1995(144) n= 37	N= 238
<b>Desde Fentanilo y FTD</b>	<b>Desde Fentanilo y FTD</b> • <b>Santiago-Palma</b> 2001 (137) n= 18 • <b>Benítez-Rosario</b> 2004 (171) n= 17 • <b>Mercadante</b> <sup>7,C</sup> 2005 (140) n= 31 • <b>Mercadante</b> <sup>7,C</sup> 2007(180) n= 16 N= 82	N= 82
• <b>Ostgathe</b> 2012 (120) n=51		Levo-metadona N= 51
<b>N total</b> N= 2292	<b>N total=</b> N= 1426	<b>N= 3718</b>
<p>Rotaciones que incluyen varios opiáceos, pero que pueden ser estudiadas como un cambio a un opiáceo determinado:</p> <p>11. Bruera<sup>1</sup> 1996 (118). Mo-Hi (n=36) y de Hi-Mo (12); y de <u>Hi a Me (n=65)</u>.</p> <p>12. Lawlor<sup>2</sup> 1997 (122) . Mo- Hi (n=44) vs Hi a Mo (n= 47)</p> <p>13. Gagnon <sup>3</sup>1999 (173) Mo - Hi a Me 11. Desde <u>Me -Mo a Hi 29</u>.</p> <p>14. Ripamonti<sup>4</sup> 1998 (119) AO. <u>Hi a Me 37/88</u>. Mo a Me 15/88. Ox a Me 15/88.</p> <p>15. Lawlor<sup>5</sup> 1998 (117). <u>Mo a Me 14</u> y Me a Mo 6</p> <p>16. Lee<sup>6</sup>. RO desde Mo 46y FTCD solo 2. Considero desde Mo.</p> <p>17. Mercadante<sup>7</sup> 2005 (140). <u>FTD a Me</u> y Me a FTD.</p> <p>18. Clemens<sup>8</sup> 2007 (172) . Desde FTD a Mo 33 y a HI 44.</p> <p>19. Hayashi<sup>9</sup> 2014 (131). Desde Mo a FTD y desde <u>Ox aFTD</u></p> <p>20. Moksnes<sup>10</sup> 2011 (121). Desde Mo 25 y desde Ox 15</p> <p>A.- Grupo de Trabajo de Edmonton. B.- Grupo de trabajo de Milán (DeConno-Ripamonti). C.- Grupo de Trabajo de Palermo-Mercadante. D.- Houston</p>		

Tabla VII.3.2. Características analizadas en los estudios

Autor	OBJETIVO	MATERIAL - METODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES DE LOS AUTORES
		<p><b>1. TIPO DE ESTUDIO.</b></p> <p><b>2. PACIENTES.</b> Cáncer vs No Cáncer (No Ca)</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desde----A.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor (D)- DNR.</b> Definición específica del dolor que no responde a opiáceo</li> <li>▪ <b>Efectos Secundarios (ES). Si/ No.</b> Definición sí consta y Clasificación.</li> <li>▪ <b>D + ES.</b></li> <li>▪ <b>Otros.</b></li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO= INTERVENCIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tipo de opiáceo</li> <li>▪ Criterio de inclusión - Motivo del cambio.</li> <li>▪ Criterios de exclusión.</li> <li>▪ Estrategia terapéutica.</li> <li>▪ Modalidad de cambio de opiáceo.</li> <li>▪ Dosificación del cambio. DRE (Dose Ratio Equianalgésica) vs DR (Dose Ratio).</li> <li>▪ Vía de administración</li> <li>▪ Rescates.</li> <li>▪ Dosificación basal.</li> <li>▪ Fase de Titulación.</li> <li>▪ Fase de estabilización</li> <li>▪ Otros fármacos.</li> <li>▪ Localización: ingresados o ambulatorios.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <p>Instrumentos y definiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b></li> </ul> <p>Utilización de sistemas de evaluación de múltiple síntomas, por ej ESAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos específicos.</b></li> <li>• Dolor: EVA y el nº de dosis de rescate.</li> <li>• Deterioro cognitivos. MMSE</li> <li>• Delirio:</li> <li>• ES Digestivos: Nauseas si/no. Vómitos con el Nº.</li> <li>• Disminución del uso de tto sintomático, etc.</li> </ul>	<p><b>1. Nº.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nº revisados.</li> <li>▪ Nº RO.</li> <li>▪ Nº Evaluables.</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ %.</li> <li>▪ F-Aumentan.</li> <li>▪ F-Disminuyen.</li> <li>▪ F- No modifican.</li> </ul> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <p><b>4. MOTIVO DE RO (Tabla 5)</b></p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resultado- Eficacia Global</li> <li>▪ Resultado en dolor</li> <li>▪ Resultado en ES = Efectos Secundarios</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla6)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dolor- descompensación dolor.</li> <li>▪ ES del 2º opiáceo</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estabilización de la RO. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia</li> <li>• Intervalo temporal.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Opiácea Inicial (DOI).</b></li> <li>▪ <b>Dosis Opiácea Final (DOF).</b></li> <li>▪ <b>DR</b></li> <li>• Relación entre DR la dosis del opiáceo previo.</li> <li>• Relación entre DR y sentido de la RO.</li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p>	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo:</b></li> <li>• Si o No consta su valoración.</li> <li>• Definición si está presente.</li> </ul> <p><b><u>7. MEDIDA DE RESULTADOS</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DDEMo P. Dosis Diaria Equivalente entre varios opiáceos y uno elegido como patrón, generalmente Mo.</li> <li>• RO-Estabilizada. Definición</li> <li>• Día de estabilización</li> <li>• RO-Eficacia.</li> </ul> <p><b><u>8. RO-SUBGRUPOS DE ESTUDIO.</u></b></p> <p><b><u>9. RO-FACTORES ANALIZADOS EN LOS ESTUDIOS ANALÍTICOS</u></b></p>		
<p>(*) Día en que se considero que se ha estabilizado la dosis del nuevo opiáceo. Esta elección puede hacerse previa a la RO generalmente de forma empírica basada en las características de los fármacos, o establecerse según los resultados clínicos en la estabilización del dolor.</p>				

Tabla VII.3.3. Abreviaturas utilizadas.

- ❖ **OPIÁCEOS.** Mo: morfina. Me: metadona. Hi: hidromorfona. F: Fentanilo. FTD: Fentanilo Trans-Dérmico = FTD. Ox: Oxiconona.
  - ❖ **ABREVIATURAS GENERALES:**
    - NC = no consta el dato. Ca= cáncer; No Ca = no cáncer. RO = Rotación de opiáceo.
    - DNR = dolor que no responde a opiáceo. ES = Efectos secundarios. NTX = neurotoxicidad. IR = insuficiencia renal. Intox = intoxicación, efectos secundarios con el 2º opiáceo.
    - DRE= Dose Ratio Equianalgésica= razón de dosis entre opiáceos basada en tablas de equianalgésia. DR= dose ratio, razón entre en base a la potencia relativa estimada. DR utilizada y la DR del día de estabilización.
  - ❖ **VALORACIÓN: INSTRUMENTOS- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.**
- A: VALORACIÓN CONJUNTA DE MÚLTIPLES SÍNTOMAS :
- Valoración clínica general
  - Utilización de instrumentos o sistemas de valoración de múltiples síntomas:
    - **ESAS** = “Edmonton Symptom System” (Stoutz 1995, Gagnon 1999).
    - **TIQ**= “Therapy Impact Questionnaire” (dolor, somnolencia, confusión, boca seca, náuseas, vómitos, estreñimiento y disnea) (DeConno 1996, Ripamonti 1998).
    - **DS**= “Distress Score”. valorando múltiples síntomas de 0 a 3 (ausente a horroroso), y sumando sus puntuaciones. (Mercadante 2009, Mercadante 2001)
    - **QLQ -30** = instrumento con escalas de funcionamiento físico y social.
- B: VALORACIÓN INDIVIDUAL DE SÍNTOMAS :
- ✚ DOLOR:
- VALORACIÓN UNIDIMENSIONAL:
    - **EA: Escala Analógica:** de 0 a 10, donde 0 es la ausencia y 10 el peor imaginable.
  - ✓ EVA= EAVisual = Escala Analógico Visual
  - ✓ EAVerbal= Escala Analógico Verbal
    - **EC: Escala Categórica:** clasifica en categorías. Por ej una de 4 puntos: 0= ausente, 1= leve. 2=moderado, 3=severo. Se puede usar para el dolor pero también para otros síntomas.
  - OTRAS VALORACIONES: **Nº de rescates** por dolor
  - CLASIFICACIÓN:
    - **ESS** (Edmonton Staging System): sistema de clasificación del dolor de Edmonton “” (Stoutz 1995, Lawlor 1998, Gagnon 1999, Bruera 1995 Pain).

- **PI** (Palliation Index): número de días con control del dolor/número de días de seguimiento (medida del control del dolor a lo largo del tiempo) (DeCono 1996).
- **BPI** = “Brief Pain Inventory” (Riley 2006, Mystakidou 2003, Fredheim 2006;
- **IPS**= “Integrated Pain Score” (DeConno 1996, Ripamonti 1998AO).
- **STAS** = “Team Assessment Scale” (Morita 2005).
- ✚ **VALORACIÓN DE LA SITUACIÓN MENTAL**
- ✚ **COGNITIVA: MMSE** = “Mini Mental State Examination”. **AMTS**= “Abbreviated Mental Test Score”. Atención: **SCNT**= Stroop - Color Naming Test.”
- ✚ **MEMORIA A CORTO PLAZO. PASAT**= “Paced Auditorial Serial Addition Task”; y él **LNS**= “Letter-Number Span” (Fredheim 2006 )
- ✚ **ATENCIÓN: Test de las “A”**
- ✚ **DELIRIO:**
  - Clínica sola
  - Utilizando instrumentos. **MDAS**= “Memorial Delirium Assessment Scale” (Morita 2005, Moryl 2003).
  - Criterios Diagnósticos: **DSM-IV**: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
  - Tratamiento Sintomático: Para la agitación las necesidades de haloperidol.
- ✚ **VALORACIÓN DE PSICOPATOLOGÍA: ANSIEDAD Y DEPRESIÓN. HADS**: Hospital Anxiety Depression” (McNamara 2002).
- ✚ **FUNCIÓN: IK**= “índice de Karnofsky”; **ECOG** =“Eastern Cooperative Oncolgy Group”, performan status **EORTC** = “European Organization for Research and Treatment of Cancer” (Morita 2005).
- ✚ **VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA: TIQ**. “Therapy Impact Questionnaire Ripamonti” 1998; **EORTC-ALQ-C30** Fredheim 2006; **QOL**= “Quality of life” Mystakidou 2003.
- ✚ **PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA. PPI**= “Palliative Prognostic Index” (Morita 2005).
- ✚ **EFEITOS SECUNDARIOS DE FÁRMACOS** Drug Research microcoputerized assesment system (McNamara 2002).
- ✚ **OTROS: QT**= Intervalo QT en electrocardiograma

Tabla VII.3.4. Estudios retrospectivos: características generales.

(Ver previamente la tabla 2 y 3, características analizadas y abreviaturas utilizadas respectivamente, para seguir la mejor interpretación de esta tabla)

AUTOR	OBJETIVO	MATERIAL Y MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<b>RO A VARIOS OPIACEOS</b>				
Stoutz 1995,	Determinar la efectividad de la RO en mejorar efectos 2ª opiáceos.	<p>1. 2. Ca. En Edmonton</p> <p><b>3. OPIACEOS</b> <b>Desde.</b> Varios: Mo, Hi, Me, F, diamorfina. <b>A.</b> Varios, los mismos excepto F.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor y ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si. DNR. No Consta.</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si</li> <li>• NTX: SI. Delirio, alucinaciones y mioclonias.</li> <li>• Digestivos. Náuseas y estreñimiento.</li> <li>• Otros. Irritación local.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modalidad de cambio.</li> <li>▪ Dosificación del cambio. DRE de Mo a Me 1:1</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Instrumentos Múltiples. SI con ESAS.</li> <li>▪ Instrumentos Específicos. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor: EVA. Clasificado con EPSS</li> <li>• Delirio: MMSE.</li> <li>• Fármacos sintomáticos: reducción en su prescripción.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> NC</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evaluación de resultados = RO-estabilizada.</li> <li>• <b>De forma empírica:</b> sin Me el día 3 y a Me el 5-7.</li> </ul>	<p><b>1. N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Revisados.</b> 191 pacientes.</li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos:</b> 80 N° RO. 111</li> <li>▪ N° Evaluables <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para motivo las 111.</li> <li>• Para eficacia solo las 80 primeras.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ %. 42%.</li> <li>▪ F-Aumentan. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sd dolorosos de más difícil control, estadio III del Edmonton Pain Staging System (EPSS).</li> <li>• Mayor dosis inicial de opiáceo.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Desde.</b> Varios. El opiáceo inicial en 75% Mo</li> <li>▪ <b>A.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Varios, principalmente a Hi (55= 68%), Me (12= 15%), Mo (8=8%), diamorfina (5= 6%).</li> <li>• Me n=12. Mo a Me 2, Hi a Me 8 y Diamorfina Me 2.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A) Dolor y ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Causa más frecuente.</b> Con n= 111, los ES (84%) y dentro de estos la NTX (74%) y más concretamente el delirio (39%).</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> Con n= 80, 73%</li> <li>▪ <b>En dolor.</b> Con n= 80, mejoría del 70%</li> <li>▪ <b>En ES.</b> Con n= 80, <ul style="list-style-type: none"> <li>• NTX mejoró en un 73%. El delirio mejoró clínicamente en un 66 % (menor agitación) pero no se acompañó de cambio significativo en el MMSE. Síntomas más</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>✚ Frecuencia.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes en RO comparados con los que no lo fueron, presentaban una población en la cual el cáncer provoca síndromes dolorosos de más difícil control; y tenían una mayor dosis de opiáceo; lo que provoca más riesgo de toxicidad.</li> </ul> <p><b>✚ ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los ES pueden ser resueltos con una RO.</li> <li>• En la neurotoxicidad, el MMSE no se modifica, lo primero que se mejora es la atención y el síntoma más específico fueron las mioclonias.</li> </ul> <p><b>✚ DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomiendan una DR Mo a Me 5:1</li> </ul> <p><b>✚ Otros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es la primera serie de RO.</li> </ul>

		<p><b>8. ANALISIS-GRUPOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fallo cognitivo, al ser el motivo más frecuente de rotación.</li> <li>Las RO a Me.</li> </ul> <p><b>9. ANALISIS-FACTORES.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En general y en estos subgrupos se analizó la dosis de opiáceo, la puntuación del MMSE, la puntuación del dolor en EVA y la mejoría de síntomas.</li> </ul> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Descriptiva.</li> </ul>	<p>específico de NTX las mioclonias que es el síntoma que más se beneficia de la RO.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Digestivos. Nº insuficiente para conclusiones.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Estabilización de la RO.</b> Determinación empírica.</li> <li>Dosis Opiácea Inicial (DO<sub>i</sub>). &gt; en pacientes en RO</li> <li>DR <ul style="list-style-type: none"> <li>En las RO que no incluyeron ME la DR inicial se mantuvo en las RO que no incluyeron la Me</li> <li>En las RO a Me disminuyó en un 3:1</li> </ul> </li> </ul> <p><b>8. OTROS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>I Renal.</b> El 20% (n=16) de los rotados presentaban IR y de estos 14 recibían Mo.</li> <li><b>El tiempo de hospitalización:</b> fue mayor en los pacientes rotados que en los que no lo fueron.</li> </ul>	
Bruer a 1995	Prevalencia de delirio agitado tras la aplicación protocolo diagnóstico y terapéutico de delirio.	<p>1. Evaluación de un protocolo. Estudio con un grupo control histórico: 2 grupos de pacientes, uno sin protocolo (SIN) y otro con protocolo (CON), en dos periodos distintos. En ambos hubo RO.</p> <p><b>2. Ca.</b> En Edmonton "Grupo de Edmonton"</p> <p><b>3. OPIACEOS. NC</b></p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. ES solo de delirio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor. NO. DNR. No Consta.</li> <li>ES. Si NTX: delirio</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO "Grupo de Edmonton"</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Protocolo dx.</b> Uso del MMSE de forma rutinaria para la detección de delirio.</li> <li>Protocolo terapéutico en los diagnosticados: RO e Hidratación.</li> <li>Modalidad de cambio. NC</li> <li>Dosificación del cambio. → DRE.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Instrumentos Múltiples. NC</li> <li>Instrumentos específicos.</li> </ul>	<p><b>1. N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nº revisados <ul style="list-style-type: none"> <li>Cohorte SIN protocolo, entre 1988 y 1989, 117.</li> <li>Cohorte CON protocolo, entre 1991-1992, 162.</li> </ul> </li> <li><b>Pacientes incluidos</b> = Nº RO. 90==SIN 23 CON 67</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA%. SIN 21 CON 41%</b></p> <p><b>3. OPIACEOS. NC</b></p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5ª) ES solo delirio</b></p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Global.</b> NC</li> <li>En dolor. NC</li> <li><b>En ES.</b> Se detectó una diferencia significativa en la frecuencia de IMS agitado y en el uso de haloperidol y otros psicofármacos, siendo menor en el grupo de intervención (10% y 0,12 %), con respecto al otro grupo (26% y 0,38%).</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR. NC</b></p>	<p><b>✚ Efectividad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El uso de la hidratación y cambiar de opiáceo disminuye la presencia de delirio agitado en un 16%</li> </ul> <p><b>✚ Otros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El uso del MMSE permite un diagnóstico precoz del delirio, antes de que el paciente desarrolle agitación.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor: EVA y el nº de dosis de rescate.</li> <li>• Cognitiva. MMSE.</li> <li>• Delirio: Utiliza el término “alteración del estado mental” (IMS) e “IMS agitado”.</li> <li>• Fármacos sintomáticos. Reducción dosis de haloperidol.</li> <li>▪ ES 2º Opiáceo. NC</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMo P.</b> Las dosis de los distintos opiáceos fueron calculadas como la dosis diaria equivalente de Mo parenteral.</li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS- FACTORES. NC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No analiza grupos ni factores, sino la prevalencia de IMS y de IMS agitado.</li> </ul> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descriptiva.</li> <li>▪ <b>Analítica.</b> Entre los dos grupos.</li> </ul>		
Kloke 2000	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Determinar la frecuencia de la RO.</li> <li>▪ Definir los factores de riesgo para precisar una RO.</li> <li>▪ Determinar las situaciones en las que no es recomendable una RO.</li> </ul>	<p>1. Frecuencia. Factores de la Frecuencia de RO (análisis). Eficacia (descripción)</p> <p><b>2. Ca.</b> En Essen, Alemania.</p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Desde.</b> Varios. Mo, F, Me, Buprenorfina SL.</li> <li>▪ A. Varios, los mismos.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES, D+ES, O</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si. DNR. NC.</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si</li> <li>• NTX: Si</li> <li>• Digestivos. náuseas y estreñimiento.</li> <li>▪ <b>Otro.</b> Decisión del paciente.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modalidad de cambio. NC</li> <li>▪ Dosificación del cambio. NC</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Instrumentos Múltiples. NO.</li> <li>▪ Instrumentos Específicos.</li> <li>▪ ES 2º Opiáceo: NC</li> </ul>	<p><b>1. N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nº revisados.</b> 273 pacientes.</li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos:</b> 103 Nº RO. 142</li> <li>▪ Nº Evaluables. 142 RO</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>%.</b> 38%</li> <li>▪ <b>F-Aumentan.</b> Con la duración del tratamiento y con el estadio terminal de la enfermedad, posiblemente al ser más frecuente el dolor y efectos 2ª.</li> <li>▪ <b>F-Disminuyen.</b> Con el uso de corticoides y en los tumores de cabeza y cuello.</li> <li>▪ <b>F-</b> No modifican. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad ni genero ni metástasis</li> <li>• Tipo de dolor, incluyendo el neuropático.</li> <li>• El opiáceo inicial, ni su forma de administración.</li> <li>• El uso de coadyuvantes o coanalgésicos.</li> <li>• No se encontró diferencia en 4 subgrupos de posible alto riesgo.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Desde Mo 70</b> → a Fe 52; a Buprenorfina 1; a Me 5.</li> <li>▪ <b>Desde Fe 17</b> → a Mo 10; a Buprenorfina 1.</li> <li>▪ <b>Desde Me 6</b> → a Mo 2; a Fe 3; a Buprenorfina 1.</li> <li>▪ Desde Buprenorfina 10 → a Mo 4; a Fe 6.</li> </ul>	<p><b>✚ Frecuencia y efectividad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La frecuencia y eficacia es similar a la de estudios previos como los de Stoutz y Bruera 1995 JPSM.</li> </ul> <p><b>✚ Frecuencia.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La frecuencia de la RO fue del 38%</li> <li>• La frecuencia de RO no está relacionada con ningún sd doloroso incluyendo el neuropático.</li> <li>• La frecuencia de la RO tampoco se relaciona con el uso de coanalgésicos o adyuvantes, excepto los corticoides</li> </ul> <p><b>✚ Efectividad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El cambio de opiáceo es una maniobra eficaz, en un 65% de los pacientes.</li> <li>• La eficacia es alta en IR sobre todo si los pacientes recibían Mo.</li> </ul> <p><b>✚ Otros</b></p>

		<p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMo P.</b> La dosis de los opiáceos fueron transformadas en dosis diaria equivalente de Mo EV</li> <li>▪ <b>RO-Eficacia.</b> Fue dividida en una escala categórica de tres puntos que valora el resultado en el dolor y efectos secundarios: A: Los síntomas o el control del dolor mejoran marcadamente y no se requirieron otras rotaciones. B: Reducción parcial de lo ES o intensidad del dolor, pudiendo cambiar de opiáceo. C: Empeoramiento de los ES y/o del dolor, requiriendo otro cambio de opiáceo.</li> </ul> <p><b>8. ANALISIS-GRUPOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Comparan 2 grupos en relación a RO:</b> uno CON y otro SIN rotación, utilizando solo la primera rotación.</li> <li>▪ <b>Estudia 4 subgrupos de posible alto riesgo para RO:</b> IR, insuficiencia hepática, paraplejia inminente (¿Compresión medular? o antecedente de adicción).</li> </ul> <p><b>9. ANALISIS-FACTORES.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Con la necesidad de rotar. Objetivo del estudio.</li> <li>▪ Con el éxito.</li> </ul> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva.</b></li> <li>▪ <b>Analítica:</b> de los factores relacionados con rotar.</li> </ul>	<p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A) <u>D, ES, D+ES, O</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Causa más frecuente. Los ES.</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> En un 65%. En el grupo A 26 pacientes, en B 89 (en ellos se cambio posteriormente el opiáceo en 22), y en C 24.</li> <li>▪ En dolor. NC</li> <li>▪ En ES.</li> <li>• La rotación fue más eficaz (categoría A o B) para el estreñimiento, nauseas/vómitos y confusión.</li> <li>• La RO fue menos eficaz en las alucinaciones y mioclonias, estas últimas solo supusieron un caso y se encuadró en el grupo C.</li> <li>• Presentaba IR 8 pacientes y en estos la frecuencia de éxito fue muy alta y 6 de estos pacientes estaban recibiendo morfina.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estabilización de la RO. NC</li> <li>▪ Dosis Opiáceo Inicial (DOI). 3 veces mayor en los pacientes en RO por dolor que por ES.</li> </ul> <p><b>8. OTROS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insuficiencia Renal. Ver eficacia.</li> <li>▪ <b>Opiáceo de elección.</b> Ninguno de los opiáceos fue superior en analgesia ni en efectos secundarios.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No encontraron diferentes indicaciones o contraindicaciones para un opiáceo específico.</li> </ul>
Reddy 2013, Oncologist	Determinar la frecuencia, indicaciones y resultados de la RO en pacientes ambulatorios.	<p>1. Específicamente en pacientes ambulatorios donde el seguimiento es más difícil.</p> <p><b>2. Ca.</b> Grupo de Houston-Texas</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b></p> <p><b>Desde. Varios A. Varios.</b></p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. <u>Dolor,ES, O</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si DNR: NC</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si <ul style="list-style-type: none"> <li>• NTX: sedación excesiva, delirio, alucinaciones y mioclonias.</li> <li>• Digestivos: nauseas</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Otras:</b> I Renal, disfagia,</li> </ul>	<p><b>1. N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nº revisados.</b> 385 pacientes con opiáceos mayores.</li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos:</b> 120 Nº RO 146 RO: con una 114 y con más de una RO 22.</li> <li>▪ Nº Evaluables: <ul style="list-style-type: none"> <li>• NO evaluables=Excluidas por falta de datos para el análisis en 6.</li> <li>• SI evaluables: 114.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>%.</b> 120/385= 31%</li> </ul> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Desde.</b> El más frec FE en 42%.</li> <li>▪ <b>A:</b> El más frec Me 57%</li> </ul>	<p><b>⚡Frecuencia.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO se realiza con una frecuencia del 31%.</li> <li>• Más de la mitad de las RO fueron a Me, lo que muestra su actualidad.</li> </ul> <p><b>⚡Motivo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Por motivo de RO la causa más frecuente fuera del hospital es dolor. Y por otros estudios la causa más frecuente en el hospital fue por ES</li> </ul> <p><b>⚡Efectividad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO tiene es exitosa en un 65%.</li> </ul>

		<p><b>5. PROTOCOLO. Grupo de Houston-Texas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modalidad de cambio de opiáceo. NC</li> <li>▪ Dosificación del cambio. <ul style="list-style-type: none"> <li>• DR entre opiáceos no Me los estándar.</li> <li>• DR Mo a Me 5:1.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Seguimiento:</b> 6 s.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> SI con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESAS (10 síntomas)</li> <li>• Symptom Distres Scale (SDS) suma de todos los síntomas del ESAS excepto insomnio.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> <li>• Dolor: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensidad en ESAS</li> <li>• Clasificación: nociceptivo o np o mixto</li> </ul> </li> <li>• Delirio: MDAS con punto de corte para delirio <math>\geq 7/30</math>.</li> <li>• CAGE: screenig de alcoholismo.</li> <li>• Función: ECOG</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> NC</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS. NC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoO.</b> Dosis diaria de Mo Oral.</li> <li>▪ <b>Dosis estabilizada:</b></li> <li>▪ <b>RO eficaz:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Completa: Criterio <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Si RO por ES y este ser resuelve o mejora en <math>\geq 2</math> puntos.</li> <li>• 2. Si RO por dolor y este mejora en un 30% o <math>\geq 2</math> puntos en puntuación de dolor del ESAS.</li> </ul> </li> <li>• Con el uso únicamente del nuevo opiáceo <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Parcial: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterio 1 o 2 de resolución completa.</li> <li>• No abandona por completo el opiáceo previo.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>8. ANALISIS-GRUPOS. NC</b></p> <p><b>9. ANALISIS-FACTORES.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Factores relacionados con haber tenido seguimiento: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caract del paciente: sexo, raza, historia de abuso de drogas, fumar, cáncer, tipo de visita,</li> </ul> </li> <li>• <b>Evaluación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESAS, SDS, MDAS, CAGE.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor, ES, O</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Causa más frecuente. Dolor</li> <li>▪ <b>Frecuencias:</b> Dolor en 95 = 83%. NTX en 13=12%. Nauseas 2. Otras 3: Irenal 1; Disfagia 1; Prurito 1.</li> <li>▪ <b>Mas de una causa:</b> 27 =24%.</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5B)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <b>ÉXITO.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frec:</b> 74 =65%.</li> <li>▪ <b>Factores relacionados con la eficacia:</b> no se encontraron. En los pacientes con éxito, con respecto a los que no, mejoraron significativamente más en: dolor, bienestar, insomnio y SDS.</li> </ul> </li> <li>❖ <b>FRACASO: 46</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>En dolor.</b> Mejoría global</li> <li>▪ <b>En ES:</b> mejoría global</li> <li>▪</li> </ul> </li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6B). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR. NC</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se detectaron factores relacionados con el éxito de la RO.</li> <li>• <b>Otros.</b></li> <li>• <b>Ubicación.</b> La eficacia y seguridad de las RO es igual en pacientes ingresados que extrahospitalarios.</li> </ul>
--	--	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor, Delirio, Estreñimiento</li> <li>• Motivo de la RO.</li> <li>• DDMo.</li> </ul> <p><b>ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva.</b></li> </ul>		
Reddy 2014, JPSM	En los pacientes con RO que acuden a seguimiento (si/no), comparar los factores asociados y la supervivencia.	<p>1. Prolongación del estudio de Reddy et al del 2013.</p> <p><b>2. Ca.</b> Grupo de Houston-Texas- Reddy 2013.</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desde. Varios A. Varios.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor,ES, O</b> Grupo de Houston-Texas- Reddy 2013.</p> <p><b>5. PROTOCOLO.</b> Grupo de Houston-Texas- Reddy 2013.</p> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b> Grupo de Houston-Texas- Reddy 2013.</p> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS. NC</b> Grupo de Houston-Texas- Reddy 2013.</p> <p><b>8. ANALISIS-GRUPOS. NC</b></p> <p><b>9. ANALISIS-FACTORES. NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descriptiva.</li> </ul>	<p><b>1. N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nº revisados.</b> 385 pacientes con opiáceos mayores.</li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos:</b> 198 N° RO. 244. más de 1 RO 37.</li> <li>▪ N° Evaluables:</li> <li>• NO evaluables= Excluidas por falta de datos para el análisis en 8.</li> <li>• SI Evaluables en seguimiento: 190. <ul style="list-style-type: none"> <li>• NO acudieron a seguimiento: 70</li> <li>• SI acudieron a seguimiento 120</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor,ES, O</b></p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5B).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exito: 65%.</li> <li>▪ Fracaso: 35%.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6B). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR. NC</b></p> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Factores relacionados con el seguimiento.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SI Seguimiento== Factores asociados: Enf localizada, historia de abuso de drogas, ECOG ≤, RO por dolor y no delirio.</li> <li>• NO Seguimiento ==Factores asociados: &gt;frec de enf avanzada, peor situación funcional, &gt; frec de NTX, &gt; frec delirio-MDAS, &gt;SDS, particularmente &gt; fatiga y anorexia.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Relación entre supervivencia y haber tenido seguimiento. SI vs NO</b> Diferencia significativa de 4.3 meses. <ul style="list-style-type: none"> <li>• SI Seguimiento : mediana 5.7 meses</li> <li>• NO Seguimiento : menor, mediana 1.4 m</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Relación entre supervivencia y éxito o fracaso: Éxito vs Fracaso</b> Diferencia significativa de 3 meses. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Éxito en RO 3 meses.</li> <li>• Fracaso en RO 3.1</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>✚Otros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La supervivencia tras las RO depende del éxito de la RO y de haber tenido seguimiento. Siendo menor en los que no tiene éxito el cambio y en los que no tienen seguimiento.</li> <li>• Los pacientes sin seguimiento tras RO son los que tienen peor: enfermedad (más avanzada), estado general, NTX y MDAS &gt;.</li> </ul>

<p>Walker 2008</p>	<p>Determinación de la DR desde Me a varios opiáceos.</p>	<p>1. Revisión de las prescripciones de farmacia.  2. Ca. Grupo de Houston-Texas  <b>3. OPIACEOS</b>  <b>Desde. Me A. Varios</b>  <b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> <span style="color: blue;">Dolor, ES, NC</span>  ▪ <b>Dolor.</b> Si DNR. NC.  ▪ <b>ES.</b> Si Clasificación: NC.  ▪ <b>D+ ES.</b> NC  ▪ <b>Otros.</b> NC   <b>5. PROTOCOLO.</b>  Grupo de Houston-Texas  ▪ <b>Inclusión:</b> ≥ 3d con me antes de RO.  ▪ <b>Exclusión:</b> Alta a las 48 de la RO. Opiáceos por vía espinal. Más de 3 opiáceos. Seguir recibiendo Me. Sedación con MDZ.  ▪ <b>Modalidad de cambio.</b> NC  ▪ <b>Dosificación del cambio.</b> DR de <a href="http://www.palliative.org/PC/ClinicalInfo/AssesmentTools">www.palliative.org/PC/ClinicalInfo/AssesmentTools</a>  ▪ <b>Seguimiento:</b> 7 d.  ▪ <b>Localización:</b> hospitalario.  <b>6. EVALUACIÓN.</b>  ▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> NO.  ▪ <b>Instrumentos Específicos.</b>  ▪ Dolor: Si  ▪ <b>ES 2º Opiáceo:</b> NC  <b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b>  • <b>Día de Evaluación:</b> día de estabilización de la dosis del 2º opiáceo.  • <b>DDEMO.</b> La dosis de los opiáceos fueron transformadas en dosis diaria equivalente de Mo  • <b>Dosis estable:</b> cambio ≤ 30% en más de 24 h.  • <b>Éxito:</b> se consigue la dosis estable.  • En los 7d tras RO  • ≥2 d antes de la muerte o alta.  <b>8. GRUPOS.</b>  ▪ Vía de administración de la Me=Oral v IV, divide en 2 grupos.  <b>9. ANALISIS-FACTORES.</b> <span style="color: blue;">NC</span>  <b>10. ESTADISTICA.</b></p>	<p><b>1. N</b>  ▪ <b>Nº revisados.</b> NC  ▪ <b>Pacientes incluidos</b>=Nº RO. <span style="color: red;">265</span>  ▪ <b>Nº evaluables:</b>  &gt; NO inclusión: 85; 6 no RO; 1 con MDZ, 1 Exitus &lt; 7d; 20 no ingresados; 25 con tto invasivo; 12 con más de 3 opiáceos; 11 Me &lt; 3d; 64 no abandonaron por completo la Me. Ausencia de datos sobre la dosificación 5.  &gt; SI inclusión:  • SI Evaluables para motivo de la RO, éxito y fracaso: 34. abandonos la RO y volvieron a Me = FRACASO: n= 5.  • SI Evaluables para DR los que completaron el estudio=EVALUABLES: 29  <b>2. RO-FRECUENCIA NC</b>  <b>3. OPIACEOS</b>  ▪ <b>Desde:</b> en la mayoría de los casos recibían Me + otro opiáceo y se realizó RO desde ME  &gt; Me IV: Mo6, Hi 5, Ox 1. Combinación de opiáceos 1.  &gt; Me O: Mo7, Hi 5, Ox 2. Combinación de opiáceos 2.   <b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A)</b> <span style="color: blue;">Dolor y ES</span>   <b>5. EFICACIA (Tabla 5A)</b> <span style="color: blue;">NC</span>  ▪ <b>Dolor:</b> No evaluable. Más del 50% no tenían registros.   <b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A).</b> <span style="color: blue;">NC</span>  <b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</b>  ▪ <b>Estabilización de la RO en dolor- Dosis</b>  • Frecuencia:  &gt; Éxito: 29/ 34 = 85%  &gt; Fracaso: 5/34 = 13%  • Intervalo temporal: desde Me IV 2.5± 0.2 d y desde VO 2.6± 0.3 d  ▪ <b>Relación entre dosis de Me inicial y la del segundo opiáceo</b> expresada como Morfina oral estable. SI mostraba una correlación significativa.  ▪ <b>DR</b>  &gt; Me IV a DDEMO= media 13.5 (6.6-20.5)  &gt; Me Vo a DDEMO= media 4.7 (3-6.5)</p>	<p><b>✚Efectividad</b>  • La RO desde Me a otro opiáceo es eficaz en un 85% de los caso. Esto contradice datos previo aportados por Morley et al en 2002, donde de 12 pacientes la rotación solo fue eficaz en uno.  <b>✚DR</b>  • En las RO desde Me, la DR depende de la vía de administración, de forma “casi significativa” es muy distinta desde VO que desde vía IV.  • En las RO desde Me, la DR es independiente de la dosis de metadona.</p>
--------------------	---	--	---	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva.</b></li> <li>▪ <b>Análisis en DR:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relación entre la dosis del primero opiáceo y la del segundo.</li> <li>• Relación entre la dosis del primero y la DR</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Relación entre DR y vía de administración del opiáceo previo.</b> SI “casi” significativa. La DR desde Me oral e intravenosa a varios opiáceos expresados como DDEMo: era distinta según se partiera de Me oral u IV. Lo cual parece lógico pues la equivalencia entre metadona oral y parenteral no es la misma y ellos lo relacionan con el primer paso opiáceo.</li> <li>▪ <b>Relación entre DR y la dosis del opiáceo previo.</b> NO significativa.</li> </ul>		
<b>RO A MORFINA</b>					
Lawlor 1997	Determinar entre Mo e Hi	DR	<p>1. DR y factores relacionados con la (análisis).</p> <p><b>2. Ca.</b> “Grupo de Edmonton”</p> <p><b>3. OPIACEOS</b> Bidirección De Mo a Hi y de Hi a Mo.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> ES “Grupo de Edmonton”</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> NO <b>DNR.</b> No considera el dolor motivo de RO.</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si Tipo de ES: NC NTX: NC</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO. “Grupo de Edmonton”</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Criterios de inclusión.</b> Los del grupo de Edmonton recogidos en el trabajo de Lawlor 1998</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directo</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> NC</li> <li>▪ <b>Monitorización:</b> Dolor 2v/d. Delirio MMSE 2v/s.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> NO.</li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor: EVA.</li> <li>• Cognitiva. MMSE.</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> NC</li> </ul> </li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Día de estabilización de dosis:</b> ver en grupo de Edmonton recogidos en el trabajo de Lawlor 1998</li> <li>▪ <b>Dose ratio para diferentes dosis.</b> Compara cuartil 75 con cuartil 25.</li> </ul> <p><b>8. ANALISIS-GRUPOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>En 2 tipos de RO:</b> de Hi a Mo y de Hi a Mo.</li> </ul>	<p><b>1. N.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nº revisados.</b> 207 pacientes</li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos</b> 74 Nº RO. 94</li> <li>▪ <b>Nº Evaluables.</b></li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b> NC No valorable por pérdidas.</p> <p><b>3. OPIACEOS</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo a Hi: 44 pacientes (34 SC-SC y 10 VO-VO).</li> <li>➢ Hi a Mo 47 (35 SC-SC y 12 VO-VO).</li> </ul> </p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. NC</b></p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A) NC</b></p> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b> Se estabilizo en una media de 3 d, con un rango de 2-11.</li> <li>▪ <b>DR.</b> Según la dosis previa de opiáceos. NO se encontró diferencias en DR, comparando el 25% de los que recibían altas dosis con el 75% que recibían dosis más bajas.</li> <li>▪ <b>DR según el sentido de la RO.</b> SI se encontró diferencias en la DR. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo a Hi 5 (4.2-5.9)</li> <li>➢ Hi a Mo 3.7 (2.9-4.5).</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No se encontró diferente DR según la dosis de opiáceo previo.</li> <li>• Diferente DR según el sentido de la rotación.</li> <li>• La hidromorfona es 5 veces más potente que la morfina cuando es dada en segundo lugar (Mo a Hi), pero solo 3.7 veces más potente cuando es dada la primera (Hi a Mo).</li> <li>• Recomiendan una ratio de Mo a Hi 5: 1 y de Hi a Mo 3.7:1.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• En 4 grupos según el tipo de RO y vía. Mo a Hi SC-SC; Mo a Hi VO-VO; de Hi a Mo SC-SC, y de Hi a Mo VO-VO</li> </ul> <p><b>9. ANALISIS-FACTORES. NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva.</b></li> <li>▪ <b>Analítica en DR:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relación entre la dosis del primero opiáceo y la del segundo.</li> <li>• Relación entre la dosis del primero y la DR</li> <li>• Relación de las dosis con la DR</li> </ul> </li> </ul>		
<b>RO A HIDROMORFONA</b>				
Lee 2001	Eficacia de RO a Hi. Eficacia RO a Hi en pacientes con y sin insuficiencia renal.	<p>1. 2. Ca. En Aberdeen.</p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Desde.</b> Varios. Mo, FTD, coproxamo y diamorfina.</li> <li>▪ <b>A. Hi</b></li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor, ES, D+ ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si. DNR. NC</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si <ul style="list-style-type: none"> <li>• NTX: Si. Delirio, alucinaciones, pesadillas, paronía, somnolencia.</li> <li>• Digestivos: Nauseas y vómitos.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dolor+ ES.</b></li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> NC</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> NC</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. NO.</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor:</li> <li>• Delirio. Dx clínico</li> <li>• IR: Urea &gt; 10.5mmol/L y/ o creatinina ≥ 101mmol/L</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> NC</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoO.</b> La dosis de los opiáceos fueron transformadas en dosis diaria equivalente de Mo oral.</li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS- FACTORES.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Compara grupo con IR y sin IR.</li> </ul>	<p><b>1. N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nº revisados. NC</li> <li>▪ Pacientes incluidos = Nº RO. 55.</li> <li>▪ Evaluables: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO evaluables <ul style="list-style-type: none"> <li>• NO es RO entre opiáceos mayores= no cumplen criterios =recibían paracetamol+ dextropropoxifeno: 3/53</li> <li>• NO Ca 3.</li> </ul> </li> <li>➢ SI evaluables: RO reales en pacientes con Ca 49</li> </ul> </li> </ul> <p>No es posible hacer separar los pacientes sin RO ni sin Ca. Por lo que los resultados deben de ser tomados con precaución.</p> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS A. Hi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Desde.</b> Mo 47 y FTD 2. Se puede considerar RO Mo a Hi.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A) ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Causa más frecuente.</b> Los ES de tipo NTX. Solo 2 pacientes fueron RO solo por dolor, por lo que se puede considerar una RO solo por ES.</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> &gt; 80%</li> <li>▪ <b>En dolor.</b> Hay registros para su evaluación en 35 pacientes. No era un dato primario. Mejoró en el 83%.</li> <li>▪ <b>En ES.</b> NTX &gt; 80% y Digestivos 90%</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR NC</b></p>	<p><b>✚Efectividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La Hi es una buena alternativa como segunda línea al tratamiento con Mo.</li> <li>• La Hi es efectiva y segura en pacientes con IR.</li> <li>• No encuentra diferencias entre el grupo con IR y sin IR. Se debe de tener en cuenta que la Hi tiene metabolitos activos y que la urea y Cr pueden ser inexactas para valorar la función renal en los pacientes terminales.</li> </ul>

		<p><b>10. ESTADÍSTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva.</b></li> </ul>	<p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Diferencia en IR SI/NO:</b> No encuentra diferencias en las características de los pacientes, motivo de la RO- efectos secundarios previos, en dosis de Mo, ni en la DR Mo Hi, ni en el resultado en mejorar los ES.</li> </ul>	
Clemens 2007	Ro de FTD a Hi y a Mo	<p>1. Revisa el los pacientes en tto opiáceo y específicamente los que recibían FTD. En la mayor parte de ellos fue preciso rotar. Describe los síntomas antes y después de la RO, de forma global, sin pormenorizar en el efecto.</p> <p><b>2. Ca.</b> Bonn-Alemania.</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. FTD A. Hi Oral y Mo Oral.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor y ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor</b> Si DNR: NC</li> <li>▪ <b>ES</b> Si Digestivos: Nauseas-Vómitos y Estreñimiento</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO a:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo</li> <li>➢ Hi en caso de: Cr &gt;1.1 mg/dl, urea &gt; 50 mg/dl o dolor &gt;7.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Otros ttos:</b> Analgésicos no opiáceos SI, Coanalgesicos SI, Tto sintomático como laxantes: Si</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio de opiáceo.</b> NC</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> DRE <ul style="list-style-type: none"> <li>• DRE desde FTD NC</li> <li>• La dosis calculada es reducida en un 50.</li> <li>• DRE para cálculo de DDEmo: Mo a Hi → 0.5</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Rescates:</b> 1/6 de la dosis diaria.</li> <li>▪ <b>Fase de titulación:</b> cp de Hi o Mo de liberación rápida cada 4 h durante 2-4 d. Hasta estabilizar la intensidad del dolor.</li> <li>▪ <b>Fase de estabilización:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hi o Mo cada 8-12h.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Incremento de dosis:</b> Sí más de 3 rescates</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> NO</li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor: E Analógica de 0 a 10</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>1. N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nº revisados. Tto</b> con FTD 81. Solo resolvió el dolor-ES en 2. Se retiró en 79 pero en 2 no precisaron opiáceos mayores. Fracaso 79/ 81 = 97%</li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos</b> = Nº RO. 77.</li> </ul> <p>Describe conjuntamente los datos de los 81 pacientes en tto con FTD (solo 4 no son RO)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Evaluables.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evalúa el motivo de la RO en los 81.</li> <li>• Evalúa el resultado en presencia de síntomas en 63 con registro.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b> NC</p> <p><b>3. OPIACEOS</b> Desde FTD A. Hi oral 44 y a Mo Oral 33</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> NC de forma desglosada. Describe los síntomas presentes al inicio y al final de la RO</p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5B)</b> Compara antes y después de la RO. Importante mejoría en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor.</li> <li>• En ES</li> <li>• Otros</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6B). NC</b> Refiere los ES presentes al alta pero no si son persistencia del opiáceo inicial o nuevos.</p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dosis Inicial de FTD en las RO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Dosis FTD a Hi: 91. ± 55.0; en DDEMo 218.2 ± 131.4</li> <li>➢ Dosis FTD a Mo 69.0 ± 56.3; en DDEMo 165.5± 135.0.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Final</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Con Hi 37.0± 34.1</li> <li>➢ en DDEmo con DR 7.5:1 277.8. ± 255.0; Con DR 5:1 187.1 ± 169.3</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Efectividad.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO de FTD a Hi y Mo es eficaz y segura.</li> </ul> </li> <li>• <b>Otros</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La frecuencia de fracaso en el tto con FTD en fases finales de la enfermedad es muy alta 97%.</li> </ul> </li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Función: IK</li> <li>• Otros: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Como variable dicotómica SI/NO</li> <li>• Clasificación: Caquexia, disnea</li> </ul> </li> <li>• ES: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Como variable dicotómica SI/NO</li> <li>• Clasificación: Digestivos: náusea- vómitos, estreñimiento; sudoración.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> Si. Digestivos, sudoración</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS. NC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoO:</b> Dosis Diaria Equivalente de Mo oral.</li> </ul> <p><b>8 Y 9. ANALISIS-GRUPOS y FACTORES NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva.</b></li> </ul>	<p>➢ Con Mo 104.7 ± 89.0</p> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>IR:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Con Hi n= 19</li> <li>➢ Con Mo n=9</li> </ul> </li> <li>▪ <b>IK:</b> 52.4 ± 14.1 rango 20-80.</li> <li>▪ <b>Supervivencia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Con Hi 65.3±106.1 (6-532) d.</li> <li>➢ Con Mo 60 ±113.8 (5-427) d.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Fragilidad en base a IK y supervivencia:</b> SI, muy frágiles, lo que posiblemente los hace más sensibles a los efectos secundarios de los opiáceos.</li> </ul>	
Olden menger 2012	Estudiar la eficacia y seguridad-ES de las RO a Hi parenteral.	<p>1. 2. Ca. Róterdam-Países Bajos (Nederland)</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> <b>Desde.</b> Varios: Mo, Fe-FTD, Ox, Hi oral. <b>A.</b> Hi parenteral.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES y D+ES, otros</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor</b> Si DNR: &gt; 4 (0 a10)</li> <li>▪ <b>ES</b> Si Intensidad: moderado o severo. <ul style="list-style-type: none"> <li>• NTX: somnolencia, delirio, alucinaciones, mioclonias.</li> <li>• Digestivos: náuseas-vómitos, estreñimiento.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dolor + ES+</b> problemas de administración: fueron clasificados como ES.</li> <li>▪ <b>Otros:</b> dificultades de administración: por vol gdes.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Modalidad de cambio de opiáceo.</b> NC</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> DRE <ul style="list-style-type: none"> <li>• DR Equianalgésica (NC de forma directa, hay 3 citas)</li> <li>• La dosis calculada es reducida en un 50-75%.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Monitorización:</b> 2 v/día. Utiliza la media diaria entre las 2 medidas.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> SI con ESAS.</li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor: E Analógica de 0 a 10</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>1. N</b> Revisados. NC Pacientes incluidos = Nº RO. 104 Evaluables NC</p> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS</b> A. Hi parenteral</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Desde.</b> Varios: Mo 19 = 18% (Oral 5, Mo IV14), Fe-FTD 79= 76% ( FTD 38, FeP 41) , Ox Oral 6, Hi oral 5.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor:</b> RO por dolor ± problemas de volumen 61.</li> <li>▪ <b>ES:</b> RO por ES 43 ± dolor</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5B)</b> NC de forma desglosada. Describe los síntomas presentes al inicio y al final de la RO.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad Global (Sin Dolor y sin ES): 86/104 (83%) en una media de 5 días.</li> <li>• Fracaso Global (sin control del dolor ni ES): en 12</li> </ul> </li> <li>▪ <b>En dolor.</b></li> <li>• <b>Buen control 85%.</b> Por separado con y sin problemas de volumen también se consiguió buen control: 90 vs 83%.</li> <li>• <b>Fracaso en control del dolor:</b> en 18/103 pacientes 17%. De ellos 8 murieron sin el control del dolor. En 9</li> </ul>	<p><b>+Efectividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO a Hi en pacientes con dolor refractarios o ES opiáceos es efectiva y debe de ser considerada incluso después de un tratamiento extensivo con otros opiáceos.</li> </ul> <p><b>+Otros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RO efectiva dolor basal e irruptivo.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ES: EC de 4 puntos.</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> Si.</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS. NC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoO:</b> Dosis Diaria Equivalente de Mo oral.</li> <li>▪ <b>Dosis estabilizada en el control del dolor:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí RO SI por dolor, el primero de 2 días consecutivos en los cuales el dolor es ≤ 4.</li> <li>• Sí RO NO por dolor, paciente y médico estaban satisfechos con la ausencia de ES intolerables.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES:</b> son dicotomizados en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolerables: ausente o leve.</li> <li>• Intolerable: moderado o severo.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>RO efectiva:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor adecuadamente controlado + ES tolerables (ausentes o leves).</li> <li>• No siendo preciso interrumpir la Hi y pasar a técnicas invasivas</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Fracaso o fallo en el tratamiento:</b> cuando es preciso interrumpir la Hi y pasar a técnicas invasivas.</li> <li>▪ <b>Periodo libre de fallo.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde inicio de Hi hasta que: es necesario usar técnicas invasivas o fallece el paciente.</li> <li>• Pacientes estables con Hi que requirieron VO o TD.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS-GRUPOS y FACTORES. NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descriptiva.</li> </ul>	<p>cambios por dolor. En 9 se descompensó = problema con 2º opiáceo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sd dolorosos de difícil control.</b> El 74% de los pacientes habían recibido al menos 2 opiáceos y el 31 al menos 3.</li> <li>• <b>Sd por tipo de dolor - intensidad.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basal: Disminuyó de forma significativa desde 5.4 a 2.4.</li> <li>• Con movimientos: disminuyó de forma significativa desde 7.4 a 3.8.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>En ES.</b> RO por ES, mejoró en 34/43 = 79%. En ellos el dolor: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Permaneció bien controlado: 34.</li> <li>• Se descompensó = problema con 2º opiáceo= 9</li> </ul> </li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6B).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descompensación del dolor:</b> 9/86</li> <li>▪ <b>ES digestivos:</b> frec 7/86. Clasificación: Náuseas 3. Estreñimiento 4. Intensidad: tolerables, estando satisfechos médico y paciente.</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estabilización de la RO. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 86/103</li> <li>• Intervalo temporal: 5d.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Evolución:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• con 10 pacientes vivos al cerrar el estudio</li> <li>• Tratamiento libre de fracaso : mediana 57 d (rango 2-1094d)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Supervivencia:</b> mediana 78d (rango 3-1094)</li> <li>▪ <b>Uso de coanalgésicos:</b> en el 96%.</li> </ul>	
<b>RO A FENTANILO Y FENTANILO TRAN-DERMICO</b>				
Watanabe 1998	Eficacia de la RO a Fe SC.	<p><b>1. 2. Pacientes:</b> Ca, Edmonton. "Grupo de Edmonton"</p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desde. Varios.</li> <li>▪ A. Fe en perfusión continua subcutánea. Los pacientes estabilizados con Fe eran luego RO a FTD.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. D+ ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dolor. NO DNR. No procede</li> </ul>	<p><b>1. Nº</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nº revisados.</b> 22 pacientes <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO: por no ser RO entre opiáceos mayores= no cumple criterio = los cambios de FTD a Fe parenteral n=5.</li> <li>➢ SI son RO 17</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Nº pacientes incluidos = Nº RO. 17</b></li> <li>▪ <b>Valorables:</b> 17</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p>	<p><b>✚ Efectividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO a Fe es una alternativa eficaz para los pacientes con toxicidad de otros opiáceos.</li> </ul> <p><b>✚ DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomiendan una DR Mo Fe 100:1 (no es un estudio de DR)</li> </ul> <p><b>✚ Otros</b></p>

		<p>El dolor solo estaba presente en los que tenían FTD y pasaron a F = no se considera RO.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES.</b> Si Solo NTX</li> </ul> <p>NTX: alteración cognitiva, mioclonias, alucinaciones, agitación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>D+ ES.</b></li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Modalidad de cambio. Directo</b></li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El primer paso es pasar los distintos opiáceos a su equivalente en morfina (DDEMoP). DR NC</li> <li>• El segundo es pasar de Mo equivalente a fentanilo. DR Mo (DDEMoP): Fe → 50-100: 1.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Rescates:</b> Fe</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. NC</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> <li>• Dolor: EVA.</li> <li>• Cognitiva. MMSE.</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo. NC</b></li> <li>▪ <b>Coste</b></li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoP.</b> Las dosis de los distintos opiáceos fueron calculadas como la dosis diaria equivalente de Mo parenteral.</li> <li>▪ <b>Dosis estabilizada:</b> sin ser modificada durante 48 horas y ≤ 2 rescates/día.</li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS- FACTORES. NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Desde.</b> Varios. Hi 9, Mo 7, Mo + FTD 1.</li> <li>▪ <b>A.</b> Fe y los estabilizados pasaban luego a FTD.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Los 17 D+ ES. <b>Causa más frecuente.</b> Los ES de tipo NTX.</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b></li> <li>▪ <b>En dolor.</b> Se estabilizan 10 de los 17 (60%)</li> <li>▪ <b>En ES.</b> Mejoría en 7 de los 10 pacientes que los presentaban (70%)</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 10 pacientes.</li> <li>• Intervalo temporal: 2.8 ± 2 (rango 2-6)</li> <li>• <b>Dosis Opiácea Inicial (DO<sub>i</sub>).</b> 135 mg/d ( rango 15.6-720)</li> <li>• <b>Dosis Opiácea Final (DO<sub>f</sub>).</b> En los estabilizados desde: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo (n=4) → Fe SC mg/d 85.4 (65-112.5)</li> <li>➢ Hi (n=6) → Fe SC mg/d 23 (10.7-29.7)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ <b>DR.</b> NC. No es un estudio de DR.</li> </ul> <p><b>8. OTROS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Coste:</b> &gt; con fentanilo parenteral que con los opiáceos previos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El coste es &gt; con fentanilo parenteral que con los opiáceos previos.</li> </ul>
Paix 1995	Estudia la efectividad del paso de morfina a fentanilo parenteral	<p><b>1. 2. Ca.</b> En Adelaida.</p> <p><b>3. OPIACEO.</b> Desde Mo A Fe</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> ES, D+ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> NO DNR. No procede</li> <li>▪ <b>ES.</b> SI</li> <li>• NTX: Delirio, somnolencia</li> <li>• Digestivos: náuseas y vómitos</li> <li>• Depresión respiratoria.</li> </ul>	<p><b>1. Nº</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nº revisados.</b> 11 , pero 1 no es RO , es un cambio de Codefina a Fe n=1.</li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos = Nº RO.</b> 10.</li> <li>▪ <b>Valorables:</b> 10</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo 10 pacientes A. Fe</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A)</b> ES</p> <p>Causa más frecuente. ES digestivos.</p>	<p><b>✚ Efectividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las RO a Fe es eficaz en pacientes con efectos 2ª de la Mo.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>D+ ES.</b> SI</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> NC</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> NC</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> Si. ESAS</li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor: EVA en algunos. Número de rescates.</li> <li>• Cognitiva. MMSE</li> <li>• Tto sintomático. Disminución de analgésicos no opiáceos</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> SI No los especifica.</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabiliza la RO.</b> No definida.</li> <li>▪ <b>Eficacia:</b> de forma general “en base al grado de dolor, necesidad de rescates y fármacos analgésicos no opiáceos”.</li> <li>▪ <b>Resolución de ES:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resolución Parcial= mejoría.</li> <li>• Resolución Completa</li> </ul> </li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS- FACTORES. NC</b></p>	<p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b></li> <li>▪ <b>En dolor.</b> No es el objetivo de la RO pero mejoran 4/10</li> <li>▪ <b>En ES.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoría 100%.</li> <li>• NTX se resuelve en 4 de 5 pacientes.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Fue preciso interrumpir la RO</b> en un paciente por somnolencia.</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b> NC</li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo.</b> NC</li> <li>▪ <b>DR. Mo:</b> Fe → 68:1 (15-100)</li> </ul>	
Hayasi 2014	Influencia de los niveles de albúmina sobre las eficacia y seguridad de las RO a Fentanilo (parenteral y Transdérmico)	<p>1. Analítico en eficacia en pacientes con albumina baja.</p> <p><b>2. Pacientes</b> con Ca. Toyoake y Nagoya Japón.</p> <p><b>3. OPIACEOS</b> Desde. Mo y Ox A FTD.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES, O</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> SI DNR. En punto 7 de esta celda.</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si Definición en punto 7 de esta celda</li> <li>• NTX: Somnolencia, deliro</li> <li>• Digestivos: náuseas-vómitos, estreñimiento, distención abdominal.</li> <li>▪ <b>Otros:</b> Disfagia-Alta.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Exclusión:</b> Enf Hepática-cirrosis, enf cardiaca. Dermatitis. Tto específico del Ca (QT o RT). Fármacos adyuvantes. Temp ≥ 38°C. Incremento de Proteína C Reactiva o niveles de I hepática o Renal.</li> </ul>	<p><b>1. Nº.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Revisados:</b> NC. Pacientes incluidos =RO 68.</li> <li>▪ <b>Evaluables.</b> SI 68. No hay no evaluables por competo. Pero para evaluar eficacia en dolor y Dosis-DR los que hay registro sobre el control del dolor. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluable ES, eficacia en ES y seguridad: 68</li> <li>• Evaluable en eficacia en dolor, en Dosis-DR y en parámetros BQ: 65</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Desde</b> Mo 12 y OX 53 A FTD y FeP</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A) n=68</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Causa más frecuente.</b> Los ES seguido de Disfagia.</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b></li> <li>▪ <b>Dolor</b> (n=65).</li> </ul>	<p><b>+Efectividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los pacientes con concentraciones de albúmina &lt;2.5g/dL pueden no responder bien a la RO a fentanilo.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Modalidad de cambio. NC</b></li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> National Comprehensive Cancer Network Guidelines: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo parenteral a DDEMoO 1:3</li> <li>➢ Ox oral a DDEMoO 1:2</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Rescates. SI</b></li> <li>▪ <b>Seguimiento:</b> 3 d antes y 3 d después de la RO.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. NC</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> <li>• Dolor: EAnalgica Verbal de 0 a 10. Nº de rescates.</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo. SI.</b> Clasificación: NC.</li> <li>▪ <b>Parámetros BQ:</b> Prot totales, albumina, Cr, Urea, GOT, GPT, Na y K. GFR (tasa de filtración glomerular) estimada.</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoO.</b> Las dosis de los opiáceos iniciales fueron calculadas como la Dosis Diaria Equivalente de Mo Oral.</li> <li>▪ <b>DDE FeParenteral:</b> Dosis Diaria Equivalente Fentanilo Parenteral <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ FTD: expresada la liberación diaria.</li> <li>➢ F parenteral: como la dosis administrada.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>DR:</b> DDEMoO/ DDEFeP.</li> <li>▪ Evaluación: 3 días</li> <li>▪ <b>Dolor moderado o severo:</b> Quejas de dolor <math>\geq 3v/d</math>, rescates <math>\geq 3v/d</math>, Escala de 0 a 10 <math>\geq 3</math>, descrito como moderado o severo.</li> <li>▪ <b>Control del dolor:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definición: en base a la presencia o no de dolor moderado o severo en dos de los 3 d pre o post RO.</li> <li>• Clasifica en: Buen Control; Mal Control =DNR; Desconocido.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Eficacia de la RO sobre dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Según el nº pacientes con control del dolor.</li> <li>• Cambio en Escala de 0 a 10: incrementa, disminuye, sin cambios.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Reacción adversa a un fármaco:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recogida como tal en los registros.</li> <li>• Requirió tto farmacológico</li> <li>• Alt BQ <math>\geq e2</math> veces el valor de referencia del laboratorio.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nº pacientes con buen control del dolor</li> <li>• Antes de la RO sin diferencias en los 3 grupos RO.</li> <li>• Después de la RO. El dolor no se modifico en el grupo 1 y 2 pero sí mejoró el porcentaje con buen control en el 3.</li> <li>• Nivel escala 0 a 10: Con diferencias significativas entre los tres grupos. El que más se benefició fue el grupo 3</li> <li>▪ <b>ES (n=68).</b></li> <li>• Mejoró de forma significativa la somnolencia en un 56% y el estreñimiento en un 29%.</li> <li>• Por grupos: No hubo diferencias previo a la RO. Tras esta, mejoró en el grupo 1 y 2 pero no el 3.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A). n=68</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Tras la RO aparecen como ES:</b> disfunción hepática en 1 paciente, síntomas cutáneos en 1 y depresión respiratoria en 1.</li> <li>▪ ES grave compromete la vida: Dep Resp 1</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR:</b> Dosis y DR sin diferencias antes y después de RO</p> <p><b>8. OTROS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Parámetros BQ (n=65):</b> de las determinaciones realizadas (ver evaluación) no hay diferencias significativas en los 3 grupos. Es decir solo difieren en la albumina.</li> <li>▪ <b>Grupos:</b> n = 65. Gupo1 n=18, grupo 2 n= 23, grupo 3 n= 24.</li> </ul>	
--	---	--	--

		<p>▪ <b>Grupos según los niveles de albúmina:</b> Grupo 1: &lt;2.5g/dL Grupo 2: ≥2.5 a &lt; 3 g/dL Grupo 3: ≥ 3 g/dL</p> <p><b>8. ANALISIS GRUPOS: en 3 según nivel de albúmina.</b></p> <p><b>9. FACTORES. NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <p>▪ <b>Descriptiva.</b></p> <p>▪ <b>Analítica:</b> 1 solo factor relacionado con la eficacia, la albumina.</p>		
Jia 2015	Factores que influyen en la DR en la RO de oxicodona a FTD	<p>1. DR y Factores relacionados (análisis)</p> <p>2. Pacientes: Binzhou-China.</p> <p><b>3. OPIACEOS</b> Desde Ox a FTD.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor, ES, Otros.</b></p> <p>▪ <b>Dolor.</b> SI DNR. NC</p> <p>▪ <b>ES.</b> Si</p> <p>▪ <b>Otros:</b> Disfagia.</p> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <p>▪ <b>Exclusión:</b> Tto específico del Ca (QT o RT). Fármacos adyuvantes excepto AINES.</p> <p>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> NC</p> <p>▪ <b>Dosificación</b> del cambio.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un primer cálculo de Ox a Mo con una DR 2:3</li> <li>• Un segundo de MO a FTD DR NC</li> </ul> <p>▪ <b>Rescates.</b> NC</p> <p>▪ <b>Seguimiento:</b> NC</p> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <p>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> NC</p> <p>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></p> <p>• Dolor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensidad: EAnalgica Verbal de 0 a 10.</li> <li>• Clasificación: leve: 1-3; moderado 4-6 y alt leve del sueño; severo &gt; 7 y alt relevante del sueño.</li> </ul> <p>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> SI. Clasificación: NC.</p> <p>▪ <b>Parámetros BQ:</b> PCR, albúmina</p> <p>▪ <b>Índice de masa corporal (IMC)</b></p> <p>▪ <b>Modified Glasgow Prognostic Score (m-GPS)</b></p>	<p><b>1. Nº</b></p> <p>▪ <b>Revisados:</b> NC <b>Pacientes incluidos=</b> Nº RO: 156</p> <p><b>Valorables:</b> NC</p> <p><b>2. RO-FRECUENCIA . NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Por protocolo desde Ox A FTD.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A)</b></p> <p>▪ <b>Causa más frecuente.</b> Dolor.</p> <p>▪ <b>Clasificación:</b> con n= 156: Dolor 82=53%. ES 40= 26%. Incapacidad para tragar 31= 20%. Desconocida 3/ = 2%.</p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A) NC.</b></p> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</b></p> <p>▪ <b>Estabilización de la RO.</b> NC</p> <p>▪ <b>Dosis Opiácea.</b> NC</p> <p>▪ <b>DR:</b> DR fue dividida para su estudio en &gt; y &lt; de 100.</p> <p>▪ <b>Relación DR con el motivo de la RO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes RO por dolor tenían una DR mayor que los otros grupos.</li> <li>• En el univariante fue significativo.</li> <li>• En el multivariante fue significativo</li> </ul> <p>▪ <b>Relación DR con la dosis previa de opiáceo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para dosis ≥ de 225 mg/ la DR tiende a ser mayor.</li> <li>• En el análisis univariante mostró una fuerte asociación.</li> <li>• En el multivariante fue significativo.</li> </ul> <p>▪ <b>Relación DR con m-GPS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La DR en el grupo 0 tiende a ser menor y a ser mayor cuanto mayor es la m-GPS.</li> </ul>	<p><b>DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La DR de Ox a FTD está relacionada de forma directamente proporcional con: la dosis de Mo, dolor como motivo de la RO y m-GPS.</li> <li>• La DR de Ox a FTD no esta influenciada por las características del paciente como: sexo, edad, MTX, IMC.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indica el estado nutricional, y la situación inflamatoria sistémica.</li> <li>• Se ha relacionado con el pronóstico. Siendo un predictor de supervivencia en Ca de pulmón, gastrointestinal y colo-rectal.</li> <li>• Se basa en la combinación cifras de PCR (&gt; 10 mg/L) e Hipoalbuminemia (alb &lt; 35 g/L).</li> <li>• Clasifica en <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Score de 2: ambas alteradas</li> <li>➢ Score de 1: solo elevado la PCR.</li> <li>➢ Score 0: los dos normales.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoO.</b> Las dosis de los opiáceos iniciales fueron calculadas como la Dosis Diaria Equivalente de Mo Oral.</li> <li>▪ <b>RO estabilizada:</b> FTD sin cambio durante 7 días.</li> <li>▪ <b>DR:</b> dosis de oxiconona expresada como DDEMoOral/ Dosis Diaria de FTD en la RO estabilizada.</li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS y DE FACTORES.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se analiza la relación entre la DR y : motivo de la RO, mGPS,</li> </ul> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Analítica.</b> Análisis univariado y los que tenían p&lt;0.1 se analizaron en el multivariado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para el grupo 0 la DR es de 100 (50-150). Para el grupo 1 la DR es de 125 ( 50-200) y en grupo 3 la DR es de 150 (50-200)</li> <li>• En el análisis univariante Fuerte relación del grupo 0 con una DR ≤100.</li> <li>• En el multivariante tb fue significativo.</li> </ul> <p>▪ <b>Relación DR con edad, sexo, IMC o MTX:</b> NO en el análisis univariante.</p> <p><b>8. OTROS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>PCR:</b> mediana 4.4 mg/dL (rango 0.2-76.3)</li> <li>▪ <b>Albumina:</b> mediana 37.8 g/dL (rango 27.8 a 51.2).</li> <li>▪ <b>IMC:</b> ≤ 18.5 kg/m<sup>2</sup> en 24 pacientes; IMC 18.5-20.5 en 35; y &gt; 20.5 en 97.</li> </ul>	
<b>RO A METADONA</b>				
<b>RO DESDE VARIOS OPIÁCEOS A METADONA</b>				
Hagen 1999	Estudia el cambio de opiáceo a Me en términos de seguridad, en pacientes ambulatorios.	<p>1. DR y factores relacionados. Revisión de 8 años de prescripción.</p> <p>2. Ca. Calgary, Alberta, Canadá.</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde NC A Me</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> <u>ES, Otros.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> NO. DNR: no procede.</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si</li> <li>• NTX: somnolencia.</li> <li>• Digestivos: náuseas y vómitos</li> <li>▪ <b>Otros.</b> Dificultades de deglución y coste.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p>	<p><b>1. N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nº revisados.</b> 43</li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos</b> = Nº RO. 29</li> <li>▪ <b>Valorables:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Fase de titulación.</li> </ul> </li> <li>• Abandonan la RO 11; pero por motivos de la RO solo 7.</li> <li>• Los motivos son: dolor 2 y ES 5. Fase Agónica 4, es decir se abortó la RO sin estar relacionada con la rotación sino con dx erróneo, debería ser excluidos. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Fase de estabilización n 18/29: es en los que valora la dosis y DR.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA . NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS. NC</b></p>	<p><b>✚Efectividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO a Me es eficaz y segura en pacientes ambulatorios.</li> <li>• Se debe de tener precaución en la fase terminal de la enfermedad por las dificultades específicas del control del dolor en estos pacientes, con la dificultada de escalada rápida con Me.</li> </ul> <p><b>✚DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La DR en las RO a Me dependen de la dosis previa de opiáceo.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Cruzado. Superpone los dos opiáceos durante un periodo variable, generalmente largo, el cual con frecuencia sobrepasa un mes</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> NC</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> No</li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> <li>▪ Dolor: E Analógica- EA Verbal</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo</b> Si. Clasifica: leve, moderada o severa.</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMo Oral.</b> La dosis de los distintos opiáceos se pasó a dosis equivalente de Mo oral.</li> <li>▪ <b>RO-Fase de titulación de la Me.</b> Desde la primera dosis hasta estabilizar la dosis.</li> <li>▪ <b>Estabilización de dosis.</b> Dosis que no se modifica, ya sea por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcanzar una analgesia estable.</li> <li>• No se pudo seguir subiendo por ES o por otra causa</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Fallo en la fase de titulación.</b> Fue preciso interrumpir la RO por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• No pudo abandonar el opiáceo inicial por dolor.</li> <li>• Hubo que retirar la Me por ES u otra causa.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS- FACTORES.</b> NC</p> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva.</b></li> <li>▪ <b>Analítica:</b> Factores relacionados con la DR</li> </ul>	<p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A)</b> ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Causa más frecuente.</b> Coste o dificultad para la ingesta y en segundo lugar ES.</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A)</b> NC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia. No es el objetivo de la RO.</li> <li>• Fracaso. Suspende la RO por dolor en 2 pacientes</li> </ul> </li> <li>▪ ES. NC</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspende RO por ES en 5 principalmente por nauseas.</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b> Intervalo temporal. En los 18 pacientes que completaron la fase de titulación = 32.2 d (rango 7-29).</li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo Inicial (DO<sub>I</sub>).</b> Me 24.9 mg (rango 4-50)</li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo Final (DO<sub>F</sub>).</b> Me 243 mg (rango 12-1520 mg)</li> <li>▪ <b>DR - Influencia de la dosis previa de opiáceos.</b> Si interviene. Para los pacientes recibiendo una dosis de Mo equivalente: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo ≤ 300 mg ☒DR. 4.6</li> <li>➢ Mo &gt; 300 mg ☒DR. 12.7</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La Me es más potente en pacientes recibiendo más altas dosis de opiáceos, necesitando por tanto pequeñas cantidades en el cambio.</li> </ul>
<p>Merca nte 2012</p>	<p>En la RO de opiáceo de varios opiáceos a Me, estudio de la viabilidad (eficacia y seguridad).</p>	<p><b>1.</b> Analítico de la DR <b>2.</b> Ca. En Palermo “Grupo de Palermo-Mercadante”.</p> <p><b>3. OPIACEOS. A. Me.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Desde.</b> Varios: Mo oral y Mo IV, Ox oral, Hi oral, buprenorfinaTD y FTD.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES y Otras. Mercadante 2009</p> <p><b>5.,6,7. PROTOCOLO, EVALUACIÓN Y MEDIDA DE RESULTADOS</b></p>	<p><b>1. Nº.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pacientes incluidos</b> = Nº RO. 345</li> <li>▪ <b>Evaluables:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO: 27 por FA-sedación.</li> <li>➢ SI:</li> </ul> </li> <li>• No estabilizaron la RO: valorables para el motivo o ES</li> <li>• Si estabilizaron= EVALUABLES en este trabajo = 267 pacientes.</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b> NC</p>	<p><b>✚Efectividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO de opiáceo a Me con un cambio directo a dosis fijas, es eficaz y segura.</li> </ul> <p><b>✚ DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin relación con dosis inicial, ni con el tipo de dolor.</li> </ul>

		<p>“Grupo de Palermo-Mercadante”. Mercadante 2009.</p> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Analítica.</b> Relaciones de DR con tipo de dolor y dosis de opiáceo inicial.</li> </ul>	<p><b>3. OPIACEOS</b> A. Me.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Desde.</b> Varios N= 267: Mo oral 103 y Mo IV19, Ox oral 38, Hi oral 6, BuprenorfinaTD 18 y FTD 84, y</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> NC</p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> Efectividad en un 77% medido en base a la disminución del Distres Score en un 33%.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Depresión respiratoria con naloxona.</b> 1 caso. Se trató saltando una dosis y acabó el tto con Me.</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ÉXITO en estabilización de la dosis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 267/345 = 77.3%</li> <li>• Intervalo temporal: 3 d (1-6).</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo Inicial (DO<sub>i</sub>).</b> SI registradas para cada opiáceo</li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo Final (DO<sub>f</sub>).</b> SI registradas para cada opiáceo</li> <li>▪ <b>Cambio entre Op inicial y final:</b> Cambio de dosis una media de 3.2 (rango 0-6).</li> <li>▪ <b>DR.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DR por opiáceo: SI consta.</li> <li>• Gran variabilidad de la DR siendo mayor para los opiáceos orales y parenterales y menor para los transdérmicos.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Relación entre DR inicial y final.</b> Sin diferencias significativas.</li> <li>▪ <b>Relación DR y dosis de opiáceo inicial.</b> NO. Hay una tendencia no significativa cuando las dosis de opiáceos inicial son muy altas, especialmente desde la Mo con incremento en la DR final del 12%.</li> <li>▪ <b>Relación entre DR y motivo de la rotación.</b> No evaluable, todas RO por la misma cuasa Dolor+ES</li> <li>▪ Relación DR y tipo de dolor: NO encontrada.</li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Intervalo entre RO y Alta:</b> media 6 d (rango 4-10d)</li> <li>▪ <b>FRACASO en estabilización de la dosis.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 51/345 = 14.7%</li> <li>• Intervención: RO a otro opiáceo 19 y tto espinal 32.</li> </ul> </li> </ul>	
--	--	---	--	--

Rhond ali 2013.	Eficacia y seguridad de la RO en dolor refractario y específicamente en neuropático.	<p>1. 2. Ca. Lyony Nice-Francia.</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde Mo, Ox, FTD A Me</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> SI. DNR: Dolor que persiste tras un tto adecuado analgésico y no farmacológico.</li> <li>▪ ES. NO</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª línea Op NO Me</li> <li>• 2ª línea: Me. "por regulación Francia la Me tras excluir otras alternativas.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Otros ttos:</b> Coanalgésicos. SI</li> <li>▪ <b>Localización:</b> ingresados.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directo</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> DR</li> </ul> <p>Depende de la dosis previa de DDEMO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo hasta 90 mg una DR MO a Me 5:1</li> <li>➢ Mo hasta 91 a 300 mg mg una DR MO a Me 8:1</li> <li>➢ Mo &gt; 301 mg una DR MO a Me ≥12:1</li> <li>➢ Mo &gt; 500 mg una DR MO a Me ≥ hasta 30:1</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Periodo de lavado:</b> SI <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ TTo oral o FTD se administra Me a las 12 h</li> <li>➢ Parenteral: inmediato tras parar perfusión.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Administración:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada 8 h.</li> <li>• hasta que el dolor mejora (mejoría ≥ 2 puntos en EVA. Entonces cada 12 h.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Rescates:</b> SI. 1/10 de la dosis diaria. Cada 4 h</li> <li>▪ <b>Seguimiento</b></li> <li>▪ <b>Determinación de datos:</b> empíricamente día 1, 3, 7 y 14.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Tto los 3 meses previos.</b> Opiáceos o Coanalgésicos.</li> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> No</li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensidad: EVA</li> <li>• Localización: dibujando el día del inicio de la RO sobre una figura de un cuerpo humano.</li> <li>• Mejoría del dolor: escala categórica de 4 puntos: 1 no: 2 leve; 3 moderada; 4 importante)</li> </ul> </li> <li>• Dolor neuropático (np).</li> </ul>	<p><b>1. N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Revisados</b> 756 pacientes incluídos =NºRO. 19</li> <li>▪ <b>Evaluables:</b> 18 Dos pacientes no llegaron al día 7 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO. Por FA-exitus 1</li> <li>➢ SI.</li> </ul> </li> <li>• Dx dolor np con DN4: n= 17</li> <li>• Evaluable para Efectividad y ES n =19. 1 paciente no llegó al día 7 con Me= FRACASO</li> <li>• Evaluable para dosis n= 18</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global</b> NC. Específica a Me 3%</li> </ul> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>A. Me Desde.</b> Varios: Mo u Ox Oral (no los separa) 11, Mo IV 6 y FTD 2.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor</b></p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A) NC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES.</b> No es el objetivo de la RO.</li> <li>▪ <b>Dolor</b> el día 7 <ul style="list-style-type: none"> <li>• VAS: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Disminuyó una mediana de 4 puntos (Q1-Q3; 2-5).</li> <li>✓ Diferencia en los 7 días del VAS ≥ 3 puntos en 13/17.</li> </ul> </li> <li>• Consideración de la mejoría por el paciente: importante mejoría en 16/18= 89%.</li> <li>• Dx de dolor np con DN4 negativo el día 7 en 11/17 = 65%.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Fracaso:</b> en 1 paciente la metadona se considero no efectiva y se aborto la RO.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES.</b> Somnolencia: 9 en los primeros 4 días.</li> <li>▪ <b>ES graves con peligro de muerte -Dep Resp.</b> El día 2 con 1 caso en el que se el tratamiento con Me, posteriormente se reanudo a una dosis de 1/3 de la inicial y acabó el tto con Me.</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ÉXITO</b> en estabilización de la dosis <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 17/18</li> <li>• Intervalo temporal: 7d</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Inicial de ME:</b> 60 mg (Q1-Q3; 15-100).</li> <li>▪ <b>Dosis Inicial- Dosis Final.</b> Con n= 17; Se incrementó en 9, estable en 4 y disminuyó en 4.</li> </ul>	<p><b>✚Efectividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO a Me es efectiva y bien tolerada en el dolor refractario – neuropático.</li> </ul> <p><b>✚Otros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para confirmar el efecto de la ME sobre el dolor neuropático hacen falta estudios prospectivos controlados.</li> </ul>
-----------------	--	--	---	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dx: Douleur Neuropathique 4 (DN4). 10 ítem, 7 síntomas y 3 de exploración. Punto de corte Dx 4/10.</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo</b> Si.</li> <li>• Entre ellos: "Todos": somnolencia, náusea, bradipnea</li> <li>▪ <b>ECG</b> previo a RO</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Evaluación de la RO:</b> dosis el día 7.</li> <li>▪ <b>DDEMo Oral.</b> La dosis previa es calculada como Dosis Diaria Equivalente de Mo Oral</li> <li>▪ <b>Eficacia:</b> de forma general "en base al grado de dolor, necesidad de rescates y fármacos analgésicos no opiáceos".</li> <li>▪ <b>Estabiliza la RO.</b> No definida.</li> <li>▪ <b>Resolución de ES:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resolución Parcial= mejoría.</li> <li>• Resolución Completa</li> </ul> </li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS- FACTORES. NC</b></p> <p><b>10 ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DR Inicial:</b> no se respetó las DR del protocolo. Fue muy variable. Se utilizó para una DDEMoO: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ &lt; 100 mg una DR media 6:1</li> <li>➢ 101 y 300 mg una DR media 7:1</li> <li>➢ &gt; 300 una DR 13:1.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>DR Final (los días 3,7 y 14).</b> Permaneció relativamente estable durante la RO.</li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Tto 3m previos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opiáceos: todos al menos uno, pero 13 recibieron ≥ 2 opiáceos.</li> <li>• Coanalgésicos: todos, en el momento de la RO 17 y no se interrumpió.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Evaluación de la RO:</b> el día 7 por que el 14 no es evaluables por pérdidas. No es un seguimiento post RO.</li> <li>▪ <b>Pacientes con dolor DNR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Con dx de dolor np por DN4: 17.</li> <li>• En los otros 2 NC el tipo de dolor.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Pacientes muy vulnerables.</b> El día 7 había muerto 1. El día 14 habían abandonado la Me 8 pacientes por imposibilidad para tragar.</li> </ul>	
<b>RO DESDE MORFINA A METADONA</b>				
De Conno 1996	Estudia el tratamiento con Me a largo plazo (90 días), en términos analgesia, y tolerabilidad (ES – motivos de suspensión). No estudia de forma específica la RO.	<p>1. Descriptivo. 2. Ca. Milán.</p> <p><b>3. OPIACEOS</b> Desde Mo A. Me</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor y ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si. DNR: NC</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si Tipo de ES: NO</li> <li>▪ <b>Otros.</b> Dificultades de administración</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Cruzado 3 d</li> <li>▪ <b>Dosificación</b> del cambio. →DR. En función de la dosis previa <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Sin opiáceo previo → 3 mg/8h;</li> <li>➢ En tto para dolor moderado-Severo y para Mo ≤ 60 mg /d → 5 mg/ 8 h;</li> <li>➢ Mo 60-90 mg → ≥4: 1;</li> <li>➢ Mo ≥ 100 → 6:1.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>1. N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Revisados.</b> Tratados con Me 196</li> </ul> <p>No cumplen con definición actual de RO: Sin opiáceo previo 51 (26%), con opiáceo 2º escalón 105 (54%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pacientes incluidos</b> = Nº RO. RO de Mo a Me n=36;</li> <li>▪ <b>Nº Evaluables.</b> 36</li> </ul> <p><b>2.RO-FRECUENCIA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ %. NC. Específicamente Me 18%.</li> </ul> <p><b>3. OPIACEOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desde Mo A Me 36; 18%.</li> </ul> <p><b>5. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A)</b></p> <p><b>Dolor y ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Causa más frecuente.</b> Problemas para la ingesta 22/36</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NC= No individualiza el grupo d RO</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A).</b></p>	<p><b>✚ Efectividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La metadona es un analgésico eficaz, con tasas de retirada similar a otros opiáceos.</li> </ul> <p><b>✚ Otra</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La administración de metadona cada 8 horas es eficaz durante la titulación y en el tratamiento a largo plazo.</li> <li>• Los síntomas empeoran a lo largo del tratamiento pero puede ser por Me o por la evolución de la enfermedad.</li> </ul>

		<p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> SI con TIQ</li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> <li>• Dolor: IPS = Integrated Pain Score: intensidad y duración del dolor</li> <li>• Calidad de vida: TIQ=Therapy Impact Questionaire. Cuestionario semanal de 36 ítems con respuestas sobre los 7 días previos.</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> SI Definición</li> <li>• Del TIQ se estudian los síntomas más frecuentemente relacionados con ES como: dolor, disnea, somnolencia, insomnio, confusión, boca seca, nauseas, vómitos, estreñimiento.</li> <li>• Se consideran relacionados con el fármaco y no con la enfermedad según la consideración del paciente</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Días de evaluación.</b> De forma empírica se decide realizar determinaciones los días: 0, 7, 15, 30, 45, 60 y 90.</li> <li>▪ <b>Dolor controlado:</b> reducción del dolor ≥35% con respecto a la línea basal.</li> <li>▪ <b>Paliation Index (IP):</b> número de días con control del dolor/número de días de seguimiento. Es una medida del dolor a lo largo del tiempo</li> <li>▪ <b>Intoxicación -ES Me:</b> síntomas que el paciente relaciona directamente con su administración de metadona y que requieren suspender el tratamiento.</li> </ul> <p><b>8. ANALISIS-GRUPOS. NC</b></p> <p><b>9. ANALISIS-FACTORES.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analiza la asociación entre la analgesia (Paliation Index) y 4 factores (edad, localización del cáncer, dosis de metadona y tratamiento analgésico previo).</li> </ul> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ NC= No individualiza el grupo de RO</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR. NC</b></p> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Seguimiento tras RO:</b> SI. Se realiza una valoración a largo plazo (90 días)</li> <li>▪ <b>SEGUIMIENTO POST RO</b></li> <li>▪ <b>ES- Clasificación.</b></li> <li>▪ Este empeoramiento puede deberse a la evolución de la enfermedad. un empeoramiento de la somnolencia, confusión, estreñimiento y disnea. El insomnio mejoró mucho al inicio del tratamiento para luego empeorar.</li> <li>▪ <b>ES graves que comprometen la vida:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NO.</li> <li>• Incluyendo: depresión respiratoria, coma, alucinaciones, ni se relacionó el tratamiento con la muerte.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Los pacientes abandonaron el estudio por:</b> imposibilidad de tragar lo cual requirió una ruta alternativa en (21; 10.7%); ineficacia analgésica (22;11.2%); ES(13; 6.6%) (somnolencia 10, estreñimiento 3); pérdida de seguimiento (63;32.2%) y muerte en (77;39.3%).</li> </ul>	
Lawlor 1998.	Dose ratio Mo :Me y si varía	<p>1. Descriptivo</p> <p><b>2. PACIENTES.</b> Ca. En Edmonton "Grupo de Edmonton"</p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Bidirec</b> Desde Mo a Me //Desde Me a Mo</li> </ul>	<p><b>1. N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>revisados.</b> NC</li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos</b> 27 .Nº RO 32</li> <li>▪ <b>Evaluables</b> (criterios de inclusión= estabilización):</li> </ul>	<p><b>DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La Me es 11 veces más potente que la Mo.</li> </ul>

	<p>dependiendo de la dosis de Mo</p>	<p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> No. DNR. No procede. No considera el dolor como una indicación de RO sino de incrementar la dosis.</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si. Tipo de ES: NC</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <p><b>“Grupo de Edmonton”</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Criterios de inclusión en el estudio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con Ca y RO de Mo a Me y de Me a Mo.</li> <li>• Datos disponibles computerizados.</li> <li>• Periodo de observación y monitorización previa a la RO. Para poder valorar la situación basal del paciente. RO al menos después de 24 h de la admisión. En los</li> <li>• que ingresan de otro centro, si tienen estos datos, no es necesario este período.</li> <li>• RO al menos 7 días antes de la muerte o alta.</li> <li>• Recibiendo el opiáceo inicial al menos 72h.</li> <li>• En los pacientes con &gt;1 RO un intervalo de al menos 7 días entre las RO.</li> <li>• Pacientes que alcanzaron una dosis estable el opiáceo= se estabilizó la RO.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis:</b> la dosis cambia en 2 d &lt; 20% 2 d = sin subir dosis y menos de 2 rescates=</li> <li>▪ <b>Días:</b> Con un mínimo después del inicio de la RO de: 4 días en RO de Mo a Me 4 d y de 2 días Me a Mo</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ De Mo a Me: Cruzado en 3 días.</li> <li>➢ De Me a Mo: Directo</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ DR Mo Oral A Me Oral-Rectal → 2 2 2 2</li> <li>➢ DR Mo Oral a Mo SC → 2 2 2</li> </ul> </li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Un mínimo de 48 horas antes de la muerte o alta</li> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. NO</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> <li>• Dolor: clasifica con ESS (Edmonton Staging System)</li> <li>▪ ES 2º Opiáceo. NC</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO estabilizada:</b> en protocolo punto 7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SI: en 20 pacientes. EVALUA LAS 20</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ %. NC</li> <li>▪ <b>F-Aumentan.</b> El 70% de las RO se hicieron con un ESS nivel 3. Es decir la mayoría de los pacientes tenían un sd doloroso particularmente difícil de controlar</li> </ul> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <p>Desde Mo a Me 14//Desde Me a Mo 6.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A) NC ES</b></p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A) NC</b></p> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A).</b></p> <p>“ no hubo complicaciones”</p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACIÓN, DOSIS Y DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 20 pacientes</li> <li>• Intervalo temporal. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ de Mo a Me 5 d (4-13)</li> <li>➢ de Me a Mo 4 d (4-5).</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo Inicial.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ de Mo a Me 1165mg (84-24025)</li> <li>➢ de Me a Mo 60(3-240)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>DR:</b> unificada de las dos direcciones de RO. 11.2 (5.06-13.24).</li> <li>▪ <b>Relación DR y dosis previa de opiáceos.</b></li> <li>• SI interviene. Divide las dosis en dos grupos según reciban una dosis &gt; i &lt; de 1165 mg. La DR es 3 veces superior en el 50% de los pacientes que recibían dosis más altas, siendo esta diferencia significativa. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ &lt; 1165 mg 5.42 (2.95-9.09)</li> <li>➢ &gt; 1165 mg 16.84 (12.25-87.95).</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Relación DR la dirección de la RO.</b></li> </ul> <p>NO fueron significativas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo a Me: 11.36 (5.98-16.27)</li> <li>➢ Me a Mo: 8.25 (4.37-11.3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La DR es mucho mayor de la esperada por las tablas de DRE.</li> <li>• La DR Mo a Me depende de la dosis previa de Mo, siendo 3 veces mayor para Mo &gt; 1165 mg/día.</li> <li>• Recomienda una DR en RO de Mo a Me &lt; 1000 mg/día DR 10:1; y para los que reciben dosis &gt; una DR más baja.</li> <li>• La DR Mo a Me y de Me a Mo no depende de la dirección de la rotación.</li> </ul>
--	--------------------------------------	--	---	--

		<p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Analítica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relación entre DR y dosis previa de opiáceo</li> <li>• Factores. Relación de la DR con las dosis previas y con la dirección de la RO.</li> </ul> </li> </ul>																		
Gagnon 1999	Estudia la hipótesis de que la Me es más efectiva en dolor neuropático.	<p>1. DR y el dolor neuropático como factor de riesgo que condiciona la DR (análisis)</p> <p>2. Ca. "Grupo de Edmonton"</p> <p><b>3. OPIACEOS Bidireccional</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Desde Mo Hi a Me.</li> <li>➢ Desde Me a Mo u Hi.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si DNR: NC</li> <li>▪ <b>ES.</b> NO</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <p>"Grupo de Edmonton"</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Opiáceo de elección.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 1ª línea de RO= todos menos la Me.</li> <li>➢ 2ª línea: Las RO a Metadona son reservada para pacientes con RO previa.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Cruzado en 3 d</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> →DR 10: 1</li> <li>▪ <b>Opiáceo previo.</b> Al menos 72 h con el opiáceos antes de RO y separado de otra RO al menos 7 d.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> Si. ESAS</li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b> Dolor: VAS</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> NC</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO estabilizada:</b> 2 d sin subir dosis y menos de 2 rescates; la dosis cambia en 2 d &lt; 20%. Con un mínimo en RO a Me 4 d, desde Me 3d, para otras 2 d.</li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS- FACTORES.</b></p> <p>Analiza la DR en función del tipo de dolor.</p> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p>	<p><b>1. Nº</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Revisados: NC</li> <li>▪ Pacientes incluidos 34 Nº RO 40</li> <li>▪ Con dolor neuropático 22 y sin este 18.</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ De Mo - Hi a Me 11//De Me a Mo - Hi 29.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A) D solo np</b></p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A) NC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No efectiva en dolor np. Analiza eficacia de la metadona en dolor neuropático, llegando a la conclusión de que no es más efectiva.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b> NC</li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo.</b></li> <li>▪ <b>DR<sub>Final</sub>.</b> Expresa la DR de equivalentes de Mo SC a Me Oral. De Mo SC a Me oral entre 5 y 7 veces mayor que la equianalgésica, con un amplio rango con gran desviación de la media.</li> <li>▪ <b>Relación entre la DR y el tipo de dolor.</b> NO hay diferente DR según el tipo de dolor</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">DR según el tipo de dolor SI/NO neuropático (NP)</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>desde Mo a Me</th> <th>desde Hi a Me</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SI NP</td> <td>7.8 ± 5.9</td> <td>3.4 ± 2.5</td> <td>9.9 ± 7.6</td> </tr> <tr> <td>NO NP</td> <td>6.13 ± 2.3</td> <td>4.5 ± 0.5</td> <td>6.4 ± 2.7</td> </tr> </tbody> </table>	DR según el tipo de dolor SI/NO neuropático (NP)						desde Mo a Me	desde Hi a Me	SI NP	7.8 ± 5.9	3.4 ± 2.5	9.9 ± 7.6	NO NP	6.13 ± 2.3	4.5 ± 0.5	6.4 ± 2.7	<p><b>DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DR similar al estudio de Lawlor 1998.</li> <li>• Otros</li> <li>• No se demostró que la Me sea más efectiva en el dolor neuropático.</li> <li>• No es necesario hacer un ajuste en los pacientes con dolor neuropático, pero es necesaria una supervisión clínica estrecha por la variabilidad de la DR de paciente a paciente.</li> </ul>
DR según el tipo de dolor SI/NO neuropático (NP)																				
		desde Mo a Me	desde Hi a Me																	
SI NP	7.8 ± 5.9	3.4 ± 2.5	9.9 ± 7.6																	
NO NP	6.13 ± 2.3	4.5 ± 0.5	6.4 ± 2.7																	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Analítica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Factores. Relación de la DR y el tipo de dolor.</li> </ul> </li> </ul>		
Scholle 1999	Valorar el efecto de la utilización de un protocolo de rotación a Me (ad libitum) sobre la severidad del dolor.	<p>1. 2. Pacientes: Ca.</p> <p><b>3. OPIACEO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Desde.</b> Varios (en realidad Mo) A. Me</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor, D+ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si DNR: Dolor severo tras 2 subidas de opiáceo</li> <li>▪ <b>ES.</b> NO</li> <li>▪ <b>D+ES:</b> Dolor DNR+ ES "intolerables"</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Exclusión.</b> Pacientes con dolor neuropático, incidental o con insuficiencia renal.</li> <li>• <b>Localización.</b> Ingresados.</li> <li>• <b>Modalidad de cambio.</b> Directo - Ad libitum. Una adaptación del modelo de Morley.</li> <li>• <b>Dosificación del cambio.</b> DR Mo (DDEMoP) : Me → 10: 1 ; con un máximo de 40 mg/d</li> <li>• <b>Rescates.</b> Un 10% de la dosis basal. Con dextromoramida (estructura similar a la Me).</li> <li>• <b>Titulación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• administración de Me "ad libitum.</li> <li>• La dosis diaria es administrada ≥3 horas según requiera la analgesia.</li> </ul> </li> <li>• <b>Estabilización.</b> Cuando se estabiliza la dosis, esta es administrada cada 12 h.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> Si. ESAS</li> <li>▪ <b>Instrumentos específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor: E Categórica de 5 puntos: 0 = no dolor hasta 4 = dolor insoportable</li> <li>• Cognitiva. MMSE</li> <li>• Tto sintomático. Disminución de analgésicos no opiáceos</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> NC</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p>	<p><b>1. N</b></p> <p>Revisados. NC Pacientes incluidos = Nº RO 33</p> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Desde.</b> Morfina 31= Mo Oral 19 y diamorfina parenteral 12; FTD 2 A. Me</li> <li>• Se puede considerar una rotación desde morfina</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A) Dolor + ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Causa más frecuente.</b> Dolor 79% (26/33) y ES + dolor 21% (7/33). No hay casos de solo por ES.</li> <li>•</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> NC</li> <li>▪ <b>Dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficaz en el control del dolor. Resolución parcial= mejoría (≥ 2 puntos de bajada) o resolución, en 78% (26/33).</li> <li>• Resolución completa en 11 pacientes</li> <li>• Fracaso en 4 , realizándose otras técnicas analgésicas.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES.</b> NC = No es el objetivo de la RO</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estabilización de la RO. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ En el periodo de Titulación: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia. 26/33=78%</li> <li>• Intervalo temporal. 3d (2-18) <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ En el periodo de Estabilización: cambia la dosis en 15 pacientes.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo Inicial (DO<sub>i</sub>).</b> DDEMo (n=33) 480 (20-1200) mg/d</li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo Final (DO<sub>f</sub>).</b> Me (n=29) 80 (20-360) mg. En todos los casos fue inferior a la calculada inicialmente</li> </ul>	<p><b>✚ Efectividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El cambio a Me es eficaz en el control del dolor.</li> </ul> <p><b>✚ DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La DR entre Mo y Me es distinta, significativamente menor y con una amplia variación, de la señalada en los estudios de DRE de dosis única.</li> <li>• Utilizan una DR Mo a Me 10:1 y refieren que en sus experiencias siguientes limitan la dosis inicial de comienzo de Me a 30 mg.</li> </ul> <p><b>✚ Protocolo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Este protocolo ha demostrado ser seguro. Consideran que otros (Morley 1993, De Conno 1996, Watanabe 1996 y Mercadante 1996) pueden ser más peligrosos y producir toxicidad.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMO.</b> Las dosis de los distintos opiáceos fueron calculadas como la dosis diaria equivalente de Mo.</li> <li>▪ RO eficaz en control del dolor.</li> <li>• Disminución puntuación del dolor en 2 o más puntos.</li> <li>• Incluye resolución parcial y completa.</li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS- FACTORES. NC</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DR. NC.</b> No es un estudio de DR</li> </ul> <p><b>8. RESULTADOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evaluación del protocolo: es eficaz.</li> </ul>	
<b>RO DESDE OXICODONA A METADONA</b>				
<b>RO DESDE HIDROMORFONA A METADONA</b>				
Bruer a 1996	<p>Estudia las DR en el cambio de hidromorfona a metadona. Con el objetivo de estudiar si la Me es más potente que lo que establecen las tablas equianalgésicas y sí varía según la dosis de opiáceo previa.</p>	<p>1. DR y factores relacionados (análisis) 2. Ca. "Grupo de Edmonton"</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desde Mo a Hi; Hi a Mo; HI a Me</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor, ES, D+ ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si DNR: NC</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si NTX: Si</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b> "Grupo de Edmonton"</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Opiáceo de elección.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 1ª línea de RO= todos menos la Me.</li> <li>➢ 2ª línea: Las RO a Metadona son reservada para pacientes con escalada de dosis o RO previa.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Mixto <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RO a Mo o Hi en 1 día.</li> <li>➢ RO a Me en 3 d (no recoge el protocolo de realización.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> →NC</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> <li>• Dolor: NC</li> <li>• Delirio: Criterios generales previos al DSM IV.</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b></li> <li>• Si Clasifica: Sedación. Depresión Respiratoria</li> </ul>	<p><b>1. Nº</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Revisados.</b> 733 Paciente incluidos = nºRO 113</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>F-Aumentan.</b> Presencia de dolor no controlado.</li> </ul> <p><b>3. OPIACEOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mo a Hi 36, Hi a Mo 12; Hi a Me 65</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A)</b> Dolor, ES,D+ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Causa más frecuente.</b> Condicionada por el protocolo <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ En el cambio a Me el principal motivo fue el dolor.</li> <li>➢ En los otros el cambio fue ES.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A) NC</b></p> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En las RO a Me 8 pacientes 12% presentaron somnolencia o depresión respiratoria, en las otras RO no se presentan.</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b></li> <li>• <b>Intervalo temporal.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ a Hi (1d), se estabiliza en 24 – 48 horas.</li> <li>➢ a Me (3d), estabiliza a los 3 a 6 días.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo. NC</b></li> <li>▪ <b>DR.</b></li> <li>❖ A: En las RO sin metadona.</li> <li>▪ <b>DR:</b> Similares a los ratio de 5 y 0.2 reportados en las tablas de DR Equianalgésicas previas.</li> </ul>	<p><b>✚ Frecuencia.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor frecuencia de RO a Me en pacientes con dolor no controlado por su uso en sd dolorosos de más difícil control, lo cual viene determinado por los protocolos de uso de la me como 2ª línea en su centro.</li> </ul> <p><b>✚ Efectividad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las RO a Me son menos seguras que a otros opiáceos y deberían restringido a médicos con experiencia.</li> </ul> <p><b>✚ DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La Me es 10 veces más potente que lo que sugieren las tablas equianalgésicas (DRE).</li> <li>• Recomendando DR desde Hi a Me mayores que las equianalgésicas (DRE), y en los pacientes que reciben &gt; 300 mg/d de Hi usar DR al menos un 60% mayores.</li> <li>• En las RO a Me la DR depende de la dosis del opiáceo previo. Es mayor a mayor dosis del opiáceo previo, en los cambios desde Hi y esto probablemente también ocurre desde Mo. Esto es único entre los opiáceos.</li> <li>• La DR de los distintos opiáceos es muy amplia, por lo que el proceso de buscar la dosis óptima debe de ser individualizado.</li> </ul>

		<p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO- Estabilizada.</b></li> <li>▪ <b>Estabilización de dosis:</b> la del primer día cuando en 2 días consecutivos permaneció sin cambios y en esos días no se administran más de 2 dosis de rescate.</li> <li>▪ <b>Sedación severa:</b> la comunicación con el paciente es imposible y es necesario suspender el opiáceo o administrar naloxona.</li> <li>▪ <b>Depresión respiratoria:</b> afectación respiratoria que requiere suspender el opiáceo o administrar naloxona.</li> <li>▪ <b>Intoxicación:</b> presencia de sedación severa o depresión respiratoria.</li> </ul> <p><b>8. ANALISIS-GRUPOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estudia los 3 tipos de RO.</li> </ul> <p><b>9. ANALISIS-FACTORES.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dosis previa de opiáceo y DR.</b> Compara la DR de los pacientes según la dosis de opiáceo previa, comparando el 25% que recibían las dosis más alta con el 75%</li> </ul> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Analítica.</b> Relaciones de DR con tipo de dolor y dosis de opiáceo inicial.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ de Mo a Hi 5.33 (4.9-6.4);</li> <li>➢ de Hi a Mo 0.28 (0.22-0.33)..</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Relación DR y dosis del opiáceos previo.</b> NO, la DR es independiente de la dosis del opiáceo previo</li> <li>❖ B: En las RO con metadona.</li> <li>▪ <b>DR:</b> aproximadamente entre 6 y 10 veces (60%) mayor que lo que sugieren las tablas de equianalgesia. De Hi Sc a Me 1,14 (0.52-2.04).</li> <li>▪ <b>Relación DR y dosis del opiáceo previo.</b> SI. La ratio es mayor cuanto más alta es la dosis previa, y esta relación es estadísticamente significativa. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Dosis &lt; 330 mg DR 0.95</li> <li>➢ Dosis &gt; 330 mg/d DR 1.6</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En los cambios que no incluyen a la metadona, la DRE es similar a la DR en los cambios de opiáceos que</li> <li>• En los cambios que incluyen a la metadona, la DRE difiere ampliamente de la DR, por lo que sí se usan tablas de DRE existe un puede ocurrir una toxicidad severa o la muerte.</li> </ul>
Ripamonti 1988 (AO)	Determinar si la DR depende de la dosis del opiáceo previo.	<p>1.. Multicéntrico (2 localizaciones diferentes, Milan y Edmonton) y con distintos opiáceos de partida.</p> <p>2. Ca. En Milán y Edmonton.</p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ En Milán. Desde. Varios: Mo, Ox, codeína, buprenorfina y dextrometorfano.</li> <li>➢ En Edmonton. Desde Hi.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> ES, D+ES, Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> No. DNR. No procede.</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si NTX:</li> <li>▪ Dolor + ES</li> <li>▪ <b>Otros:</b> Problemas de ingesta</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> NC, probablemente cruza 3d.</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b></li> </ul>	<p><b>1.Nº</b></p> <p>Revisados. NC Pacientes incluidos =Nº RO. <b>88</b></p> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Milán los más frecuentes fueron Mo (15) y OX (15) (n=30, de 51 = 58%).</li> <li>➢ Edmonton 37 desde Hi.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (tabla 5A) ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Causa más frecuente.</b> dolor + Efectos secundarios.</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 5A) NC</b></p> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 6A). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dosis de opiáceo inicial.</b> Muy diferente entre Edmoton 23l mg/d (36-1080) y Milán 3 mg/d (1-60)</li> <li>▪ <b>(Dosis Opiáceo Final (DO<sub>F</sub>).</b> Me 243 mg (rango 12-1520 mg)</li> </ul>	<p><b>+DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosis del opiáceo desde el que se rota puede cambiar mucho entre los centros y países (Canadá- Milán).</li> <li>• La metadona es más potente de lo que se había descrito previamente en la literatura.</li> <li>• La DR Hi a Me es mayor de la que sugieren las tablas equianalgésicas.</li> <li>• La DR depende de la dosis previa del opiáceo. Los expuestos a dosis más bajas de opiáceos requirieron dosis relativamente más altas de Me para alcanzar la analgesia adecuada</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modificación de dosis hasta: hasta un 30 %/ día. Se incrementa si dolor. Se disminuye si ES.</li> <li>▪ <b>FASE de Titulación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración: 3 d. Tiempo que consideran necesario dada la vida media para estabilizar la dosis.</li> <li>• Dosificación e intervalo de administración           <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Día 1:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosificación: Basal 5 mg y Rescate</li> <li>• Intervalo de administración. Basal / 4h y Rescates / 1 h</li> </ul> </li> <li>➢ Día 2 y 3:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosificación: igual o modificación hasta del 30%</li> <li>• Intervalo de administración. Igual</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ <b>FASE DE ESTABILIZACIÓN:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración: &lt; día 4</li> <li>• Dosis alcanzada con cambios de hasta el 30%</li> <li>• Administración: Basal / 8h y Rescates / 3 h</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Finalización de la RO:</b> día 7.</li> </ul> <p><b><u>6. EVALUACIÓN.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. NO</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor: EA Verbal 0 a 10. Compara Día 1 y día 7.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo. SI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ES intensidad</li> <li>• ES graves o serios que amenazan la vida</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMO.</b> Dosis Diaria equivalente de Mo</li> <li>▪ <b>RO estabilizada.</b> Empíricamente pasadas 72 h</li> <li>▪ <b>RO finalizada.</b> Empíricamente día 7.</li> </ul> <p><b><u>8. ANALISIS-GRUPOS.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grupos definidos previamente.</li> </ul> <p><b><u>9. ANALISIS-FACTORES.</u> NC</b></p>	<p><b><u>6. SEGURIDAD (Tabla 6A).</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Síntomas: NC</li> <li>▪ Graves que comprometan la vida. NO</li> <li>▪</li> </ul> <p><b><u>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 44 = 85%</li> <li>• Intervalo temporal: de forma empírica el día 7 (lo denomina T1)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo Inicial.</b> En DDEmo. Media 526mg con rango 40-175 y mediana 480 mg.</li> <li>▪ <b>Dosis de Metadona el día 7.</b> Media 62 mg con rango 6-270 y mediana 43 mg.</li> <li>▪ <b>DR:</b> Media 14.3 (rango 0.7-120); mediana 10.</li> <li>▪ <b>Relación entre la dosis previa equivalente de morfina y metadona.</b> Si significativa, pero baja y con alta variabilidad individual.</li> <li>▪ <b>Relación DR con dosis previa DDEMO.</b> Si, correlación débil.</li> </ul> <p><b><u>8. OTROS</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Abandonos:</b> 3 abandono del tto por causas no relacionadas con la RO: 1 por no tragar y 2 sin registro de la causa.</li> </ul>	
--	---	---	--

Tabla VII.3.5. Estudios retrospectivos: motivo del cambio y Eficacia											
Autor	Nº Pacientes	MOTIVO de la RO			EFICACIA: Frecuencia de presentación y resolución.						
		Pacientes que lo presentan N (%)			Pacientes en que mejora/ pacientes que lo presentan n(%)						
		Dolor	ES	Dolor + ES	Mejoría con la RO en %						
					GLOBA L	NTX			DIGESTIVOS	DOLOR	
									OTROS		
<b>RO A VARIOS OPIACEOS</b>											
De Stoutz 1995, JPSM	111 RO en 80 pacientes.  Analiza motivo en 111.  Analiza resultados en las 80 primera de cada paciente.	Analiza el motivo en las 111			Analiza el motivo en 111 pero el resultados solo en la primera de cada paciente n=80.						
		N= 111 18 (16%)	N= 111 92 (84%)			N= 111 Total: NC/ 82 (74%) (NC %)		N= 111 Total: NC /11(10%)			
		N= 80 10 (12%)	N= 80 70 (87%)		N= 80 58/80 (73%)	N= 80 primeras rotaciones Total: 48/ 66 73 %  Delirio 27/ 41 66 % Alucinaciones 10/ 15 67 % Mioclonias 9/ 9 100% • Mejora la atención no MMSE. • Síntoma más específico de NTX mioclonias y se beneficia de la RO el 100%		N= 80 primeras rotaciones Total: 3/5  Nauseas 2/4 Irritación rectal (supositorio de Me) 1/1 • El nº de casos es insuficiente para valorar eficacia		N= 80 7(9% )/10 (12%) 70% • Mejoría en el 70%	
Bruera 1995	SIN protocolo Pacientes =117 RO=23  CON protocolo Pacientes =162. RO= 67	NC	NC	NC	Frecuencia de presentación A: "Alteración del estado mental " (IMS) SIN = 32%; CON= 42%  B: " IMS agitado". SIN=26%; CON=10%						
					<ul style="list-style-type: none"> <li>El protocolo aumenta la frec de RO</li> <li>Es uso del MMSE permite un dx precoz, antes de que el paciente desarrolle delirio agitado en un 16%</li> <li>Se detectó una diferencia significativa en: la frecuencia de IMS agitado; en el uso de haloperidol y otros psicofármacos, siendo menor en el grupo de intervención (10% y 0,12 %), con respecto al otro grupo (26% y 0,38%).</li> </ul>						
Klobe 2000	Pacientes 103 RO 142 Analiza las 142	28 (20%)	61 (43%)	22 (16%)	65%	NTX 41/53 77%		Digestivos 52/69 75%			
		OTROS: Elección del paciente 18% Cambio de vía de tto 4%				Delirio 13/20 Sedación 24/33 Alucinaciones 5/9 Mioclonias 0/ 1		Nauseas/vómitos 24/33 Estreñimiento 28 /36			

Reddy 2013	Evalúa 114 RO	95 (83%)	15		74 (65%)	NTX /13 (12%)	Nauseas 2		
		OTROS: 1 Renal 1. Disfagia 1. Prurito 1.				NO DESGLOSA <b>ÉXITO.</b> Frec: 74/114 =65%. <b>FRACASO:</b> 46 /114 = 40% <b>En dolor.</b> Mejoría global <b>En ES:</b> mejoría global			
		Mas de 1 motivo 27/114 = 24%							
Reddy 2014	Estudio de supervivencia continuación del anterior								
Walker 2008	Evalúa 29	6/29 21%	8/29 28%		NC	NC	NC	No valorable por falta de registro.	
		Otras: 10= 34%. No especifica Desconocido 5 =17%							
<b>RO A MORFINA</b>									
Lawlor 1997	74 pacientes con 94 RO	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	
<b>RO A HIDROMORFONA</b>									
Lee 2001	55	2	34	19	>80%	Total >80%	Nauseas /vómitos 16/18 (89%)	RO solo por dolor en 2 pacientes Hay registros para su evaluación en 35 pacientes. No era un dato primario. Mejoría en 35/ 42 83% • SI mejoró: 35 • No mejoró: 7 • NC 13	
		Delirio 19 / 23 (82%) Alucinaciones 15 /15 (100%) Somnolencia 23/27 (85%) Pesadillas 5/5 (100%)							
Clemens 2007	81	SI	SI	SI		NC de forma desglosada. Describe los síntomas presentes al inicio y al final de la RO			
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PreRO: caquexia en 27= 33.3%; disnea 23= 28.4%; sudoración 49= 60.5%;</li> <li>▪ Post RO: caquexia en 27= 33.3%; disnea en 7= 8.6%; sudoración 3= 3.7%;</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PreRO: Nauseas 39= 48.2%; vómitos 22=27.2%; estreñimiento 53= 65.4%.</li> <li>▪ Post RO: Nauseas 6= 7.4%; vómitos 3=3.7%; estreñimiento 4= 4.9%.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En los dos grupos disminuyó la intensidad del dolor y el número de rescates.</li> <li>▪ PreRO. En 77/ 81= 95%</li> <li>▪ PostRO. En 5/63= 6.2%</li> <li>▪</li> </ul>	
Oldenmenger 2012	104	*		43	> 79%	▪ 34/43 79%		▪ En 52/ 61= 85%	
		* Dolor ±problemas de volumen 61 59%							
<b>RO A FENTANILO Y FENTANILO TRAN-DERMICO</b>									

Watanabe 1998	RO 17			17		Mejoría en 7 /10= 70% • Delirio: mejoría cognitiva 4/9; mejoría de agitación 1/2 • Alucinaciones 3/3 • Mioclonias 4/4		Se estabilizan 10 /17 (60%)
Jia 2015	RO 156	82 53%	40 26%			NC	NC	NC
		Otros: Disfagia 31= 20% Desconocida: 3=2%						
Paix 1995	RO 10	NO	9	1	Mejoría 100%	NTX 4/5 • Delirio 2/3 • Alucinaciones 1/1 • Somnolencia 1/1(a las 24h de cesar Mo)	Nauseas/vómitos 6/6 Depresión respiratoria+ somnolencia 1/1	NO RO solo por dolor • Mejoró: 4 • Igual: 6 • Sin control: 1
Hayasi 2014	RO 68	9	25			Disminuyó de forma significativa la somnolencia Somnolencia 9/16 =56% Delirio 5/9	Disminuyó de forma significativa el estreñimiento Nauseas /vómitos 11/16 Estreñimiento 7/24 = 29% Distensión abdominal =/1.	NC por separado
		Otros: 34 Disfagia 17. Alta 5. Anorexia 4, ES de tto Ca 1, retirada 1, Desconocida 6						
<b>RO A METADONA</b>								
<b>RO DESDE VARIOS OPIÁCEOS A METADONA</b>								
Hagen 1999	Pacientes 29	NO	13/29 45%	NO	18/29 62%	Somnolencia NC/4 (13%)	• Nauseas y vómitos NC/4 (13%) • OTROS: 5	No es el objetivo de la RO
		Otros: 16. Problemas de ingesta 9 (31%). Coste del opiáceo 7(24%)						
Mercadante 2012	NC							
Rhondal 2013	18	18	NO			No es el objetivo de la RO		16/18 89%
<b>RO DESDE MORFINA A METADONA</b>								
DeConno 1996	RO 36	3	4					Problemas de ingesta 22 Desconocido 7
Lawlor 1998	RO 20	NC	NC	NC	NC	NC		NC
Gagnon 1999	40	44 Dolor np	0	0	NC	NC		NC

Scholes 1999	Pacientes 33	26 (79%)	NO	7 (21%)	78%	NC	NC
<b>RO DESDE HIDROMORFONA A METADONA</b>							
Bruera 1996	3 tipos de RO N 113	Mo a	4	23	4	NC ES solo NTX. Mayor frecuencia de ES al ser los primeros opiáceos de elección en la RO	NC
		Hi 36	-----	-----	-----		
		Hi a	0	9	1		
		Mo 12	-----	-----	-----		
		Hi a	24	8	15	ES solo NTX	Mayor frecuencia por dolor, al ser una RO de 2ª elección, reservada para pacientes con escalada de dosis o con RO previa
Ripamonti 1998 (AC)	Pacientes 88	NO	6	61		NC	NC
		Otros. Disfagia 21					2 centros sin diferencia
<b>RO LEVO-METADONA ( ISÓMERO ACTIVO DE LA METADONA)</b>							
Ostgathe 2012	48	NC					

Tabla VII.3.6. Estudios retrospectivos: descompensación del dolor y efectos secundarios del segundo opiáceo (toxicidad).		
	Descompensación a dolor	Efectos secundarios del nuevo opiáceo (toxicidad)
<b>RO A VARIOS OPIÁCEOS</b>		
Stouz 1995	NC	NC
Bruera 1995	NC	NC
Kloke 2000	NC	NC
Reddy 2013	NC	NC
Reddy 2014	NC	NC
Walker 2008	NC	NC
<b>RO A MORFINA</b>		
Lawlor 1997	NC	NC
<b>RO A OXICODONA</b>		
<b>RO A HIDROMORFONA</b>		
Lee 2001	NC	NC
Clemens 2007	NC	NC
Oldenmenger 2002	9/86	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES digestivos</b></li> <li>• Frec: N°: 7 /86:</li> <li>• Clasificación: Náuseas 3. Estreñimiento 4.</li> <li>• Intensidad: tolerables, estando satisfechos médico y paciente.</li> </ul>
<b>RO A FENTANILO Y FENTANILO TRASNDÉRMICO</b>		
Watanabe 1998	NC	NC
Paix 1995 (F)	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Interrupción del tratamiento por ES:</b> n= 1</li> <li>Un paciente anciano precisó disminuir la dosis del fármaco por somnolencia y la infusión fue interrumpida el día 19.</li> </ul>
Hayashi <sup>9</sup> 2014		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES- Clasificación:</b></li> <li>• disfunción hepática en 1 paciente, síntomas cutáneos en 1 y depresión respiratoria en 1.</li> <li>▪ <b>ES grave compromete la vida:</b></li> <li>• Dep Resp 1.</li> </ul>
Jia 2015	NC	NC
<b>RO A METADONA</b>		
<b>RO DESDE VARIOS A METADONA</b>		
Hagen 1999	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frecuencia.</b> En 20/29; 69%.</li> <li>▪ <b>ES clasificación.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Somnolencia 12/20; 60%. Fue leve, transitoria y respondió a metilfinidato.</li> <li>○ Náuseas en 6, de los cuales 4 requirieron suspender la RO.</li> <li>○ Sudoración. 1 paciente.</li> <li>○ Cefalea. 1paciente</li> <li>○ Delirio. 1 paciente.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Intensidad:</b></li> <li>Leve. 6. Moderados 9. Severos 5.</li> <li>▪ <b>Grave- suspendió la RO:</b> en 5/29 = 17%.</li> <li>▪ <b>Grave- Compromete la vida:</b></li> <li>Intoxicación severa con disminución vigilia que precisó ingreso y naloxona en 1 paciente. En este se continuo la RO a Me posteriormente con éxito</li> </ul>
Mercadante 2012	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES Grave- compromete la vida:</b></li> <li>Depresión respiratoria con naloxona. 1 caso. Se trató saltando una dosis y acabó el tto con Me.</li> </ul>
Rhondali 2013	NO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES clasificación.</b> Somnolencia: 9 en los primero 4 días.</li> <li>▪ <b>ES Grave- compromete la vida .</b></li> <li>Depresión respiratoria, 1 caso el día 2 con en el que se el tratamiento con Me, posteriormente se reanudo a una dosis de 1/3 de la inicial y acabó el tto con Me.</li> </ul>
<b>RO DESDE MORFINA A METADONA</b>		
DeConno 1996	NC	NC
Lawlor 1998	NC	NO
Gagnon 1999	NC	NC
Scholes 1999	NC	NC
<b>RO DESDE HIDROMOFONA A METADONA</b>		
Bruera 1996.		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Interrupción de la rotación:</b> Transitoria: 8</li> <li>▪ <b>ES-Grave que compromete la vida:</b></li> <li>Se detectó sedación severa o depresión respiratoria en 8 pacientes 65 (12%) de los rotados a mentadona y no en las otras rotaciones. Siendo preciso usar naloxona en 3 pacientes, pero no fue necesario en ningún caso interrumpir la rotación y fue posible continuarla con dosis menores.</li> </ul>
Ripamonti 1998	NC	NC
<b>RO DESDE FENTANILO Y FTD A METADONA</b>		
Ostgathe 2012 (120)	NC	NO



Tabla VII.3.7. Estudios prospectivos: características generales.

(Ver previamente la tabla 2 y 3, características analizadas y abreviaturas utilizadas respectivamente, para seguir la mejor interpretación de esta tabla)

RO A VARIOS OPIÁCEOS		
Ashby 1999	Determinar la efectividad RO en mejorar efectos 2 <sup>a</sup> opiáceos	<p>1. 2. Ca. En Melbourne</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde. Varios: Mo, Me, F, sufentanilo y pethidina.</li> <li>• A. Varios, los mismos excepto pethidina.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> ES, O</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dolor. No. DNR. No procede.</li> <li>▪ ES.</li> <li>• NTX: confusión, somnolencia, mioclonias.</li> <li>• Digestivos: náuseas y vómitos.</li> <li>▪ Otros: Alto volumen de infusión, IR, Reacción Local.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Localización. Ingresados.</li> <li>▪ Modalidad de cambio de opiáceo. NC</li> <li>▪ Dosificación del cambio. DR <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo Oral a Mo Parenteral → NC</li> <li>➢ Ox Oral y rectal a Mo Oral → 222</li> <li>➢ Fentanilo a Mo Parenteral → 6622</li> <li>➢ Fentanilo a Subfentanilo → 1022</li> </ul> </li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Instrumentos Múltiples. SI con ESAS.</li> <li>▪ Instrumentos Específicos.</li> <li>• Dolor: EA- EAVerbal.</li> <li>• Delirio: SI/NO. Información de notas clínicas y en un 25% de los pacientes test cognitivos MMSE o AMTS (Abbreviated Mental Test Score).</li> <li>• ES Digestivos: Nauseas si/no. Vómitos con el N<sup>o</sup>.</li> <li>• Somnolencia: EC de 4 puntos (0 = no somnolencia, pacientes alerta; 4 = inconsciente e indespertable).</li> <li>▪ ES 2<sup>a</sup> Opiáceo. NC</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DDEMoP.</li> </ul> <p>La dosis de los opiáceos fue transformada en dosis diaria equivalente de Mo parenteral.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosis estabilizada: NC</li> <li>▪ RO eficacia en dolor.</li> </ul> <p><b>1. N<sup>o</sup>.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rev: NC</li> <li>▪ Pacientes incluidos: 49 n<sup>o</sup> RO 55</li> <li>▪ N<sup>o</sup> Evaluables: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evalúa los 49 pacientes, no las RO.</li> <li>• Dentro de ellos analiza las RO por ES, no por otros motivos n= 43.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desde. Inicial más frecuente fue Mo (n 44; 80%)</li> <li>▪ A. Principalmente a F y sufentanilo (n 43; 78%)</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> ES, O</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Causa más frecuente. Solo RO por ES, los más frecuentes NTX y dentro de esta el delirio.</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Global. 74%. Respondieron 32 y no respondieron 14 personas.</li> <li>▪ En dolor. No fue el objetivo de la RO</li> <li>▪ En ES. NTX 66% y Digestivos 68%</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9). NC</b></p> <p>Sin Cambios en 42. Sin ES 43. El dolor empeoró y se interrumpió la RO por descompensación en 1 caso.</p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estabilización de la RO. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: n= 42</li> </ul> </li> <li>▪ Dosis Opiáceo Inicial (DO<sub>i</sub>). DDEMoP mg/24h 24 (rango 3-900); 60 % recibiendo ≤ 35 mg/24h. No se pudo determinar en 13 pacientes.</li> <li>▪ Dosis Opiáceo Final (DO<sub>f</sub>). Fue necesario incrementar la dosis inicial en un 30% para mejorar la analgesia. Hace una</li> <li>▪ Comparación de la Dosis inicial y final. La presenta en intervalos en una figura de barras.</li> <li>▪ Describe pero no analiza la relación entre la DR y la respuesta a la RO.</li> </ul> <p><b>✚ Efectividad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO es eficaz en la mejoría de los efectos secundarios opiáceos, tras haber excluidos otras causas tratables, y debe de ser considerada en los pacientes que los presentan.</li> </ul> <p><b>✚ DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La DR depende de la respuesta a la RO.</li> </ul> <p><b>✚ Otros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opiáceo de elección. La elección del opiáceo al que se rota depende de la disponibilidad del mismo en el país, de la dosis y de la ruta de administración.</li> <li>• En cuanto a los efectos secundarios opiáceos, la incidencia y severidad de los difieren entre los opioides en el mismo paciente.</li> <li>• La practica de la RO ha mejorado la calidad de vida de los pacientes. Antes de las RO: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomendaba adaptarse a los ES del fármaco.</li> <li>• Se aceptaba una peor tolerancia del dolor para no escalar el opiáceo y sus ES.</li> <li>• Se utilizaban más catéteres espinales.</li> </ul> </li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Valoración.</b> Utilizando las puntuaciones de dolor y el nº de rescates, sin precisar más.</li> <li>▪ <b>Clasificación:</b> Mejor, Peor, Sin Cambios</li> <li>▪ <b>RO eficacia en ES.</b> Respuesta</li> <li>▪ <b>Respuesta:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Completa: resolución completa y sin ser necesario tto sintomático.</li> <li>➢ Parcial: resolución parcial o o fue posible retirar el tto sintomático.</li> <li>➢ Peor</li> <li>➢ Sin Cambios.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>8. ANALISIS GRUPOS</b> Compara DR en respondedores y no respondedores con respecto a la resolución de ES.</p> <p><b>9. ANALISIS FACTORES. NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> </ul>	<p>SI influye, los respondedores tuvieron DR más altas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ SI Respondedores n= 32: &gt; para la mitad y &gt; del doble para 1/3.</li> <li>➢ NO Respondedores n=14: ≤ DR que la inicial.</li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Relación ES y dosis de opiáceos.</li> <li>▪ Los ES que no respondieron no se relacionaban con las dosis y podían ocurrir con dosis relativamente bajas.</li> <li>▪ Seguimiento post RO. Si</li> </ul>	
Müller-Busch 2005	Estudia la eficacia de la RO	<p>1. Multicéntrico. 2. Ca. En Berlín</p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde. Varios: Mo, FTD, buprenorfina, hidromorfona, Me, etc</li> <li>• A. Varios: más frec Mo y FTD.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor y ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dolor. SI DNR. NC</li> <li>▪ ES. SI.</li> <li>• NTX: SI Mareos, alucinaciones, mioclonias.</li> <li>• Digestivos: SI. Nauseas-vómitos y estreñimiento.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Localización:</b> ingresados y ambulatorios.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> NC</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo IV-SC a MoOral →1:3</li> <li>➢ Hi a MoOral →:7,5</li> <li>➢ Ox a MoOral →1:1,5</li> <li>➢ Me a MoOral →1:10</li> <li>➢ Fe a MoOral →1:100</li> <li>➢ B oral o TD a MoOral →1:70</li> </ul> </li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples NC</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> </ul>	<p><b>1. Nº.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nº revisados.</b> 412 revisados <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Sin RO= sin cambio de vía de administración ni RO: 234 (57.2%)</li> <li>➢ CON lo que denomina RO y que incluye cambio de vía y RO.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos = Nº RO. 49.</b> No ingresados 32 e ingresados 17.</li> <li>▪ Evaluables. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO <ul style="list-style-type: none"> <li>• Por no tener Ca 104. Si tenían Ca 308.</li> <li>• Por ser un cambio de ruta (no se considera RO): 129 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ SI: lo que denomina "rotación verdadera"= 49 (11.9%)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Pero no es posible hacer una evaluación en profundidad la RO; pues analiza conjuntamente el cambio de Vía y las RO; de esta forma los resultados deben de ser usados con precaución.</p> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b></p> <p>En la descripción no separa cambio de vía de la verdadera RO, por lo que los datos deben de ser usados con precaución.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ %. 12%</li> <li>▪ <b>F-Aumentan.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ES de NTX: mareos, alucinaciones y mioclonias; y con prurito.</li> <li>• Se relaciona con pertenecer al grupo de ingresados.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>+ FRECUENCIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia baja de RO, un 12 %, comparado con otros estudios. Lo relacionan con:</li> <li>• Manejo clínico de las situaciones de ineficacia: adaptación de la dosis, de la vía, el uso de coanalgésicos y coadyuvantes.</li> <li>• Una falta de experiencia con el uso de distintos opiáceos.</li> <li>• Factores relacionados con la Frecuencia de RO. Se relaciona con la presencia de NTX, lo cual es lógico al ser el motivo de RO.</li> <li>• Al no separar los resultados de lo que es cambio de vía con lo que es cambio de opiáceo los resultados son poco significativos de las RO.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor. Escala Categórica de 5 puntos. Por los pacientes y sí estaban incapacitados por los familiares.</li> <li>• Delirio: MMSE.</li> <li>• <b>ES 2º Opiáceo.</b> NC</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DDEMoOral.</b> La dosis de los opiáceos fueron transformadas en dosis diaria equivalente de Mo oral.</li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS y FACTORES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Compara 2 grupos:</b> SIN cambio de vía ni de opiáceo y CON cambio de vía y/o de opiáceo.</li> <li>• <b>Compara 2 grupos:</b> AMBULATORIOS e INGRESADOS.</li> </ul> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Descriptiva.</b> Toda la estadística, incluido los factores relacionados con la frecuencia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>F-Disminuyen.</b> NC</li> <li>• <b>F- No modifican.</b> Dosis previa de opiáceo. Presencia de síntomas digestivos: estreñimiento, náuseas y vómitos.</li> </ul> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Desde.</b> Varios: El opiáceo inicial más frecuente fue Mo</li> <li>• A. Mo (n=25), F (n=11), Buprenorfina (n=4), Hi (n=1), Ox (n=3), Me (n=1), otros (n=4).</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> NC <b>Dolor y ES</b></p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8).</b></p> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b> NC</p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b> NC</p>	
Mercante 2009	Evaluar la RO en términos de: indicaciones, frecuencia y factores predictivos de realizarla.	<p>1. Frecuencia y factores relacionados con ella (análisis). Eficacia y factores relacionados con ella.</p> <p>2. Ca. En Palermo "Grupo de Palermo-Mercadante"</p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Desde.</b> Varios: Mo, Me, FTD, y buprenorfina</li> <li>• A. Varios: los mismos, con 5 grupos de cambio.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES, D+ ES, O</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dolor.</b> Si <b>DNR.</b> Pobre respuesta analgésica después de haber doblado la dosis en una semana.</li> <li>• <b>ES.</b> Si</li> <li>• <b>NTX:</b> SI: confusión, mioclonias o somnolencia <math>\geq 2</math> en EC de 0 a 3.</li> <li>• <b>Digestivos:</b> Si estreñimiento o boca seca</li> <li>• <b>D+ ES</b></li> <li>• <b>Otras.</b> Si: preferencia o conveniencia, por ej, disfagia que limita la VO.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b> "Grupo de Palermo-Mercadante".</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Exclusión:</b> recibir tto específico para el cáncer.</li> <li>• <b>Otros fármacos:</b> analgésicos no opiáceos: SI. Adyuvantes: SI. Tto sintomático como laxantes= SI. A la misma dosis previa a RO.</li> <li>• <b>Modalidad de cambio.</b> Directo.</li> <li>• <b>Dosificación del cambio</b></li> </ul>	<p><b>1. Nº.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rev</b> 345</li> <li>• <b>Pacientes incluidos</b> 118. NºRO 129; 1 RO en 96 y más de 1 RO 34.</li> <li>• <b>Evaluables:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO: 44 pacientes fueron excluidos del análisis por estar en grupos pequeños de cambio de opiáceo o por falta de datos.</li> <li>➢ SI: 74 que recogen las principales frecuencias de RO</li> </ul> </li> <li>• Evaluable la eficacia estrategia de tratamiento: 345</li> <li>• Evaluable la eficacia: 74</li> <li>• Evaluable dosis-DR: 74</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>%.</b> 34.2%</li> <li>• <b>F- No modifican.</b> No se encontró relación entre la necesidad de rotar y: la edad o el género; tipo de tumor; tipo de dolor (incluyendo el neuropático); fármacos adyuvantes, uso de corticoides, dosis de opiáceo o tipo; tampoco se detectó relación con parámetros bioquímicos.</li> </ul> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Desde. Varios:</b> El opiáceo más frecuente de partida fue FTD (55) y Mo (44)</li> <li>• <b>A.</b> la mayoría RO a Me (60), por la experiencia de este grupo de trabajo con ella.</li> </ul>	<p><b>✚ Frecuencia. Motivo.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La frecuencia en la RO, el motivo, los factores relacionados con realizarla, o la elección de los opiáceos.</li> <li>• No se encontraron factores relacionados con la necesidad de rotar. Tampoco hay trabajos que determinen factores relacionados con el resto.</li> <li>• Por esto las diferencias en estos aspectos pueden ser atribuidas a la heterogeneidad de las Unidades de Paliativos, en cuanto a sus criterios de admisión, disponibilidad de opiáceos, o protocolos terapéuticos.</li> </ul> <p><b>✚ Efectividad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El control del dolor o ES con las RO fue del 87%.</li> <li>• En general fue efectiva en un periodo razonable de tiempo, entre 4 y 7 días.</li> <li>• No se encontraron factores relacionados con el éxito, incluyendo: 1 tipo de dolor</li> </ul>

		<p>DR "Equipo de Palermo-Italia". Equivalencia en DDEMoO mg/ día</p> <table border="1" data-bbox="577 280 999 596"> <thead> <tr> <th></th> <th>Equivalencia Del opiáceo con MoO 100 mg</th> <th>DR Del opiáceo : Mo Oral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mo Oral</td> <td>100</td> <td>1:1</td> </tr> <tr> <td>Mo IV</td> <td>33</td> <td>3:1</td> </tr> <tr> <td>Ox</td> <td>70</td> <td>1.5 : 1</td> </tr> <tr> <td>Hi oral</td> <td>20</td> <td>5: 1</td> </tr> <tr> <td>BTD</td> <td>1,3</td> <td>78 : 1</td> </tr> <tr> <td>Fe TD o IV</td> <td>1</td> <td>100:1</td> </tr> <tr> <td>MeO</td> <td>20</td> <td>5:1</td> </tr> <tr> <td>MeIV</td> <td>16</td> <td>6,25 : 1</td> </tr> </tbody> </table> <p> <b>Administración:</b> VO si era tolerada y parenteral en caso contrario.  <b>Dosis de rescate.</b>  • Titulación: 1/6 de la dosis diaria, del opiáceo de base.  • Estabilizada: 1/6 diaria vs Fentanilo TransMucoso (FTM)  <b>Seguimiento:</b> El día previo de la RO (T0) y 3 días (T1,T2,T3).  <b>Monitorización.</b>  • Recogidos en una "sábana": 2 v/ día.  • *Enfermería: ≥ 4 rondas para explorar cambios clínicos en dolor y síntomas.  • *Medicina:  1 medico de turno y 1 médico del equipo de guardia localizada.  <b>Fracaso:</b> se realizan otras medidas terapéuticas: nueva RO o tto con técnicas invasivas como espinal. </p> <p> <b>6. EVALUACIÓN.</b>  <b>Instrumentos Múltiples.</b> Si con Distres Score:  <b>Instrumentos Específicos.</b>  • Dolor. EVA  • Síntomas  • Clasificación: confusión, somnolencia, mioclonias, nauseas y vómitos, estreñimiento, sudoración, boca seca).  • Valoración: Escala categórica 4 puntos. </p>		Equivalencia Del opiáceo con MoO 100 mg	DR Del opiáceo : Mo Oral	Mo Oral	100	1:1	Mo IV	33	3:1	Ox	70	1.5 : 1	Hi oral	20	5: 1	BTD	1,3	78 : 1	Fe TD o IV	1	100:1	MeO	20	5:1	MeIV	16	6,25 : 1	<p> <b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES, D+ ES, O  <b>Causa más frecuente.</b> dolor y ES, seguido de ES </p> <p> <b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b>  <b>Global.</b> De la rotación de opiáceo:  • De los 118 pacientes fue efectiva la 1ª RO fue eficaz en 89/118 (81%).  • Por tanto fracasó en 22/118, en los cuales se realizo otra RO en 11, siendo efectiva en 7/11. Al final se consideró que los tratamientos fueron eficaces en 114/118 = 87%  <b>F-Disminuyen la eficacia= Fracaso.</b> Se relacionó con rotar por dolor + ES. Y los pacientes estaban mas cerca de la muerte.  <b>F- No modifican la eficacia:</b>  El género, edad, IR o cifras de Cr, tipo de dolor uso de adyuvantes, tipo de opiáceo incluyendo la Me, la secuencia en el uso de opiáceos, dosis del opiáceo previo, ni con el tiempo hasta la estabilización.  De forma específica no encontró relación de eficacia entre el dolor neuropático y el uso de metadona  • Eficacia en dolor:  • Eficacia en ES = "Distres Score" </p> <p> <b>6. SEGURIDAD (Tabla 9). NC</b> </p> <p> <b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b>  <b>Estabilización de la RO.</b>  • Frecuencia:  • Intervalo temporal: 3.2 d (2.7-3.6).  ✓ Más corto en RO por vía transdérmica. Posiblemente por que el motivo estaba en relación con dificultades de ingesta.  ✓ Más largo en las RO por ES +dolor que solo por dolor.  ✓ No influyó: Dosis inicial.  <b>Dosis Opiáceo Inicial (DO<sub>i</sub>).</b> No se encontró relación entre la dosis de inicio y la dosis o el tiempo de estabilización.  <b>Dosis Opiáceo Final (DO<sub>f</sub>).</b> Las RO a Me requirieron más cambios de dosis.  <b>DR.</b> NC </p> <p> <b>8. OTROS</b>  <b>Eficacia estrategia:</b>  • Con el uso de un opiáceo se controlaron 227/345 (65%). </p>	<p> incluyendo el neuropático, ni el uso de Me, ni de coadyuvantes como corticoides, antidepresivos o anticonvulsionantes. </p> <p> <b>Protocolo</b>  • Protocolo de Palermo-Italia- Mercadante.  <b>Otros:</b>  • Control del dolor. Con el uso de opiáceos se consigue el control del dolor en más del 95% de los pacientes. Con el uso de la escalera de la OMS en el 65%, con el cambio de opiáceo un 30% más, precisando el resto técnicas especiales que incluyen tratamientos invasivos-intratecales. </p>
	Equivalencia Del opiáceo con MoO 100 mg	DR Del opiáceo : Mo Oral																													
Mo Oral	100	1:1																													
Mo IV	33	3:1																													
Ox	70	1.5 : 1																													
Hi oral	20	5: 1																													
BTD	1,3	78 : 1																													
Fe TD o IV	1	100:1																													
MeO	20	5:1																													
MeIV	16	6,25 : 1																													

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo. SI</b> Usa DS y se recogen los eventos mayores como depresión respiratoria que requiere naloxona o intervención médica urgente.</li> <li>▪ <b>Monitorización evolutiva= Distres Score.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Concepto: suma de síntomas (Dolor y ES)</li> <li>• Utilidad: para una evaluación global del paciente y para su seguimiento evolutivo y como evaluación de ES del 2º Op.</li> <li>• Validación: NO. Pero no hay otro que este y la valoración clínica.</li> <li>• Utilización.</li> </ul> </li> </ul> <p>Suma de la intensidad de los síntomas. Dolor EVA de 0 a 10 y síntomas ES Escala Categórica de 4 puntos: donde 0 = no; 1= leve; 2 = mucho; 3 = horrible. Somnolencia, confusión, náuseas-vómitos, boca seca.</p> <p><b><u>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoOral mg/d</b> La dosis de los opiáceos fueron transformadas en dosis diaria equivalente de Mo oral en mg/d.</li> <li>▪ <b>Dose Ratio (DR):</b> Dosis Opiáceo Inicial/ dosis al conseguir la estabilización.</li> <li>▪ <b>Evaluación:</b> hasta el día de la estabilización de la dosis.</li> <li>▪ <b>Dosis estabilizada:</b> El primero de 2 días consecutivos con ≤ 2 dosis de rescate.</li> <li>▪ <b>Efecto significativo:</b> un cambio del 33%</li> <li>▪ <b>RO eficaz (global= dolor + ES) = EXITO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando la intensidad disminuyo en un 33%:del dolor, y/o DS, o del principal síntoma por el que se rotó,</li> <li>• Dentro de los 7 días de la RO.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>RO ineficaz (global= dolor + ES) = FRACASO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fue seguida de otras medidas terapéuticas. Una nueva RO o tto con técnicas invasivas como espinal</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>8. ANALISIS GRUPOS</u></b></p> <p><b><u>9. ANALISIS FACTORES.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Relacionados con rotar.</b></li> <li>▪ <b>Factores de riesgo analizados relacionados la efectividad.</b> Edad, género, tumor primario, tipo de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con rotación de opiáceos 103 (96/118 con una y 7/11 con más de una) en 1 se abortó el segundo cambio con buen control , por tanto una eficacia de <b>103/118</b> = eficacia del 87% , es decir 104/345 = un 30% del total se controlaron con RO.</li> <li>• De los 4 restantes se controlaron con medidas invasivas (tto intratecal) 3, aportando un 3/345 =1% más; en 1 de los 4 n 1 no se pusieron de acuerdo médicos y familiares sobre la mejoría.</li> <li>• Eficacia global: superior al 95%</li> <li>▪ <b>Vulnerabilidad.</b> En 8 pacientes la enfermedad estaba especialmente avanzada y tuvieron una corta supervivencia, requiriendo en algunos casos una sedación terminal.</li> </ul>	
--	--	--	---	--

		<p>dolor, motivo de la RO, dosis de opiáceo, uso de adyuvantes, IR Cr &gt;1.5 limite normalidad del laboratorio.</p> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Analítica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Factores relacionados con la rotar.</li> <li>• Factores relacionados con la eficacia.</li> </ul> </li> </ul>		
González - Barboteo 2014	Efectividad de la RO en el control del dolor basal o irruptivo.	<p>1. Multicéntrico. Específicamente ambulatorio. Valora dolor irruptivo.</p> <p>2. Ca. Barcelona- Refleja la realidad española.</p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Desde.</b> Varios: Mo, Me, FTD, y buprenorfina</li> <li>• <b>A.</b> Varios: los mismos, con 5 grupos de cambio.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. <u>Dolor y D+ES</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> SI DNR: NC</li> <li>▪ <b>ES.</b> NO</li> <li>▪ <b>Dolor+ ES:</b> SI</li> <li>• NTX: somnolencia, delirio, mioclonías</li> <li>• Digestivos: náuseas, vómitos, estreñimiento.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Localización:</b> ambulatorios.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio de opiáceo.</b> NC</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DR según una tabla de conversión común.</li> <li>• Con disminución de la calculada en un 25-50%.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Seguimiento:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control tras RO a la 1 s por tf o en consulta.</li> <li>• Seguimiento según el estándar del centro durante 90 d. (seguimiento medio ambulatorio de Ca muy avanzado en España).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> NO</li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor: Intensidad: EA verbal de 0 a 10.</li> <li>• Dolor irruptivo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Definición: incremento transitorio, sobre la línea basal, &gt; moderado</li> <li>• Monitoriza: intensidad y nº de episodios.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> SI Medido con Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)</li> </ul>	<p><b>1. N:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nº revisados</b> 257 en 39 centros</li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos:</b> 67 Nº RO. 75</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>%.</b> 67/257 = 26%</li> </ul> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Desde:</b> Fe 38= 50.7%.</li> <li>▪ <b>A:</b> Mo 36=48%, Fe 18=24%, BuprenorfinaTD 10= 13.3%</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. <u>Dolor y D+ ES</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Causa más frecuente.</b> Dolor</li> <li>▪ <b>Dolor:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensidad: severo 2/3, tenían estadio II o III.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES:</b> 18= 24%. <ul style="list-style-type: none"> <li>• NTX: Somnolencia 12%, desorientación 12%, alucinaciones 8%.</li> <li>• Digestivos: náuseas 8% y estreñimiento.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b></li> <li>▪ <b>Dolor</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia significativa en el dolor basal y en el irruptivo.</li> <li>• Relación entre eficacia y dosis previa de opiáceo pre o post RO: NO significativa.</li> <li>• Relación entre dosis inicial o final y Disminución de intensidad del dolor irruptivo ≥ 2 puntos. NO significativa.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES.</b> NC</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9). NC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frecuencia:</b> Nº efectos 107/75. 40 pacientes no presentaron ES.</li> <li>▪ <b>ES Clasificación</b></li> </ul>	<p><b>+</b> <b>Frecuencia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia de RO del 26%.</li> </ul> <p><b>+</b> <b>Efectividad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO es eficaz y segura para el dolor basal y para el irruptivo.</li> </ul> <p><b>+</b> <b>Otro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio multicéntrico que refleja la situación de la RO en España.</li> <li>• Uno de los pocos trabajos que incluye servicios distintos a paliativos.</li> </ul>

		<p><b><u>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Evaluación:</b> a la 1 s</li> <li>▪ <b>DDEMO mg/d</b> La dosis de los opiáceos fueron transformadas en dosis diaria equivalente de Mo en mg/d.</li> <li>▪ <b>RO eficaz en dolor:</b> en base a la disminución en la intensidad del dolor : disminución del dolor <math>\geq 2</math> puntos, en la semana siguiente a la RO.</li> </ul> <p><b><u>10. ESTADISTICA</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Digestivos: estreñimiento fue el más frecuente con 29% de los eventos, seguido de náuseas y vómitos 27%.</li> <li>• NTX: somnolencia en 13%</li> <li>• <b>Intensidad ES:</b> clasificados con CTCAE 96 = 89.7% fueron grados 1 y 2.</li> </ul> <p><b><u>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosis Opiáceo previo y final: la DDEMO no se modificó.</li> <li>▪ Relación entre dosis inicial o final y eficacia. NO significativa.</li> <li>▪ Relación entre dosis inicial o final y Disminución de intensidad del dolor irruptivo <math>\geq 2</math> puntos. NO significativa</li> </ul> <p><b><u>8. OTRAS</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Centros:</b> Oncología Radioterápica n=29= 43.4% Oncología médica 13=19.4%; Cuidados Paliativos 25 37.3%.</li> <li>▪ <b>Localización de las RO:</b> Oncología Radioterápica 16 =41%; Oncología médica 12=36%; Cuidados Paliativos 9 (23%).</li> <li>▪ <b>Tasa nº RO / nº servicios por especialidad:</b> Oncología Radioterápica 16/29 =55% ; Oncología médica 12/13= 92%; Cuidados Paliativos 9/25= 36%.</li> </ul>	
Moryl 2002	Ro De Me a otros opiáceos	<p>1. 2. Ca. En New York- Sloan-Kettering Cancer Center(SKCC)</p> <p><b><u>3. OPIACEOS.</u></b> Des Me A. Varios: Hi, Mo, Fe, Levorphanol.</p> <p><b><u>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</u></b> ES, D+ES, O</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> NO DNR: NC</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si NTX: sedación solamente.</li> <li>• Dolor+ ES</li> <li>▪ <b>Otras:</b> Preferencia del paciente.</li> </ul> <p><b><u>5. PROTOCOLO.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Elección del opiáceo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 1ª línea</li> <li>&gt; 2ª línea: metadona</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Opiáceo de elección:</b> uno que no había sido usado en ese paciente.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio de opiáceo.</b> NC</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DRE según recomendaciones de la American Pain Society guidelines (ASP)</li> <li>• Con disminución de la calculada.</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>6. EVALUACIÓN.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> NO</li> </ul>	<p><b><u>1. N:</u></b> Nº revisados NC Pacientes incluidos= Nº RO. 13</p> <p><b><u>2. RO-FRECUENCIA. NC</u></b></p> <p><b><u>3. OPIACEOS</u></b> <b>Desde.</b> Me n=13 A. Varios: Hi 6, Mo1, Fe4, Levorphanol 2</p> <p><b><u>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</u></b> ES, D+ES, O Dolores especialmente resistentes. En tto con Me como 2ª o 3ª línea de tto</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ES:</b> Sedación n=2.</li> <li>• Dolor + ES n=7.</li> <li>• Preferencia del paciente = sentirse adictos n= 4.</li> </ul> <p><b><u>5. EFICACIA (Tabla 8)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> Empeoramiento con la RO</li> <li>▪ <b>En dolor.</b> Empeoramiento significativo. Peor 10/13, Mejor 2/13, Sin cambios 1/13. Incrementándose desde nivel de dolor desde 4.1 a 6.6.</li> <li>▪ <b>En ES.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedación n=4. Resultado inconsistente. Tras la RO desapareció en 2, pero apareció en otros 2. Impidió escalar dosis en 3.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Satisfacción con la RO:</b> 1/13</li> </ul> <p><b><u>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO abortada:</b></li> </ul>	<p><b><u>✚ Efectividad.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO desde Me a otros opiáceos es ineficaz con descompensación del dolor, aparición de ES del 2º opiáceo y siendo preciso volver a la Me.</li> <li>• Es el único trabajo que no encuentra un efecto beneficioso en la RO, realizado en un grupo de pacientes especialmente resistente a opiáceos.</li> <li>• Es el único trabajo donde los ES obligan a abandonar el tratamiento en la mayoría de los pacientes.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> <li>• Dolor: EA verbal de 0 a 10.</li> <li>• Sedación: EC de 4 puntos.</li> <li>• Satisfacción del paciente: Si/No</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> SI Monitoriza: Dolor, sedación y ES opiáceos.</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS. NC</b></p> <p><b>8 y 9 ANALISIS-GRUPOS y FACTORES. NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En 12/13 pacientes, volviendo a Me.</li> <li>• Motivo: Disforia 4, Delirio 4, Sedación 3, Mioclonias en 1. Asociando los ES dolor en 6 casos.</li> <li>▪ <b>Dolor:</b> aparece en 4 pacientes que no lo tenían previamente.</li> <li>▪ <b>Sedación:</b> en 2 pacientes que no la tenían previamente.</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b> Frecuencia: 1/13.</li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo Inicial.</b> Según DR de la ASP disminuido en 8/13.</li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo Final (DO<sub>F</sub>).</b> A las 24 fue necesario incrementar las dosis por encima de las marcadas por las DRE en 11/13.</li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Reclutamiento:</b> En 18 meses 13 pacientes.</li> </ul>	
<b>RO A OXICODONA</b>				
Maddocks 1996	<p>En el tratamiento de OX por vía SC estudia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Su eficacia para revierte el delirio causado por la Mo.</li> <li>▪ Su eficacia analgésica</li> <li>▪ Su seguridad = tolerabilidad.</li> </ul>	<p>1. Pacientes en tratamiento con Mo que presentaban delirio y son tratados con Ox SC continua, directamente o con otro opiáceo o vía intermedia.</p> <p>2. Ca. En Australia del sur.</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Varios: Mo, Fe y Ox oral. A Ox SC</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> ES (solo delirio)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> No DNR: No procede.</li> <li>▪ <b>ES:</b> Si. NTX: Si. Solo RO por Delirio</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Exclusión:</b> incapacidad de comunicarse o usar una escala VAS</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> NC</li> <li>▪ <b>Dosificación de cambio.</b></li> <li>▪ <b>DRE</b> MoP mg/d a Oxiconona P → 000000</li> <li>▪ <b>Seguimiento.</b> 6 días = punto final del estudio.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> NO</li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> <li>• Dolor. VAS</li> <li>• Delirio: criterios DSM IV</li> <li>• Somnolencia Se monitoriza el nivel de nivel de vigilia.</li> <li>• Náuseas y vómitos en escala de 0 a 3.</li> </ul>	<p><b>1. Nº.</b></p> <p><b>Revisados.</b> NC <b>Pacientes incluidos=Nº RO. 19</b></p> <p>▪ <b>Evaluables:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO No finalizan el estudio 6 pacientes: Fase Agónica 4, retirada 2.</li> <li>➢ SI</li> <li>• Evaluable el motivo de la RO n =19</li> <li>• Evaluable los ES: 15</li> <li>• Evaluable la estabilización de la dosis- Finalizaron el estudio 13. Entre ellos en cuanto a la METABOLIZACION: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <i>lento</i> uno: se estudia aparte.</li> <li>➢ <i>extensos</i> 12: son el grupo de estudio = EVALUABLES</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b> NC</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo a Fe y de este A Ox SC.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> ES (solo delirio)</p> <p><b>Causa más frecuente.</b> Solo RO por delirio. Frecuencia de delirio en pacientes con Mo fue del 17%.</p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> Si, pero no cuantifica.</li> <li>▪ <b>Dolor.</b> Mejoría en el control del dolor aunque de forma no significativa.</li> <li>▪ <b>ES. Delirio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resolución en 9/13= 69%.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad.</li> <li>• La Ox SC es eficaz ,segura.</li> <li>• Se produce una disminución significativa del delirio, del 69%, tras el cambio de Mo por Ox.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>ES 2º Opiáceo.</i></li> <li>• Si</li> <li>• Monitoriza: frecuencia respiratoria, contracción pupilar, prurito y reacciones en la zona de infusión.</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoP mg/d</b> La dosis de los opiáceos fueron transformadas en dosis diaria equivalente de Mo parenteralen mg/d.</li> <li>▪ <b>RO estabilizada:</b> 24 horas sin cambio de dosis ni dosis de rescate.</li> </ul> <p><b>8. ANALISIS GRUPOS. NC</b></p> <p><b>9. ANALISIS FACTORES.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valora la influencia de ser metabolizador lento de la oxiconona.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La tasa de resolución depende del margen temporal tomado para la valoración, siendo mayor el día 6 (mejoría en 7) que el día 4 (mejoría en 9).</li> <li>▪ <b>ES náuseas vómitos.</b> Mejoría. No la cuantifica, pone los valores iniciales y finales.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b> SI. No se presentaron ES del 2º opiáceo</p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo Inicial (DOI).</b> Se inicio el tto con una DRE pero en la tabla se puede ver que no fue aplicada de forma estricta, produciéndose una amplia DR inicial.</li> <li>▪ Dosis Opiáceo Final (DOF).</li> <li>▪ <b>DR.</b> La DR final probablemente es mayor que las tablas equianalgésica.</li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Metabolizador lento.</b> Recoge por separado los resultados en 1 paciente que era metabolizar lento: peor control del dolor.</li> </ul>	
Gagnon 1999 Ox	Estudio sobre la DR en el cambio a oxiconona, y sobre la efectividad seguridad del uso de oxiconona SC intermitente administrada con un infusor de invención propia.	<p>1.</p> <p>2. Ca. En Edmonton. "<b>Grupo de Edmonton</b>"</p> <p><b>3. OPIACEO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde. Varios: Ox oral, Mo, Hi A. Ox SC.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. ES, O</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor. NO DNR.</b> No considera el dolor motivo de RO.</li> <li>▪ ES. Si NTX: Delirio</li> <li>▪ <b>Otra:</b> Disfagia.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b> "Grupo de Edmonton"</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Criterios de inclusión:</b> Los del grupo de Edmonton recogidos en el trabajo de Lawlor 1998</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> NC</li> <li>▪ <b>Dosificación de cambio.</b> NC</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b> = Lawlor 1977</p> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoP mg/d</b> La dosis de los opiáceos fueron transformadas en dosis diaria equivalente de Mo parenteral en mg/d.</li> </ul>	<p><b>1.-Nº.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Revisados :</b> 63 pacientes trata todos con el Edmonton Inyector con Ox SC. De ellos son cambio de vía13, que no son un criterio actual de RO de Ox Vo a vía SC.</li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos= Evaluables:</b> SI para DR en 19 RO</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde Mo (8) y desde Hi (11) A. Ox SC.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. ES</b> Son pacientes con cambio de vía+ RO sin separación de los resultados por lo deben de ser tomados con precaución.</p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b> Son pacientes con cambio de vía+ RO sin separación de los resultados por lo deben de ser tomados con precaución.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>En ES. Delirio:</b> resolución en un 34%</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES locales.</b> Bien tolerada. Solo presentaron en 2 pacientes, en ellos la concentración fue &gt; de mg/ml. Con contracciones menores no hubo toxicidad.</li> <li>▪ <b>ES Sistémicos:</b> no los valora</li> </ul>	<p><b>+ DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La Ox parece ser más potente en los pacientes que reciben opiáceos de forma crónica que lo que se pensaba previamente.</li> <li>• La DR de Mo SC equivalente a OX SC es 1.4: 1, que es mayor que la de las tablas equianalgésicas.</li> <li>• La DR desde Ox es independiente de al via de administración, siendo la misma misma VO que vía SC.</li> </ul> <p><b>+ Otro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La administración de Ox SC con el Edmonton Inyector es segura y no es costosa con respecto a los otros opiáceos.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO estabilizada:</b> Los del grupo de Edmonton recogidos en el trabajo de Lawlor 1998.</li> <li>▪ <b>Coste.</b></li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS y FACTORES. NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> </ul>	<p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La calcula en los 19 pacientes RO desde Mo e Hi sumándolos como DDEmoP.</li> <li>• Media <math>1.4 \pm 132</math>; Mediana 1.4</li> <li>• La DR final probablemente es mayor que las tablas equianalgésica (0.7)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Relación entre DR y fía de administración del opiáceo.</b> No se relaciona. La DR Mo oral a OX oral es la misma que desde MoSC a Ox oral.</li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <p><b>Coste:</b> similar a otros opiáceos.</p>	
Riley 2006	Estudia los beneficios de la RO de Mo a Ox, y los factores relacionados con decidir rotar.	<p>1. Analfítico de Frecuencia de RO. Multicéntrico (2 centros)</p> <p>2. Ca. En Londres.</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde Mo A: ox</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> D, ES, Dolor + ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> SI DNR: NC</li> <li>▪ <b>ES:</b> SI</li> <li>• NTX: confusión, somnolencia, pesadillas.</li> <li>• Digestivos: náuseas</li> <li>• <b>Dolor+ ES.</b></li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Excluye.</b> Dolor neuropático, incidental o con insuficiencia renal (Cr &gt; 1.5 valores normales)</li> <li>▪ <b>Elección de los opiáceos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Como primera línea a Ox .</li> <li>➢ Como segunda línea A Fe o Me</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Opiáceo:</b> RO a Oxiconona.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directo</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> DR Mo a Ox, 2:1</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. NO</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor. Modified Brief Pain Inventory, puntua de 0 a 10 la intensidad del dolor y de su repercusión.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>1. Nº.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nº revisados.</b> Recibieron morfina 186. De ellos, sin RO en 138 (74%), es decir buena respuesta a la morfina.</li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos=</b> Nº RO. 48</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>%Global NC. Específicamente de Mo a Ox</b> 48/186 =25%. De ellos precisaron más de una rotación 4 (9%).</li> <li>▪ <b>F-Aumentan.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se encontraron 7 factores que en el estudio univariante tuvieron una <math>p &lt; 0,1</math>, que los autores consideran significativa para relacionarlos con rotar: el uso de antieméticos (5HT3), betabloqueantes, inhibidores de la bomba de protones, reciente quimioterapia (&lt;14d), Ca del tracto gastrointestinal bajo, conteaje de células, y el peso.</li> <li>• Dolor severo y Efectos secundarios. Lo cual es esperable dado que es el motivo de RO</li> </ul> </li> <li>▪ <b>F-Disminuyen.</b></li> <li>▪ <b>F- No modifican.</b> genero, etnia, edad, o los distintos efectos secundarios u otros parámetros analíticos</li> </ul> <p>Construyen un modeló para predecir de forma objetiva la necesidad de rotar. Fue construido con las variables que mostraron significación de <math>p &lt; 0.1</math> en el modelo univariado, añadiéndole genero, edad y etnia al multivariante. El modelo no fue más predictivo que el juicio clínico.</p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> D, ES, Dolor + ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Causa más frecuente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Frecuencia</b></li> <li>• No encuentran factores relacionados con la necesidad de rotar.</li> <li>• <b>Efectividad.</b></li> <li>• Los pacientes tratados con opiáceo responden solo con morfina un 75%, con RO a OX un 25% más, y otro 2% adicional con RO a otros opiáceos, <b>es decir responden a opiáceos el 96%</b>. Un 3% no responden a las estrategias de RO y en estos debe de considerarse un bloqueo anestésico.</li> <li>• La RO como opción terapéutica basada en identificación clínica de los pacientes que la requieren y su manejo es similar en distintas unidades.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Definición. Escala Categórica de 4 puntos (0=no, 3= mucha)</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS: NC</b></p> <p><b>8. ANALISIS GRUPOS.</b> Compara los pacientes sin RO con los de RO.</p> <p><b>9. ANALISIS FACTORES.</b> Entre los factores analizados están las características del paciente, tipo y extensión tumoral, características hematológicas, bioquímicas y niveles plasmáticos de morfina y sus metabolitos, así como la práctica entre dos hospitales.</p> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Descriptiva</b></li> <li><b>Análítica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Factores relacionados con la frecuencia de rotar: <ul style="list-style-type: none"> <li>Univariante. Se consideró significativo una <math>p &lt; 0.1</math>.</li> <li>Multivariante: con los positivos en el univariante.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No presenta de forma aislada los motivos de RO. Por lo que no se desglosan en la tabla 5B</li> <li>Entre esos efectos secundarios los más frecuentes fueron confusión, somnolencia, nauseas y pesadillas. La mayor asociación con rotar fue la presencia de confusión y somnolencia.</li> <li>No hubo diferencias en el motivo para RO comparando dos hospitales.</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Global.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>De los 48 pacientes fue efectiva la 1ª RO en 37/47 = 79%. En un paciente no había registro y fracasó en 6/47, en los cuales se realizo otra RO en 4, siendo efectiva en 2 con las 2 RO y en otros 2 con la 3ª RO. Al final se consideró que los tratamientos fueron eficaces en 41/47 = 87%</li> </ul> </li> <li>Resalta que si se considera el uso de opiáceos desde la morfina el tratamiento con opiáceos fue eficaz en 179/186 (96%) pacientes.</li> <li>En los 7 no respondedores a opiáceos se utilizaron otras medidas terapéuticas, entre ellas tratamientos invasivos, siendo 1 tratado por vía epidural y 2 con bloqueo de un plexo o nervio.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR. NC</b></p>	
Narabayashi 2008	En RO de MO a OX estudia la eficacia y seguridad de la RO de Mo a Ox. También se hay diferencias en estos aspectos en los pacientes sin y con insuficiencia renal.	<p>1. Multicéntrico. 2. Ca. Japón</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde Mo. A. Oxidodona</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor + ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dolor.</b> NO</li> <li><b>ES:</b> NO</li> <li><b>Dolor+ ES:</b> SI; No RO por dolor solo ni por ES solo. <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dolor.</b> Si moderado o severo.</li> <li><b>ES.</b> SI</li> </ul> </li> <li>NTX: somnolencia. Digestivos: Nauseas, vómitos, estreñimiento.</li> <li>Relevante: "intolerable" en la escala categórica.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p>	<p><b>1. Nº.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Revisados.</b> NC</li> <li><b>Pacientes incluidos=</b> Nº RO. 27</li> <li><b>Nº evaluables:</b></li> <li>Eficacia 25/ 27. Excluidos 2: uno abandona y otro por empeoramiento del delirio).</li> <li>Seguridad en 26.</li> <li>Sin IR: 18. Con IR: 9</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor + ES</b></p> <p><b>4. OPIACEOS.</b> Por protocolo Mo a Ox 25.</p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Global.</b> Control del dolor sin ES</li> </ul>	<p><b>+Efectividad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>En pacientes con ES a la Mo, el cambio a Oxidodona es efectiva, tanto en pacientes sin y con IR.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Exclusión:</b> tratamiento específico del Ca (quirúrgico o médico) en las 2 s previas al estudio o durante este.</li> <li>▪ <b>D.</b> Oxidona &gt;240 mg.</li> <li>▪ <b>Localización.</b> Ingresados o ambulatorios.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directo</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ DR Mo : OX → 3:2 == 1.5:1</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Rescates.</b> 1/6 dosis diaria. Con ox</li> <li>▪ <b>Titulación.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumenta: sí dolor moderado o severo.</li> <li>• Disminuye: si ES</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosificación basal.</b></li> <li>▪ <b>Seguimiento:</b> 10d.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. NO</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor E Categórica de 4 puntos y VAS</li> <li>• Delirio: MMSE.</li> <li>• Aceptabilidad del tto: E Categórica de 5 puntos.</li> <li>• Insuficiencia Renal. Aclaramiento de creatinina &lt; 60 ml/min con fórmula de Cockcroft-Gault.</li> <li>• Niveles plasmáticos de Mo, de sus metabolitos (3 y 6 MG)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si.</li> <li>• Definición. ECV Cancer Institute Common Toxicity Criteria de 3 grados.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor controlado.</b> = estabilizado.</li> <li>▪ <b>Día de estabilización:</b> En los 10 días de seguimiento, 48 horas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor ausente o leve</li> <li>• ES tolerables.</li> <li>• Sin cambio de dosis de oxicodona.</li> <li>• ≤ 2 rescates por día</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Eficacia:</b> dolor controlado sin ES</li> <li>▪ <b>Seguridad:</b> frecuencia, intensidad y tolerabilidad</li> </ul> <p><b>8. y 9. SUBGRUPOS Y FACTORES.</b> Estudia por separado Con IR y Sin IR.</p> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva.</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 21/25 (84%). Fracasó en 4 (1 por dolor no controlado, 2 por ES y 1 por retirada del estudio)</li> <li>• Intervalo temporal hasta la eficacia 2.3 días.</li> <li>▪ <b>Dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoría en 24/25 96%.</li> <li>• Disminuyó la intensidad. Tanto en ECV de moderado a leve, como en EVA en 25,9 mm. En un paciente con D+ ES no se controló el dolor preciso cambiarlo a otro opiáceo.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES previos.</b> Mejoría en 24/25 = 96%. Todos tenían un ES intolerable y tras la rotación solo en uno persistía el ES como intolerable y era estreñimiento,</li> <li>▪ <b>Aceptabilidad del tratamiento</b> mejoró de forma significativa.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frecuencia.</b> En los 26 pacientes estudiados se señalaron 139 efectos adversos, de los cuales 76 podían estar en relación con el tto.</li> <li>▪ <b>ES- clasificación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comunes (&gt; 10% de los pacientes). Incluían: estreñimiento 24(92.3%) , somnolencia 17 (65.4%) nauseas en 13 (50%), vómitos en 8 (30.8%) y prurito en 4 (15.4%).</li> <li>• De nueva aparición con Oxicodona y comunes (&gt;10%). Incluían: Vómitos en 5, somnolencia en 4 y estreñimiento en 4.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES- Intensidad.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría leves o moderados y severos en 6 (6/26, 23.1%): estreñimiento 5, somnolencia 3 y nauseas 1.</li> <li>• ES que precisaron retirar el tratamiento. Pero solo en 2 fue necesario retirar el tto, uno por nauseas y otro por somnolencia.</li> <li>• ES potencialmente mortales: NO. No hubo muertes.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b> NC</p> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>IR:</b> En IR aumentó la concentración de los metabolitos de la Mo M3G y M6G No se modificó los niveles de Mo, ni de Ox ni de sus metabolitos.</li> </ul>	
--	--	--	---	--

RO A HIDROMORFONA

Wirz 2006	Eficacia y seguridad de las RO a Hi oral en pacientes ambulatorios.	<p><b>1.</b> Específicamente pacientes ambulatorios.  <b>2.</b> Ca. Bonn-Alemania  <b>3. OPIACEOS.</b>  <b>Desde.</b> Varios A. Hi parenteral.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor y ES  <b>Dolor.</b> SI DNR: &gt; 4 en EAVerbal 0 a 10  <b>ES: Si.</b> Definidos: Cuantitativas: &gt; 4 en EAVerbal 0 a 10 y categóricas  <b>NTX:</b> Si. Pesadillas, Mareos, Somnolencia, Mioclonias &gt;2/día.  <b>Digestivos:</b> náusea, vómitos, estreñimiento &gt; 72 h sin deposiciones 7 días previos.  <b>Insomnio.</b> Prurito. Boca seca</p> <p><b>5. PROTOCOLO.</b>  <b>Exclusión:</b> enf hepática o renal, alteración de la ingesta o de la absorción gastrointestinal, <b>historia de abuso de drogas -alcohol.</b> Encamamiento-mal estado general. Incapacidad de comunicarse. Dolor neuropático. Infecciones. Tto activo del Ca (RT o QT). Recibir otro opiáceos.  <b>Localización:</b> ambulatorios.  <b>Modalidad de cambio.</b> Directo  <b>Dosificación de cambio.</b> DR  <ul style="list-style-type: none"> <li>DDMeMo a Hi VO mg/d → 50/50</li> <li>Disminución de la dosis en un 66%.</li> </ul> <b>Administración basal:</b> 12h  <b>Rescates:</b> Si. Hi  <b>TTo analgésico no opiáceo:</b> SI  <b>TTo coanalgésico:</b> SI  <b>Seguimiento.</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Periodo de adaptación de 14 días.</li> <li>Monitoriza 5 días antes y 5 después de la RO</li> </ul> <b>Monitorización:</b> dolor 4 v/día. TF de 24 h.</p> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b>  <b>Instrumentos Múltiples.</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Si Cuestionario Estandarizado (CE):</li> </ul> <b>Clasificación:</b> Dolor, mareos, sedación, náuseas-vómitos estreñimiento, boca seca, prurito.</p>	<p><b>1. N:</b>  <b>Revisados:</b> 50. RO desde tramadol que no es un opiáceo &gt; y por tanto no se define como RO n=10  <b>Pacientes incluidos =</b> Nº RO= nº evaluables. 40          Los que recibían previamente tramadol no los separa en el análisis, por lo que los datos deben de ser tomados con precaución.</p> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS</b>          Desde Mo 19, Ox 6. B-SL 4 y FTD11 A Hi</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. ES</b>          A que tenía previamente tramadol no los separa en el análisis, por lo que los datos deben de ser tomados con precaución n= 50  <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor 30. Insomnio 23.</li> <li>NTX: Pesadillas 5; Sedación 2; Mioclonias 6</li> <li>Digestivos: Náuseas-vómitos 9; Estreñimiento 11</li> <li>Prurito 1.</li> </ul> <b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b>          A que tenía previamente tramadol no los separa en el análisis, por lo que los datos deben de ser tomados con precaución n= 50  <b>En general:</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Variables cuantitativas. No analiza el número de casos de mejora, sino de la mejoría en puntuación de cada síntoma. De forma significativa mejoró el dolor y el estreñimiento.</li> <li>Variables Categóricas. Sí figura el número de RO y número de pacientes que mejoraron, pero ninguna de las mejorías alcanzó significación estadística.</li> </ul> <b>Eficacia global (dolor y ES)</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>Éxito: 32/50 = 64%</li> <li>Fracaso: 18/50              &gt; Sin cambios 16/50 = 32%              &gt; Empeoraron 2/              a. En dolor. 17/              b. En ES. 31/</li> </ul> <b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>NC análisis pormenorizado.</li> <li>En ningún pacientes el tto precisó ser retirado.</li> </ul> </p>	<p><b>Efectividad.</b>          • La RO a Hi es efectiva y segura en pacientes ambulatorios.</p>
-----------	---	---	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Intensidad:</b> EAVerbal 0 a 10</li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> <li>• Dolor. EAVerbal 0 a 10</li> <li>• Bienestar General: EAVerbal 0 a 10</li> <li>• Síntomas continuos: CE</li> <li>• Categóricos: insomnio, mioclonias, vómitos, tasa de defecación</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> SI. No de forma específica.</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMo mg/d</b> La dosis de los opiáceos fueron transformadas en dosis diaria equivalente de Mo mg/d.</li> <li>▪ <b>RO Eficacia:</b></li> <li>• Éxito: SI Mejoría del dolor o ES <math>\geq 2</math> puntos EAVerbal.</li> <li>• Fracaso: NO mejoría en dolor o ES en al menos 2 puntos o empeoramiento en <math>&gt; 2</math> puntos.</li> <li>• Sin cambios.</li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS y FACTORES NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA</b> Descriptiva</p>	<p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b></li> <li>• Frecuencia: 40/40.</li> <li>▪ <b>Modificación de dosis desde antes a después de la RO.</b></li> <li>• Tras el cambio de opiáceo no fue preciso reajustar las dosis en ningún paciente.</li> <li>• Prácticamente no se modificó.</li> <li>• En DDEMo desde 108.9 mg/d (SD<math>\pm</math> 115.8; mediana 60; rango 10- 600 mg/d) a 137.6 mg/d(SD<math>\pm</math> 117.2; mediana 80; rango 20- 480 mg/d) con una p no significativa de 0.07.</li> </ul>	
<b>RO A FENTANILO Y FENTANILO TRANSDÉRMICO</b>				
Donner 1996	Estudia en las RO la de Mo de liberación sostenida a FTD, la DR.	<p>1. Estudio de cálculo de Alemania</p> <p>2. Pacientes: Ca.</p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Por protocolo desde Mo a FTD</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. NC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor. NO DNR:</b> no procede. Son pacientes con un nivel bajo y estable de dolor.</li> <li>▪ <b>ES.</b> NO</li> <li>▪ <b>Otros:</b> NC</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Exclusión.</b> Requerimientos de Mo <math>&gt; 600</math> mg/d.</li> <li>▪ <b>Localización.</b> ingresados y ambulatorios.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directo.</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> DR Mo a FTD de 100:1.</li> <li>▪ <b>Periodo de lavado:</b> NO. Ultima toma de morfina en el momento de administrarse el parche.</li> <li>▪ <b>Rescates:</b> Mo líquida</li> <li>▪ <b>Seguimiento.</b> hasta el día 15, final del estudio.</li> </ul>	<p><b>1. Nº.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Nº revisados</b> NC.</li> <li>▪ <b>Pacientes incluidos=</b> Nº RO. 98.</li> <li>▪ <b>Nº evaluables:</b></li> <li>➢ NO: 60 pacientes no acabaron el protocolo, no separa las causas.</li> <li>• FA-progresión de la enfermedad y violaciones del protocolo.</li> <li>➢ SI EVALUABLES</li> <li>• Evaluables en ES.</li> <li>• Los que no estabilización del dolor. NC pero no son esperables muchos pues no tenían dolor.</li> <li>• Los que presentaron Efectos Secundarios n=0.</li> <li>• Estabilizaron el dolor: 38 SON LOS EVALUADOS EN EFICACIA Y DR</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS.</b></p> <p>Por protocolo Mo a FTD</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. NC</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>✚Efectividad.</b></li> <li>• Con el cambio mejoró el estreñimiento.</li> <li>• Frecuencia de abandonos del protocolo muy alta.</li> <li>• <b>✚DR</b></li> <li>• La RO de opiáceo de Mo a FTD con DR 100:1 es segura y efectiva. Aunque en este trabajo se determina una DR 70: 1, consideran que usar la de 100 da un margen de seguridad.</li> </ul>

		<p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. NO</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos específicos.</b></li> <li>• Dolor. Medido con EVA</li> <li>• Tto sintomático disminución del uso de, etc.</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo. Si.</b></li> <li>• ES: frecuencia, clasificación.</li> <li>• ES condicionan abandono del tto.</li> <li>• ES comprometen la vida: Depresión Respiratoria (DR): &lt; 8/min.</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Día de evaluación:</b> empíricamente se decide que sea el último día de seguimiento, el día 15.</li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS y FACTORES. NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Análítica:</b></li> <li>• Relación entre dosis del opiáceo inicial y final.</li> </ul> <p><b>10 ESTADISTICA.</b></p> <p>Analiza mediante análisis de regresión la relación entre la dosis de morfina pre RO y la de FTD final (día 15).</p>	<p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> NC En dolor. NC</li> <li>▪ <b>En ES.</b> NC.</li> <li>▪ <b>Otros:</b> valoración de tratamiento por médicos y pacientes: los médicos valoraron el tratamiento como bueno o muy bueno en un 73.6%, y los enfermos consideraron el tratamiento con FTD superior a Mo en un 78.9%.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9). NC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES frecuencia:</b> 3/</li> <li>▪ <b>ES clasificación:</b> un sd de abstinencia 3 pacientes, remitiendo los síntomas en menos de 3 días.</li> <li>▪ <b>ES produjeron abandono.</b> NO</li> <li>▪ <b>ES graves que comprometen la vida</b> como Dep Resp. NO</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DR el día 15: DR: 70:1</li> <li>▪ Relación entre la dosis de morfina pre RO y la de FTD final (día 15). Si hay una relación entre ambos.</li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abandonos- no estabilización: muy alta.</li> </ul>	
McName ra 2002	Estudio para determinar si la RO de Mo a FTD es eficaz: produce una disminución de los ES de la Mo y mejora la situación cognitiva, manteniendo el control del dolor.	<p>1. El resultado primario es la satisfacción con el tto. 2. Ca. Newcastle- Inglaterra.</p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <p>Por protocolo desde Mo a FTD.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. ES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> No <b>DNR:</b> no procede.</li> <li>▪ <b>ES.</b> SI. Clasificación:</li> <li>• NTX: mareo, delirio, mioclonias.</li> <li>• Digestivos: Nauseas- vómitos y estreñimiento.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Exclusión:</b> IR, fallo hepático, tto específico anticancer o historia de abuso de opiáceos. <b>D</b></li> <li>▪ <b>Morfina &gt; 60 mg/d</b></li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directo.</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> Según "recomendaciones del fabricante"</li> </ul>	<p><b>1. Nº.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Pacientes incluidos= Nº RO.</b> Querían reclutar 30 pero se quedaron en 21 en 2 años</li> <li>▪ <b>Evaluables.</b></li> <li>➢ NO: 2. NC el motivo</li> <li>➢ SI: 19. SON LOS EVALUABLES en eficacia-satisfacción <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Abandono por no estabilizar dosis: 1 paciente se descompensó del dolor.</li> <li>b. Finalizaron el estudio: 9</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Por protocolo Mo a FTD</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. NC.</b></p> <p>Estudia en conjunto el efecto sobre ES del tto.</p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8).</b></p> <p>Considera el resultado primario la satisfacción con el tto y secundario el resto.</p>	<p><b>✚ Efectividad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO de Mo a FTD es eficaz.</li> <li>• Se produce una mejoría en los ES opiáceos: la somnolencia y calidad del sueño, del mareo y de la memoria a corto plazo velocidad de la misma.</li> <li>• Se produce una significativa mejoría del bienestar del paciente, el cual no es apreciado clínicamente por los profesionales.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Rescates.</b> F SC (días 1-3) y dextromoramide oral (días 4-14)</li> <li>▪ <b>Monitorización:</b> diaria, excepto estreñimiento cada 6 días y HADS y satisfacción el día 14.</li> <li>▪ <b>Seguimiento:</b> 14d.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> <li>• Dolor. EVA</li> <li>• Función cognitiva con Drug Research Microcomputerized Assessment System.</li> <li>• Concentración y Atención. E Categórica de 4 puntos.</li> <li>• Delirio: valoración clínica y Criterios DSM IV</li> <li>• Mioclonias. E Categórica de 4 puntos.</li> <li>• Somnolencia- calidad del sueño: VAS</li> <li>• ES Digestivos: náuseas y estreñimiento E Categórica de 4 puntos.</li> <li>• Ansiedad y depresión. HAD.</li> <li>• Satisfacción- Bienestar del paciente: EVA</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo: Si</b></li> <li>• Síntomas en general.</li> <li>• ES Graves-Depresión Respiratoria: FR &lt; 8/min.</li> <li>• En escalas: EVA: dolor, ES como somnolencia y calidad del sueño, satisfacción. Digestivos (náuseas y estreñimiento) EC: atención, mioclonias.</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Día de valorización:</b> empíricamente se decide que sea el día del la RO y el último día de seguimiento, el día 14.</li> <li>▪ <b>Resultado 1º:</b> mejoría con el cambio.</li> <li>▪ <b>Resultados 2º:</b> el resto.</li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS y FACTORES. NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descriptiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> Eficaz</li> <li>▪ <b>Dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ EFICAZ Se mantuvo sin cambios en la mayoría.</li> <li>➢ FRACASO: 1 paciente abandono el estudio por falta de respuesta.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>En ES.</b></li> <li>• NTX: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia y en la calidad del sueño., con mejoría significativa.</li> <li>• El mareo estaba presente al inicio en el 75% de los pacientes y mejoró significativamente.</li> <li>• Sin mejoría significativa en las mioclonias.</li> <li>• Mejoría cognitiva en los ítem utilizados para valorarlos en 2 de 3: Atención y concentración con tendencia a la mejoría pero sin repercusión clínica; memoria a corto plazo (retener y recuperar información), así como de la velocidad de reconocimiento; pero no a largo plazo.</li> <li>• Digestivos: estreñimiento mejoró pero sin diferencia significativa con respecto a la situación basal. No se modificaron las náuseas</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Mejoría con el cambio:</b> La valoración global del paciente fue de mejoría, sin coincidir con la valoración del investigador.</li> <li>▪ Ansiedad y depresión con HADS: no cambio significativamente.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES Frecuencia.</b> Los 19 pacientes reportaron un total de 36 ES</li> <li>▪ <b>ES Intensidad:</b> 10 efectos leves, 24 moderados y 2 severos (depresión respiratoria e infección).</li> <li>▪ <b>ES produjeron el abandono del tto:</b> 3 pacientes</li> <li>▪ <b>ES graves-Depresión respiratoria:</b> En 1 paciente que fue retirado del estudio. FR &lt; 8/min a las 36 horas de instaurado el parche.</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR. NC</b></p> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dificultades de reclutamiento.</b> Habían decidido reclutar a 30 pacientes pero debido a la baja tasa de reclutamiento lo cerraron en 21 a lo largo de 2 años.</li> <li>▪ <b>Alto porcentaje de pérdidas.</b> De los 19 completaron el estudio 9.</li> </ul>	
--	--	---	--	--

<p>Mystakidou 2003</p>	<p>Efectividad y seguridad a largo plazo del FTD, comparando dos grupos de pacientes: un grupo sin opiáceos previos y tras RO de Mo a FTD.</p>	<p>1. <u>No es un estudio antes- después.</u> Se puede considerar un estudio post RO. Es un estudio de tolerancia al FTD en pacientes que han sido RO y otros sin opiáceo previo.  2. Ca. Atenas-Grecia.  <b>3. OPIACEOS.</b> Por protocolo desde Mo a FTD  <b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor</b>  ▪ <b>Dolor.</b> Si. DNR: Pain Index Score <math>\geq 4</math> escala VAS 0-10.  ▪ <b>ES.</b> No.  <b>5. PROTOCOLO.</b>  ▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directo.  ▪ <b>Dosificación del cambio.</b> NC  ▪ <b>Titulación.</b> Los incrementos se realizaron con el objetivo de mantener el dolor <math>\leq 2</math>.  <b>6. EVALUACIÓN.</b>  ▪ <b>Instrumentos Múltiples. No</b>  ▪ <b>Instrumentos Específicos.</b>  • Dolor. VAS 0-10 y BPI-Grecia.  • cognitivo: MMSE.  • Función: ECOG  • Calidad de vida: Calidad de vida QOL.  • Satisfacción con el tratamiento: E Categórica de 4 puntos: 1=malo, 2: medio; 3= bueno; 4= muy bueno.  ▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b>  • Si  • Definición. Fueron graduados con el Common Toxicity Criterion (CTC)  <b>7. MEDIDA DE RESULTADOS. NC</b>  <b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS y FACTORES.</b>  Compara 2 grupos CON y SIN RO  <b>10. ESTADISTICA</b>  ▪ <b>Descriptiva</b></p>	<p><b>1. Nº.</b>  ▪ <b>Nº revisados.</b> Son tratados con FTD 589 pacientes . Sin tratamiento previo 268 y RO desde Mo en 321 (54%).  ▪ <b>Pacientes incluidos= Nº RO. 321</b> (54%)= El 54% de los pacientes que recibían FTD era tras RO.  No estudia el cambio de opiáceo en sí, sino post RO comparado con pacientes no rotados, por lo que los resultados deben de ser tomados con precaución.  <b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b>  <b>3. OPIACEOS</b> Por protocolo Mo a FTD  <b>4. MOTIVO DEL CAMBIO (Tabla 8). Dolor</b>  <b>5. EFICACIA (Tabla 8) NC</b>  <b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b>  <b>ESTUDIO POST TRATAMIENTO – TOLERANCIA A FTD</b>  ▪ <b>ES frecuencia.</b> Fue el mismo en los 2 grupos cuanto a número.  ▪ <b>ES Clasificación:</b>  • En el grupo en que se inicia el tratamiento lo más frecuente los vómitos y somnolencia.  • En el grupo de RO los efectos más frecuentes fueron náuseas y vómitos y estreñimiento.  ▪ <b>ES que precisaron retirada del tratamiento . NO,</b> en ninguno de los dos grupos  <b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR. NC</b>  <b>8. OTROS</b>  Comparacion del FTD tras RO y tran inicio en pacientes sin exposición previa:  ▪ <b>Eficacia Global.</b> Mejoría en la mayoría en las primeras 48 h, con reducción del dolor y una mejoría de la calidad de vida; independientemente del tipo de dolor, situación general del paciente y de su enfermedad.  ▪ <b>Eficacia en dolor.</b> Dejaron el tratamiento por no control del dolor 47 pacientes, en los no RO 31 y en el de RO 16.  ▪ <b>Eficacia en ES.</b> No precisó retirada del tratamiento por esta causa. Lo más frecuente vómitos y estreñimiento sin diferencias entre los grupos.  ▪ <b>Satisfacción con el tto.</b> La satisfacción con el tratamiento fue igual en ambos grupos, en un 90%. Insatisfacción n=59 (10%)</p>	<p><b>Otro</b>  • El FTD en el seguimiento tras RO desde Mo a FTC, cuando se compara con su utilización en pacientes sin opiáceos previos, ofrece un tratamiento satisfactorio con efectos secundarios limitados o leves.</p>
------------------------	--	---	---	---

<p>Morita 2005</p>	<p>Estudio sobre la eficacia de la RO de Mo a F y FTD en el delirio.</p>	<p>1. Multicéntrico. 2. Ca. Japón  <b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo A. F y FTD  <b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> <u>ES solo delirio</u>      • Dolor. No DNR: No procede.      • ES. SI. NTX: Delirio.  <b>5. PROTOCOLO.</b>      • <b>Exclusión:</b>      • Trastorno mental: demencia, psicosis      • Dosis de Mo ≥ a 150 mg/d.      • Pronóstico: estimación clínica de supervivencia &lt; 1 mes con PPI.      • <b>Otras medidas:</b> hidratación sí deshidratado, retirada de tto no esencial, tto sintomático con neurolépticos de rescate      • <b>Modalidad de cambio.</b> Mixto      &gt; RO directa      &gt; RO 3 días.      • <b>Dosificación del cambio. DR.</b>      &gt; Mo parenteral a Fe → 66.6: 1      &gt; Mo 10mg equivalen a Fe 1.50 mg/día = 150 µg.      &gt; Mo oral-rectal a Mo parenteral → 222  <b>6. EVALUACIÓN.</b>      • <b>Instrumentos Múltiples. NO</b>      • <b>Instrumentos específicos.</b>      • Dolor: E Categórica de 4 puntos y STAS (Schedule for Team Assessment Scale, escala de 0 a 4)      • Delirio: MDAS-Modificado (Memorial Delirium Assessment Scale) y criterios DSM-IV. DX diferencia con otras causas de delirio y relación temporal con el inicio o titulación de dosis con morfina.      • Mioclonias: SI-NO      • Función: EORTC      • Pronóstico Vital: PPI (Palliative Prognostic Index)      • Para la severidad de otros síntomas STAS de 0 a 4 (extremo).      • <b>ES 2º Opiáceo.</b> NC de forma específica.  <b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b> NC</p>	<p><b>1. Nº.</b>      • <b>Revisados.</b> NC      • <b>Pacientes incluidos = Nº RO. 21</b>      • <b>Nº Evaluables.</b>      • NO: 1 No acabó el estudio      • SI: 20= 1 paciente.  <b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b>  <b>3. PACIENTES.</b>      Edad 68 DS 8.9) . Sexo (M/F)= 13/7. Dosis inicial Mo 225.6 mg/d.  <b>4. OPIACEOS.</b> Desde. Mo A. F 11 y FTD 9.      NC cuantas son de 3 días y cuantas directas.  <b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> <u>ES por protocolo Delirio</u>  <b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b>      • <b>Global.</b> Eficacia: 18/21 (86%). El día 3 en 13 pacientes y el 7 en 18.      • <b>En dolor.</b> Disminuyó de forma significativa, desde 2,2 a 1,3 y 1,1 los días 3 y 7N.      • <b>En ES.</b>      • NTX      • Delirio: Resolución en 16/17 (94%) . Presentando delirio (MDAS ≥10) el día 0 en el 85% (n=17), el día 3 en el 15% (n=3) y el día 7 en el 5% (n=1). Disminución significativa del MDAS, el día 0 desde 14 en 17 (criterios de inclusión); a 6.4 el día 3 ; y a 3.6 el día 7.      • Mioclonias: Resolución 3/4 (75%). Disminución desde el 20% (n=4) el día 0 a 15% (n=3) el día 3 y un 5% (n= 1) el día 7.      • Digestivos: mejoría en nauseas y vómitos.      • Otros: Mejoría del estado general del paciente y de otros síntomas como boca seca.      • <b>Fracaso:</b> La RO falla en dos pacientes por: uno lo fue por dolor- continuar el delirio y el otro por dolor no controlado.  <b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b>      No presentes.  <b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b>  <b>Dosis Opiáceo Final (DO<sub>F</sub>).</b> la dosis opiácea se incrementó en un 42%  <b>8. OTRAS.</b>      • <b>Supervivencia.</b> La mediana fue de 58 días (IC95%, rango 30-86 días)</p>	<p><b>✚ Efectividad.</b>      • La RO de Mo a fentanilo es efectiva, mejorando: el dolor, el delirio, así como otros síntomas.      • La frecuencia en la resolución del deliro y de las mioclonias aumenta según aumenta el intervalo de tiempo desde la RO.  <b>✚ Otros.</b>      • Tras la RO la mejoría en dolor y en el control de los efectos secundarios aumenta según aumenta el intervalo temporal hata la evaluación.</p>
--------------------	--	--	---	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoP mg/d</b> La dosis de los opiáceos fueron transformadas en dosis diaria equivalente de Mo parenteral en mg/d.</li> <li>▪ <b>Dosis estabilizada- evaluación:</b> De forma empírica se evalúa el día de la RO, el 3 y 7.</li> <li>▪ <b>RO eficaz.</b> Éxito: dolor <math>\leq 2</math> y MDAS <math>&lt; 10</math> (deliro dx sí <math>\geq 10</math> puntos).</li> <li>▪ <b>Resultado 1<sup>ario</sup>:</b> cambios en severidad del dolor y delirio.</li> </ul> <p><b>8-9. ANALISIS GRUPOS y FACTORES. NC</b></p> <p><b>1. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> </ul>		
Kawano 2010	En las RO de MO IV a FTD cálculo de la DR.	<p>1. Cálculo de la DR. 2. Ca. En Japón.</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo IV A. FTD</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> ES, O</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> No. DNR. No procede.</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si Clasificación: NC – no los clasifica.</li> <li>▪ <b>Otros:</b> Alta o dificultades para la administración.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Exclusión:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 4</math> rescates / día.</li> <li>• Parámetros bioquímico (BQ) de toxicad grado <math>\geq 3</math> en la clasificación CTCAE (Common Terminology Criteria Adverse Events) = Insuficiencia Renal o Insuficiencia Hepática.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio de opiáceo.</b> Directo</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis del parche según el fabricante: Parche 25<math>\mu</math>g/h. Dosis total del parche 4.2mg/3 d, es decir 1.4mg/d. Dosis liberada 0.6 mg/ día.</li> <li>• Mo oral a Mo IV con DR 3:1</li> <li>• De Mo parenteral a FTD con DR 50:1 (calculado desde la DR recomendada por el fabricante de Mo oral FTD de 150:1).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> SI con ESAS.</li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor: n° de dosis de rescate.</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> Si Criterios CTCAE.</li> <li>▪ Parámetros BQ.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>1. N</b> Revisados. NC Pacientes incluidos= N° RO. 51</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N° Evaluables: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO: 6: ES BQ pre RO <math>\geq 3</math> en CTCAE.</li> <li>➢ SI: Evaluables: 45</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b> NC</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Por protocolo Desde. Mo IV A. FTD</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alta 37</li> <li>▪ Dificultades para la administración: 2 (1 retirada de vía y 1 por alto volumen)</li> <li>▪ ES: 6. NC el tipo.</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8).</b> NC</p> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b> NC</p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 45/51</li> <li>• Intervalo temporal: NC</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Mo IV:</b> 60.7 <math>\pm</math> 55.4, 10 a 200 mg.</li> <li>▪ <b>Dosis FTD Final (día10):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis total del parche: 6.1 <math>\pm</math> 4.3 mg/d; 2.5 a 17.5 mg</li> <li>• Dosis liberada por el parche: 1.5 <math>\pm</math> 1 mg/ día, 0.6 a 4.2 mg</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Relación dosis entre Mo previa y FTD el día 10.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Correlación fuertemente positiva.</li> <li>• Regresión definida por la fórmula <math>Y = 50.882X - 13.96</math>. Donde X es la dosis de Mo y la Y la de FTD.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>DR:</b></li> </ul>	<p>DR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es el primer estudio que calcula la DR desde Mo IV a FTD.</li> <li>• La DR entre Mo IV y FTD es menor de la recomendada por los fabricantes y la calculada en otros estudios de conversión entre Mo oral y FTD.</li> <li>• La DR entre Mo IV y FTD depende de la dosis previa de Mo.</li> </ul>

		<p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS. NC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoP.</b> Dosis Diaria Equivalente en Mo Parenteral.</li> <li>▪ <b>Evalúa la RO:</b> el día 10.</li> <li>▪ <b>Dosis estabilizada:</b> ≤ 1 rescate al día 3 días consecutivos.</li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS-GRUPOS y FACTORES. NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Analítica:</b></li> <li>• Relación entre dosis del opiáceo inicial y la del FTD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinada de forma indirecta a través de la fórmula de regresión. Calcula la dosis de morfina para cada presentación de parche y con esta calcula la DR.</li> <li>• Valores en la tabla.</li> <li>• La DR encontrada es menor que la recomendada por el fabricante y por otros estudios, de conversión oral intravenosa.</li> </ul>																																									
			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Mo mg/d</th> <th>IV</th> <th>Parche FTD</th> <th>DR MoIV: FTD</th> <th>DR FTD: Mo IV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>16.6</td> <td></td> <td>25µg/h 0.6 mg/ d</td> <td>28:1</td> <td>6.6:1</td> </tr> <tr> <td>47.1</td> <td></td> <td>50µg/h 1.2 mg/ d</td> <td>39.1</td> <td>9.4:1</td> </tr> <tr> <td>77.6</td> <td></td> <td>75µg/h 1.8 mg/ d</td> <td>43.1</td> <td>10.3:1</td> </tr> <tr> <td>108.2</td> <td></td> <td>100µg/h 2.4 mg/ d</td> <td>45:1</td> <td>10.8:1</td> </tr> <tr> <td>138.7</td> <td></td> <td>125µg/h 3 mg/ d</td> <td>46:1</td> <td>11.1:1</td> </tr> <tr> <td>169.2</td> <td></td> <td>150µg/h 3.6 mg/ d</td> <td>47:1</td> <td>11.3:1</td> </tr> <tr> <td>199.7</td> <td></td> <td>175µg/h 4.2 mg/ d</td> <td>48:1</td> <td>11.4:1</td> </tr> </tbody> </table>	Mo mg/d	IV	Parche FTD	DR MoIV: FTD	DR FTD: Mo IV	16.6		25µg/h 0.6 mg/ d	28:1	6.6:1	47.1		50µg/h 1.2 mg/ d	39.1	9.4:1	77.6		75µg/h 1.8 mg/ d	43.1	10.3:1	108.2		100µg/h 2.4 mg/ d	45:1	10.8:1	138.7		125µg/h 3 mg/ d	46:1	11.1:1	169.2		150µg/h 3.6 mg/ d	47:1	11.3:1	199.7		175µg/h 4.2 mg/ d	48:1	11.4:1	
Mo mg/d	IV	Parche FTD	DR MoIV: FTD	DR FTD: Mo IV																																								
16.6		25µg/h 0.6 mg/ d	28:1	6.6:1																																								
47.1		50µg/h 1.2 mg/ d	39.1	9.4:1																																								
77.6		75µg/h 1.8 mg/ d	43.1	10.3:1																																								
108.2		100µg/h 2.4 mg/ d	45:1	10.8:1																																								
138.7		125µg/h 3 mg/ d	46:1	11.1:1																																								
169.2		150µg/h 3.6 mg/ d	47:1	11.3:1																																								
199.7		175µg/h 4.2 mg/ d	48:1	11.4:1																																								

**RO A METADONA**

**RO DESDE VARIOS OPIÁCEOS A ME**

Moryl 2005	Efecto de la RO a Me en el delirio agitado	<p>1.. 2. Ca.</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Varios. A. Me.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor + ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si DNR: dolor severo (&gt; 5 escala 0-10)</li> <li>+</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si. NTX: SI, solo delirio agitado.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Localización:</b> ingresados.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> NC</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio:</b> DR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcula la dosis equivalente a Mo =DDEMoP.</li> <li>• una DR Mo a Me 10:1 = 10% de la dosis de Mo.</li> <li>• Con ajuste para dependiendo de la dosis inicial y para favorecer la administración.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>1. N°.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Revisados.</b> NC <b>Pacientes incluidos = N° RO. 20</b></li> <li>▪ <b>N Evaluables.</b></li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Tabla. Evaluables</th> </tr> <tr> <th></th> <th colspan="2">NO</th> <th>SI</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Exitus</th> <th>Aborto la RO Dolor y ES</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fin 1ªs</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Fin 2ª s</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. PACIENTES.</b> Edad 47-77. Sexo (M/F)= 10/10. Dosis inicial DDEmo 225.6mg/d.</p> <p><b>3. OPIACEOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Desde.</b> Mo 10, Fe 5, Hi 2, Mo+Fe 2; Mo+Hi 1 A. Me.</li> </ul>	Tabla. Evaluables					NO		SI		Exitus	Aborto la RO Dolor y ES		Fin 1ªs	4	2	14	Fin 2ª s	6	3	5	<p><b>+Efectividad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO a Me es efectiva en el <del>tratamiento del delirio agitado y del dolor no controlado.</del> Mejorando la analgesia y la situación cognitiva.</li> </ul> <p><b>+Otro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <del>La RO a Metadona puede ser considerada</del> como una alternativa a la sedación en situaciones de delirio terminal agitado.</li> </ul>
Tabla. Evaluables																								
	NO		SI																					
	Exitus	Aborto la RO Dolor y ES																						
Fin 1ªs	4	2	14																					
Fin 2ª s	6	3	5																					

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Administrada</b> cada 8h.</li> <li>▪ <b>Rescates:</b> de Me. Cada 3-4 h según las necesidades del paciente o cada 1 h bajo supervisión médica.</li> <li>▪ <b>Titulación.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede llevar de 3 a 7 días antes de conseguir una analgesia estable.</li> <li>• Si los pacientes tienen una analgesia excelente y sin rescates dentro de las primeras 24 h de la RO, disminuyen la dosis en un 50%.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Monitorización.</b> El día de la RO, luego diario 3 d y después cada semana 3 s.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. NO</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor: EAV de 0 – 10.</li> <li>• Deliro: con MDAS (deliro dx sí ≥10 puntos)</li> <li>• Nivel de sedación: escala 4 puntos (0 a 3: ausente, leve, moderado, severo)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS. NC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Evaluación de dosis:</b> de forma empírica a las 2 semanas.</li> <li>▪ <b>DDEMoP mg/d</b> La dosis de los opiáceos fueron transformadas en dosis diaria equivalente de Mo parenteral en mg/d.</li> </ul> <p><b>8-9. ANALISIS GRUPOS y FACTORES. NC</b></p> <p><b>2. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> </ul>	<p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Por protocolo Dolor + ES</b></p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> &gt; 80%</li> <li>▪ <b>En dolor:</b> 90%.</li> <li>▪ <b>En ES:</b> Delirio 80%. Sedación 90%</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9). NC</b></p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estabilización o calculo de dosis: semanas.</li> <li>▪ DR fue del 9% (2%-17%) de la dosis de Mo inicial, es decir que no hubo una escalada de la dosis de Me.</li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Supervivencia:</b> A las 2 s habían fallecido 10 pacientes.</li> <li>▪ <b>Pérdidas.</b> Muy altas. Hace cálculos a las 2 s con 5 pacientes.</li> </ul>	
Leppert 2008	Eficacia y seguridad de las RO a Me	<p>1. 2. Ca. Poznan-Polonia</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Varios. A. Me.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor y D+ ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si DNR: dolor severo (&gt; 5 escala 0-10)</li> <li>▪ <b>ES.</b> NO.</li> <li>▪ <b>Dolor+ ES:</b> sí</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Localización.</b> ingresados y ambulatorios.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Mixto <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RO directa: “stop and go”</li> <li>➢ RO 3 días.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio. DR.</b></li> </ul>	<p><b>1. N°.</b></p> <p><b>Revisados.</b> 21pero o se consideran RO en 2; uno desde tramadol y otros desde petidina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pacientes incluidos = N° RO= Evaluables. 19</li> <li>▪ No los estudia por separado, evalúa los 21.</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b> NC</p> <p><b>3. OPIACEOS</b> A. Me.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Des. Mo 14, FTD 5, Mo+ FTD 1 // tramadol 1 y petidina1.</li> </ul> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor y D+ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor solo 17</li> <li>• Dolor+ ES en 4; D+ somnolencia 3: dolor + nauseas 1.</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global:</b> NC es solo por dolor.</li> <li>▪ <b>En dolor:</b></li> </ul>	<p><b>+Efectividad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO a Me es eficaz y segura con las DR utilizadas.</li> <li>• La toxicidad de la metadona es aceptable.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pasando los distintos opiáceo a Mo oral, y de esta a Me oral.</li> <li>• La DR Mo : Me <b>dependiendo de la dosis de Mo inicial</b>. ≤100 mg →4:1, 1001 – 300 mg →6:1; 301-1000mg →12:1; y &gt; 1000 →20:1.</li> <li>• DR de Mo Oral a Mo parenteral → 3: 1.</li> <li>▪ <b>Rescates:</b> Me. 1/6 de la dosis diaria, máximo 3 v/día.</li> <li>▪ <b>Fase de titulación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Me basal 3 v/ día.</li> <li>• Incrementos: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Hasta conseguir buen efecto analgésico (EA verbal &lt; 4) o aparición de somnolencia.</li> <li>➢ Diariamente, En un 25-30%.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ <b>Monitorización:</b> ≥2v/día</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. NO</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> <li>• Dolor. E Analógica – EA Verbal de 11 puntos.</li> <li>• Digestivos: Estreñimiento, nauseas y vómitos. E Categórica de 4 puntos</li> <li>• Somnolencia. EC de 4 puntos.</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si o No consta su valoración.</li> <li>• Definición si está presente.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoP mg/d</b> La dosis de los opiáceos fueron transformadas en dosis diaria equivalente de Mo parenteral en mg/d.</li> <li>▪ <b>Estabilización de la dosis y del dolor:</b> <b>con RO directa en 1-2 días.</b></li> <li>▪ <b>Eficacia en dolor:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fracaso: EA verbal &gt;5</li> <li>• Éxito <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Parcial: EA verbal 4-5.</li> <li>○ Buen efecto: EA verbal &lt; 4</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>8-9. ANALISIS GRUPOS y FACTORES.</b> NC</p> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficaz en 20/21= 95%.</li> <li>• Abandono de Me por dolor no controlado en 1</li> <li>▪ <b>En ES:</b> no se evaluaron</li> <li>▪ <b>Fracasos= abandono del tto:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ES de la Me1 (depresión respiratoria).</li> <li>• Dolor no controlado 1.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES Frecuencia.</b> En 17/21= 81%</li> <li>▪ <b>ES Clasificación:</b> somnolencia 6, estreñimiento 6, nauseas y vómitos 2, sudoración 2, depresión respiratoria 1.</li> <li>▪ <b>ES que requirió abandono y que peligró la vida:</b> 1 paciente = depresión respiratoria que preciso naloxona.</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b> <b>NC</b></p> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO directa vs cruzada.</b> Directa 19 y cruzando opiáceos 2.</li> <li>▪ <b>RO hospitalizados vs domiciliaria:</b> Hospitalizados 19 y domiciliaria 2.</li> <li>▪ <b>Seguimiento post RO.</b> Causas por las que cesan en Me: n=19 <ul style="list-style-type: none"> <li>• No relacionadas directamente con RO: éxitus 11, disfagia 7, no cumplimiento 1.</li> <li>• Abandono por descompensación del dolor con el 2º opiáceo= n=1</li> <li>• Abandono por ES 2º opiáceo. N=1</li> </ul> </li> </ul>	
RO DESDE MORFINA A ME				

Tse 2003	Efectividad del cambio de Mo a Me con un protocolo de cambio “ad libitum”	<p>1. 2. Pacientes: Ca. En China</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo A Me.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor y ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si DNR: NC.</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si.</li> <li>• NTX somnolencia, delirio, mioclonias, mareos.</li> <li>• Digestivos: náuseas, vómitos y estreñimiento.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Exclusión:</b> fallo hepático agudo, IK ≤ 20, historia de tto de mantenimiento con Me por uso de drogas.</li> <li>▪ <b>Otros fármacos:</b> coanalgésicos y tto sintomático.</li> <li>▪ <b>Localización:</b> ingresados o ambulatorios.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directa- “ad libitum”.</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> DR 12:1</li> <li>▪ <b>Titulación.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Me 1/12 de la dosis previa de Mo.</li> <li>• No más de 30 mg por dosis.</li> <li>• Según dolor y separadas al menos cada 3 h.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosificación basal.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando la dosis es estabilizada o reducida.</li> <li>• Entonces es administrada de forma regular cada 8-12h.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Seguimiento:</b> 14 días.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> NO</li> <li>▪ <b>Instrumentos específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor. Medido con E Categórica de 4 puntos.</li> <li>• Resolución de ES del 1º opiáceo tras el paso al 2º. Escala Categórica de 3 puntos: resuelto, mejorado o sin cambios</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si. Monitoriza aparición de ES en general.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Evaluación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ El día 7: Dosis, efecto y seguridad.</li> <li>➢ El día 14 Efecto y seguridad.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dolor</b> en una escala de 0 a 4. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si controlado: puntuación de 0 o 1</li> <li>• No controlado: ≥ 2</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>1. Nº.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Revisados.</b> NC <b>Pacientes incluidos</b> = Nº RO. 37</li> <li>▪ <b>Nº Evaluables.</b> completaron el estudio <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO 10: 4 por muerte; 1 por traslado; 1 se le retiraron los opiáceos mayores; 4 no toleraron la VO.</li> <li>➢ SI 27.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b> NC</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo A Me.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO</b> NC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor:</b> todos</li> <li>▪ <b>ES:</b> no separa cuantos pacientes con ES, habla de número de episodios de ES y no de pacientes con ES.</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> ≥ 89 %</li> <li>▪ <b>En dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia el día 7. el dolor estaba controlado en el 88.9% (24/27) de los pacientes</li> <li>• Eficacia el día 14. En más días se controla en los otros 3= 27/27</li> <li>• Tiempo hasta control del dolor en las RO por dolor: 3 días de media con rango 1-11 d.</li> <li>• <b>En ES.</b> Mejoraron en el 88.6% (31/35) de los pacientes.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b> NC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frecuencia:</b> de eventos 18</li> <li>▪ <b>Clasificación:</b> vómitos 6, somnolencia 5, cansancio 3, mareos 1, confusión 1 y nauseas 1.</li> <li>▪ <b>Duración:</b> 11 duro &lt; 1 día = 64.7%</li> <li>▪ <b>Día presentación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ antes del día 7 se presentaron 7.</li> <li>➢ antes del 14 otros 11. La mitad en la segunda semana y algunos al final de esta semana, por lo que es necesario monitorizar la RO varios días.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Intensidad:</b> no fue preciso retirar Me por ellos.</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b> Evaluada el día 7 en los 27. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia:</li> <li>• Intervalo temporal: El dolor se controló en 3 (1-11) d.</li> </ul> </li> <li>• <b>Dosis Opiáceo Inicial (DO).</b> La dosis de Mo fue de 120 (30-600) mg</li> </ul>	<p><b>✚ Efectividad. Protocolo.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO de Mo a Me “ad libitum”, es eficaz y segura.</li> </ul> <p><b>✚ DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La DR presenta un amplio rango de variación lo que hace recomendar RO ad libitum.</li> </ul>
----------	---	--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ES:</b> clasificados como: resueltos, mejorados y sin cambios.</li> <li>• <b>Fracaso= retirada de Me:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor no controlado (<math>\geq 2</math>) el día 14</li> <li>• ES: intolerables con Me.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>8 Y 9. SUBGRUPOS Y FACTORES:</b> NC</p> <p><b>10. ESTADISTICA.</b> Descriptiva.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis Opiáceo Final (DO<sub>F</sub>).</li> <li>• <b>DR</b> Muy variable, 2-30. Lo que dificulta las RO a dosis fijas.</li> </ul>	
Ripamonti 1998 (JCO)	Determinar la DR entre morfina y metadona, y comprobar si varía dependiendo de la dosis previa de morfina, y el número de días para conseguir la estabilización analgésica	<p>1. DR y factores relacionados con ella (análisis). 2. Ca. Milán. "Grupo de Milán DeConno-Ripamonti"</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo A Me.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES, D+ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dolor.</b> Si. DNR: NC</li> <li>• <b>ES.</b> Si.</li> <li>• <b>Dolor+ ES:</b> Si</li> <li>• <b>Dificultades para la administración:</b> para tragar cp, por tener SNG, por estar con MO parenteral pasa a ME oral para disminuir la dosis.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Exclusión.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incapacidad para colaborar. Dolor neuropático. IR o IH. Tto específico anti Ca (RT, QT u HT) en las 2 s y durante RO.</li> <li>• Mo: Dosis no estable la semana previa a la RO.</li> <li>• Me: Dosis no estable la semana siguiente a la RO</li> </ul> </li> <li>• <b>Modalidad de cambio.</b> Cruzada en 3d.</li> <li>• <b>Dosificación del cambio.</b></li> <li>• <b>DR</b> Dependiendo de la dosis inicial de Mo: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo 30 - 90 mg 4:1.</li> <li>➢ Mo 90-300 mg 6:1</li> <li>➢ Mo &gt; 300 mg 8:1.</li> <li>➢ DR para el cálculo DDmoO: de Mo Oral a Mo SC o IV 8:1.</li> </ul> </li> <li>• <b>Rescates:</b> sí. Me, 10% de la dosis diaria.</li> <li>• <b>Administración:</b> cada 8h.</li> <li>• <b>Periodos fases en la RO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fase de cruce y titulación <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 1º: Mo reducida un 30% y Me introducida un 30%.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p><b>1. Nº.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Revisados.</b> NC <b>Pacientes incluidos = Nº RO. 49.</b></li> <li>• <b>Evaluables</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO= Excluidos: 11: por no estabilizar la dosis de Me en la semana 6; por incumplir protocolo y recibir tto específico 5.</li> <li>➢ SI Inclusión: 38.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b> NC</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo A Me.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor y ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor con ES que limitan la subida: 6</li> <li>• ES: Somnolencia o confusión leve: 11:</li> <li>• Dificultades para la administración 32</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Global.</b> NC</li> <li>• <b>En dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia en dolor: 38/49 = 77%.</li> <li>• La media de la intensidad del dolor durante la semana previa a la rotación fue igual que la de la semana siguiente a la misma.</li> </ul> </li> <li>• <b>En ES.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La neurotoxicidad mejoró, pero esta mejoría puede deberse a que los pacientes fueron hidratados.</li> <li>• El estreñimiento no mejoró</li> </ul> </li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b> NC No precisaron interrumpir el tratamiento por esta causa.</p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estabilización de la RO. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 38/49.</li> <li>• Intervalo temporal: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ se estabilizo el día 3 (1-7 días).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Protocolo.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO de Mo a Me en 3 días es una forma simple y satisfactoria de realizarla.</li> </ul> <p><b>DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La dose ratio entre Mo y Me depende de la dosis previa de Mo, siendo significativamente mayor en pacientes que recibían altas dosis de morfina.</li> <li>• Recomiendan utilizar una DR basada en la dosis previa de Mo.</li> <li>• Respecto a la equivalencias Mo Me previamente publicadas, de 1:1, 3:1 y 4:1, en este estudio ningún paciente presenta la 1:1, y las otras dos solo son útiles para los pacientes que recibían dosis bajas de Mo, entre 30 y 90 mg.</li> <li>• Recomiendan una DR Mo Me según la dosis previa de Mo: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo 30-90 mg → 4: 1</li> <li>➢ Mo 90 - 300 → 8 : 1</li> <li>➢ Mo &gt; 300 → 12: 1</li> </ul> </li> </ul>

		<p>➢ 2º: sí el control del dolor era bueno: Mo reducida un 30% y Me incrementada solo sí dolor moderado o severo.</p> <p>➢ 3ª: Se suspende la Mo.</p> <p>➢ Se continua la titulación de la Me</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fase de estabilización:</li> </ul> <p>▪ <b>Monitorización:</b> dolor y ES diaria.</p> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. NO</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos específicos.</b></li> <li>• Dolor. Intensidad según respuestas en el TIQ relacionadas con el dolor.</li> <li>• Calidad de vida: TIQ (Therapy Impact Questionnaire): 36 ítem, valorados en escala categórica, referida a la 1s previa.</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b></li> <li>• Si</li> <li>• Definidos como relacionados con el tto por el paciente.</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDMo Oral.</b></li> <li>• Las dosis son calculadas como dosis diaria equivalente de morfina oral.</li> <li>• DR de Mo Oral a Mo SC o IV → 1:1.</li> <li>▪ <b>RO estabilizada:</b> dosis estabilizada en “conseguir la analgesia”</li> </ul> <p><b>8 Y 9. SUBGRUPOS Y FACTORES: NC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No analiza la monitorización diaria del dolor ni ES.</li> <li>• Análisis de la DR por cuartiles.</li> </ul> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Analítica:</b></li> <li>• la dosis de opiáceo pre RO y la de Me.</li> <li>• La dosis de opiáceo inicial y la DR.</li> <li>• Relación entre la dosis previa y la DR.</li> </ul>	<p>✓ Según la dosis de Mo: de 30 – 90 mg 2 (1-3) d; 90-300 mg 3 (1-7)d ; y para &gt; 300 mg 5.5 (2-7)d.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dosis Mo.</b> Mediana 145, rango 30-800 mg/d.</li> <li>▪ <b>Dosis MeFinal (DO<sub>F</sub>).</b></li> <li>▪ <b>DR:</b> Mediana 7.75, rango 2.5 a 14.3</li> <li>▪ <b>Relación entre Dosis de Mo y Dosis de Me:</b> si, con una fuerte relación lineal.</li> <li>▪ <b>Relación entre Dosis de MO y DR:</b> SI. Con una estrecha relación lineal positiva entre las dosis de MO y Me y mayor a dosis más bajas.</li> <li>▪ <b>Relación entre la DR y la dosis previa de opiáceos:</b> SI interviene. La DR se incrementa con la dosis previa de Mo . . Este incremento es mucho mayor con dosis de bajas de Mo, entre 30 y 300 mg</li> <li>▪ <b>DR Mo a Me según el intervalo de morfina:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 30-90 → 3.7 (2.5 – 8.8) : 1</li> <li>➢ 90 – 300 → 7.75 (4-10) : 1</li> <li>➢ &gt; 300 → 12.25 (10-14.3) : 1</li> </ul> </li> </ul>	
Mercadante 1999	Estudia un protocolo de sustitución rápida	<p>1.</p> <p>2. Ca. “Grupo de Palermo-Mercadante”</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo A Me.</p>	<p><b>1. N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Revisados. NC Pacientes incluidos = Nº RO. 24</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ % NC. Específicamente a Me 3%</li> </ul>	<p><b>✚ Efectividad. Protocolo. DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La abrupta sustitución de Mo por Me, con una DR fija 5:1, es simple, efectiva y segura.</li> </ul>

	<p>de Mo por Me con una DR fija de 5:1.</p>	<p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> ES y ES+D</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> No DNR: no procede.</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si.</li> <li>• NTX. Somnolencia, delirio.</li> <li>• Digestivos: náuseas-vómitos, estreñimiento, boca seca.</li> <li>▪ Dolor + ES: SI</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b> "Grupo de Palermo-Mercadante"</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Exclusión:</b> enf hepática o renal. IK &lt; 40%. TTo activo anti cáncer.</li> <li>▪ <b>Localización:</b> ambulatorios y en control domiciliario.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directo</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> DR de Mo a Me 5:1.</li> <li>▪ <b>Administración:</b> /8h</li> <li>▪ <b>Rescates:</b> si</li> <li>▪ <b>Otros fármacos:</b> SI adyuvantes, analgésicos no opiáceos y tto sintomático.</li> <li>▪ <b>Seguimiento:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contacto tf diario y visita médica 2 -3 v / semana.</li> <li>• Cortes para el análisis: T0 = día previo, con Mo; T1, T2 y T3.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> NO</li> <li>▪ <b>Instrumentos específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensidad: EVA.</li> <li>• Clasifica en Sd dolorosos:</li> </ul> </li> <li>• NTX: somnolencia, etc. Escala Categórica de 4 puntos: 0= no; 1= leve; 2 = mucho; 3 horrible.</li> <li>• Digestivos: nauseas y vómitos. Escala Categórica de 4 puntos</li> <li>• Distres Score (DS). Suma de la intensidad de los síntomas.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí. Determinación: mediante la evaluación general de síntomas, no específicamente.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Recogida sistemática de resultados:</b> el día antes de la RO (T0), y los días el día 1(T1), 2 (T)2 y 3 (T3).</li> </ul>	<p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo A Me.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> ES y ES+D</p> <p>Los motivos no constan de forma individualizada. La somnolencia fue el principal síntoma que limitó la escalada de dosis.</p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global (dolor y ES).</b> 19/24= 79% en los 3 días</li> <li>▪ <b>En dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficaz: 13/24 = 54% mejoro de forma significativa. Desde el día 1 en 13 pacientes disminuyendo la EVA en 2 puntos. En 11 pacientes se llevo a una EVA ≤ 4.</li> <li>• No eficaz (paso a otro tratamiento) en 5 pacientes (20%). Ninguno tenía dolor neuropático.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>En ES.</b> Mejoró de forma relevante los efectos centrales como somnolencia y confusión. Mejoría de los gastrointestinales. La boca seca no se modificó.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b></p> <p>No se detectaron complicaciones significativas.</p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: efectiva el día 3 en 19/24= 79%.</li> <li>• Intervalo temporal: empíricamente el día 3.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Morfina.</b> Dosis media de Mo fue 125 mg. La mayoría tenía dosis bajas, inferiores a 90 mg en 14.</li> <li>▪ <b>Dosis Me (día 3).</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosis media de Me fue 25 mg y no cambio de forma significativa durante la RO.</li> <li>• La dosis de Me fue modificada: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Incrementó (n=11). Se incrementó en los pacientes que recibían una dosis baja de Mo prerrotación</li> <li>✓ Reducida (n=6), se disminuyó en los que recibían una dosis alta</li> <li>✓ Estable (n=7; 30%). Es decir el 30% no precisaron cambios.</li> </ul> </li> <li>• Los dosis de metadona el día 3 cambió de forma significativa dependiendo de la dosis de morfina &gt; o &gt; de 90 mg.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Relación entre la dosis del opiáceo inicial (Mo) morfina y final (Me, día 3).</b> SI fue distinta en función de la dosis de forma significativa.</li> </ul>	<p><b>Otro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Este método puede ser utilizado incluso a nivel domiciliario.</li> <li>• Limitaciones al estudio: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abierto. No controlado y por tanto no aleatorizado no enmascarado.</li> <li>• Realizado en pacientes con dosis bajas de MO. Deben de ser tomados con precaución en pacientes recibiendo más altas dosis de opiáceos, tal como se reporta en los estudios realizados en USA.</li> </ul> </li> </ul> <p>Importante la discusión sobre el protocolo</p>
--	---	---	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO estabilizada- fía de la valoración.</b> De forma empírica el día 3.</li> <li>▪ <b>Índice de escalada de dosis.</b> N° de escaladas/ n° de días de estudio.</li> </ul> <p><b>8 Y 9. SUBGRUPOS Y FACTORES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Según la dosis de Mo (Considera baja ≤ 90 mg alta &gt; 90) analiza su influencia sobre distintos factores, incluida la DR</li> </ul> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Analítica:</b></li> <li>• Relación entre la dosis de Morfina (&gt; o &lt; 90) y la dosis del segundo (metadona) el día 3.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DR:</b> en los pacientes con dosis de Mo &lt; 90 mg ( n=14), fue de 3:1 y en los ≥ 90 mg (n=9), fue de 8:1.</li> <li>▪ <b>Relación ente DR y la dosis previa de morfina.</b> No consta de forma implícita, de forma explícita ni en resultados ni en conclusiones. Impresiona de ser distinta basándonos en las variaciones entre la dosis inicial y final.</li> <li>▪ <b>Índice de escalada de dosis:</b> 0.1 mg/d, bastante bajo cuando se compara con el registrado para la Mo en estudios previos.</li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Grupos según la dosis previa de Mo alta o baja (90 mg).</b> La mayoría de los pacientes tenía dosis relativamente bajas. Mo Baja ≤ 90 mg: n=14 y Mo Ata &gt; 90 mg: n=10</li> <li>▪ <b>Supervivencia:</b> 48 ± 6 d. Con una dosis media de Me en antes de la muerte de 32 mg</li> </ul>	
Mercadante 2001	Evaluar la eficacia de la RO de Mo a Me, en términos de mejora del dolor y tolerancia al cambio.	<p>1. 2. Ca. Dos centros: Palermo-Mercadante y Milán</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo A Me.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES y D+ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si <b>DNR:</b> VAS &gt; 4 = moderado-severo que no mejora con la titulación y progresivo incremento de las dosis de Mo.</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si. <ul style="list-style-type: none"> <li>• ES en general</li> <li>• Intensidad: En escala categórica nivel 2 o 3 =Moderados o severos no controlados con tratamiento sintomático.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dolor+ ES</b></li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <p>Grupos de Palermo- Mercadante y Milán-Ripamonti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Exclusión:</b> Alteración cognitiva. MTX cerebrales. enf hepática o renal. TTo anticancer activo y pamidronato. Alteraciones BQ mayores Pronóstico vital &lt; 1 mes.</li> <li>▪ <b>Otros fármacos:</b> adyuvantes, analgésicos no opiáceos y tto sintomático: SI.</li> <li>▪ <b>Localización:</b> ambulatorios y en control domiciliario.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directo = “stop and go”</li> </ul>	<p><b>1. N</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Revisados. NC Pacientes incluidos = N° RO. 52</li> <li>▪ N° Evaluables. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO: 2 excluidos uno por mal cumplimiento y el otro por falta de datos.</li> <li>➢ SI: 50</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA. NC</b></p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo A Me.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor: 10; ES 8; D+ ES 32.</p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global (dolor y ES).</b> 80%. En una media de 3.65d</li> <li>▪ <b>En dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficaz (dolor EVA ≤ 4). 34/42 = 80 %</li> <li>• No eficaz= fracaso (&gt;de 4) en 8 pacientes.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>En ES.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoró: somnolencia. Digestivos: nausea, vómitos y estreñimiento.</li> <li>• Sin cambios: mioclonias, confusión y boca seca.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Eficacia según dosis de Mo:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo &lt; 90 mg: el dolor mejoró. Algunos ES mejoraron: Confusión, estreñimiento y DS.</li> <li>➢ Mo entre 90 y 300: mejoró el dolor, estreñimiento y DS.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Eficacia según el motivo de la RO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Dolor: mejoría del dolor. Incremento de la Dosis de Me en un 33%. En 3.5d.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>✚Efectividad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO de Mo a Me es efectiva y segura.</li> </ul> <p><b>✚DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomienda precaución las RO desde Mo a Me <ul style="list-style-type: none"> <li>• En los días siguientes. Las dosis iniciales de Me no son peligrosas tras el cambio, pero puede acumularse en los días siguientes.</li> <li>• Con altas dosis del opiáceo previo. Como ocurre en Norteamérica comparada con Europa.</li> </ul> </li> <li>• En los pacientes rotados por dolor o por dolor + ES fue preciso incrementar la dosis de Me, necesitando dosis mayores que las calculadas con las DR Equianalgésicas previamente publicadas.</li> </ul>

		<p>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> DR dependiendo de la dosis de opiáceos inicial según la propuesta de Ripamonti-Milán.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo 30-90 mg → 4: 1</li> <li>➢ Mo 90 – 300 → 8 : 1</li> <li>➢ Mo &gt; 300 → 12: 1</li> </ul> <p>▪ <b>Administración:</b> /8h</p> <p>▪ <b>Rescates:</b> si. Con Me. 1/6 de la dosis diaria. ≤ 3 al día.</p> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <p>▪ <b>Instrumentos Múltiples. NO</b></p> <p>▪ <b>Instrumentos específicos.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensidad: EVA.</li> <li>• Clasifica intensidad: leve EVA ≤ 4, moderado y severo.</li> </ul> </li> <li>• Delirio. Escala Categórica de 4 puntos: 0= no; 1= leve; 2 = moderado; 3 severo.</li> <li>• Somnolencia. Escala Categórica de 4 puntos: 0= no; 1= leve; 2 = moderado; 3 severo.</li> <li>• Digestivos: náuseas y vómitos. Escala Categórica de 4 puntos: 0= no; 1= leve; 2 = mucho; 3 horrible.</li> <li>• Boca Seca. Escala Categórica de 4 puntos: 0= no; 1= leve; 2 = moderado; 3 severo.</li> <li>• Sudoración. Escala Categórica de 4 puntos: 0= no; 1= leve; 2 = moderado; 3 severo.</li> <li>• Evaluación Global Symptom Distress Score (SDS): suma de la intensidad de los síntomas.</li> </ul> <p>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí.</li> <li>• SDS.</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS</b></p> <p>▪ <b>RO eficaz.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor ≤ 4</li> <li>• y la intensidad de otros síntomas fue reducida a un nivel aceptable.</li> </ul> <p>▪ <b>Eficacia en ES.</b> Mide los resultados de los síntomas en base a la puntuación media en global (SDS) y de cada uno a lo largo de la RO, valorando esta evolución, no el número de pacientes que mejoran.</p> <p><b>8 Y 9. SUBGRUPOS Y FACTORES:</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ES: Mejoría de DS de 7.2 a 4.</li> <li>➢ ES+ Dolor: mejoría del dolor y de los ES. Incremento de Me del 20%.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b> NC</p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACIÓN, DOSIS Y DR.</b></p> <p>▪ <b>Estabilización de la RO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia:</li> <li>• Intervalo temporal: 3.65 d. En relación al control de síntomas.</li> </ul> <p>▪ <b>Dosis Mo:</b></p> <p>▪ <b>Dosis Me Final.</b></p> <p>▪ <b>Dosis inicial- Dosis final.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosis de Me disminuyó en 2, no se modificó en 23, y se incrementó en 25 (50%). Este incremento fue del 20%;</li> <li>• Se incrementó en los pacientes rotados con dosis bajas y dosis medias no siendo valorables los de altas dosis por n=3.</li> <li>• Se incrementó en pacientes rotados por dolor y dolor +ES; con incremento del 33% y del 20% respectivamente.</li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <p>▪ <b>Grupos según la dosis de Mo.</b></p> <p>Mo 30-90 mg =17 pacientes. Mo 90 – 300 mg = 30. &gt; 300mg = 3 por lo que no es significativo y no se evalúa el efecto en este grupo.</p> <p>▪ <b>Dolor neuropático, edad o sexo.</b> Sin diferencias.</p>	
--	--	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Según la dosis previa de Mo (no el de &gt; 300 no se puede sacar resultados al n= 3), y</li> <li>Según el motivo de RO.</li> </ul> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Descriptiva</b></li> <li><b>Analítica:</b></li> <li>Relación entre la DR y el motivo de la RO.</li> </ul>		
Mercante 2003	En la RO rápida de Mo a Me evaluar si los cambios en la concentración de la morfina, sus metabolitos (3GM y 6GM), o de la Me tienen una relación con la clínica.	<p>1. Muestra pequeña</p> <p>2. Ca. En Palermo "Grupo de Palermo-Mercadante"</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde Mo a Me</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES, D+ ES.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dolor.</b> Si DNR. NC</li> <li><b>ES.</b> Si NC</li> <li><b>D+ ES</b></li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b> "Grupo de Palermo-Mercadante".</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Exclusión:</b> Dosis de Mo &gt; 200.</li> <li><b>Otros fármacos:</b> Tto sintomático como laxantes= SI. A la misma dosis previa a RO. Hidratación con 1500 cc.</li> <li><b>Modalidad de cambio.</b> Directo- Cambio rápido.</li> <li><b>Dosificación del cambio:</b> DR Mo a Me de 5: 1.</li> <li><b>Periodo de lavado:</b> SI: 7 horas.</li> <li><b>Administración:</b> VO / 8h</li> <li><b>Dosis de rescate.</b> 1/5 dosis diaria</li> <li><b>Seguimiento:</b> el día del cambio (T0) y 3 días (T1,T2,T3).</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b> (ver Mercadante 2009)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Determinación Plasmática (P)</b></li> <li>a las 2 h de la administración matutina: día del cambio T0 y posteriormente 3 d: T1, T2 y T3</li> <li>Mo, 3GM, 6GM y Me</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>DDB-Mo, DDB-Me:</b> Dosis Diaria Basal de Morfina y de Metadona.</li> <li><b>DDE-Me:</b> Dosis Diaria Efectiva de Metadona = Dosis Diaria Basal + Dosis Diaria de Rescates.</li> <li><b>Dosis altas de Me:</b> &gt; 300mg.</li> </ul> <p><b>8. ANALISIS GRUPOS NC</b></p> <p><b>9. ANALISIS FACTORES. NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p>	<p><b>1. N°.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Rev NC Pacientes incluidos=n° RO: 10.</b></li> <li><b>Evaluables:</b> 10. Evalúa por separado 9 sin IR y uno con IR.</li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b> NC</p> <p><b>3. PACIENTES:</b></p> <p>Edad Mediana 65.9(58-73; IC 95%). Sexo (M/F) 8/2.</p> <p><b>4. OPIACEOS.</b> Por protocolo Mo a Me</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES, D+ ES.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor 2, ES 2, D +ES 6</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Global.</b> NC</li> <li><b>Eficacia en dolor en 3 d:</b> La intensidad del dolor disminuye de forma significativa desde el día siguiente a la RO y a lo largo de los días. Desde 6.9 (5.4-8.4) a 2.9 (1.3-4.4) (p&lt;0.05)</li> <li><b>Eficacia en ES con DS en 3d:</b> síntomas disminuyen de forma significativa desde el día siguiente a la RO y a lo largo de los días. Desde 3 9.4(6.8-11.9) a 4.1 (2-6.1).</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b> Con DS: No hay.</p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dosis Mo inicial=T0.</b> 317 (22-612).</li> <li><b>Dosis Efectiva de Me.</b> Las dosis fueron modificadas pero de forma no significativa. Se incrementa el día 2 pero decrece el día 3.</li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Mo- 3GM- 6GM en plasma:</b> de forma significativa, la Mo prácticamente desaparece el día 2 y los 3 tienen concentraciones mínimas el T3.</li> <li><b>Me en plasma:</b> se incrementa el T2 y se estabiliza en una concentración menor el T3. Pero estas variaciones no fueron significativas.</li> <li><b>En IR (n=1).</b> Los metabolitos de la Mo tardaron más en ser eliminados.</li> </ul>	<p><b>+ Dosis-DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La dosis de Me. Los primeros días se requiere una dosis de impregnación, administrada en forma de rescates, hasta alcanzar los niveles plasmáticos estacionarios.</li> </ul> <p><b>+ Otros</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hay una superposición de los cambios plasmáticos y los cambios clínicos en términos de analgésica y efectos secundarios.</li> <li>Tras suspender la administración de morfina, la concentración plasmática de morfina y de sus metabolitos, el 3 y 6 Glucuronidos de Morfina (3GM y 6GM), disminuyó rápidamente</li> <li>Tras el inicio de la administración de metadona basal y rescates, se alcanza un pico entre el día siguiente y dos días tras el cambio y se llega a la fase estacionaria a los dos días del cambio (T3).</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva.</b></li> <li>▪ <b>Analítica:</b> significación de la evolución del dolor, DS y concentraciones a lo largo de los 4 d.</li> </ul>		
Benítez 2009	Estudia los factores que influyen la DR en la RO de Mo a Me	<p>1. DR y Factores relacionados (análisis) 2. Pacientes: Ca. SC de Tenerife.</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo A Me.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES y D + ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si DNR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• cuando el paciente clasifica el dolor como severo,</li> <li>• después de una escalada en la dosis de morfina mayor del 300% en 2 semanas.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES.</b> Si. NTX delirio, mioclonias y alucinaciones.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Exclusión:</b> IK &lt; 40%. Recibiendo tto específico para el Ca (RT±QT)</li> <li>▪ <b>Otros fármacos:</b> SI. adyuvantes, analgésicos no opiáceos y tto sintomático:</li> <li>▪ <b>Localización:</b> Ingresados</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directo</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> DR Mo a ME <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 5:1</li> <li>➢ 10:1:</li> <li>✓ Dosis de Mo &gt; 600 mg/d.</li> <li>✓ Afectación del estado mental: Ansiedad, depresión o delirio + historia de rápido incremento de opiáceos.</li> <li>✓ I Renal (Cr ≥ 1.5 mg/dL)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Titulación:</b> cada 48-72 incremento o bajada de dosis según criterios clínicos y satisfacción del paciente con el control del dolor y ES.</li> <li>▪ <b>Administración:</b> /8h</li> <li>▪ <b>Rescates:</b> si. Con Me. 1/10 de la dosis diaria..</li> <li>▪ <b>Seguimiento:</b> 10 d.</li> <li>▪ <b>Monitorización:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medica: 1v/día. ESAS, y valoración general.</li> <li>• Enfermería ESAS: 3 v / día.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Consentimiento informado:</b> Si</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> SI ESAS</li> <li>▪ <b>Instrumentos específicos.</b></li> </ul>	<p><b>1. Nº.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nº revisados. 980. Nº incluidos= Nº RO. 74.</li> <li>▪ Nº Evaluables. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO = Excluidos: 20</li> <li>➢ SI = Incluidos: 54 (72.3) se estabilizaron en el dolor y en ES consiguiéndose una dosis estable de me el día 10.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ % NC. Específicamente Mo a Me 13.3%</li> </ul> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo A Me.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES y D+ ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupo de dolor n= 10 // Grupo de ES: 44</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b> NC</p> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b> NC</p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 54/74,</li> <li>• Intervalo temporal: empíricamente el día 10</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo Inicial (DO<sub>i</sub>).</b> La dosis previa de Mo fue 220 mg/d (30-1000), siendo significativamente mayor en los pacientes rotados por dolor. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Dolor: 475mg/d , rango 180-800 mg/ día</li> <li>➢ ES: 137mg/mg/d , rango 3-1000 mg/día</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Me día 10 .</b> Mediana 45mg/d, rango 6-180 mg/d.</li> <li>▪ <b>Relación entre la dosis inicial Mo y la final de Me:</b> SI. Correlación positiva.</li> <li>▪ DR: 5:1 (2:1 a 15:1)</li> <li>▪ Factores relacionados con la DR en el análisis univariante: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO significativos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variables continuas: edad en años. Parámetros HG y BQ. Tiempo de tto. La dosis previa de MO expresada.</li> <li>• Variables categóricas: Género, MTX hepáticas u Oseas, tto adyuvante. Corticoides. Inductores del metabolismo de la Me</li> </ul> </li> <li>➢ <b>SI significativos:</b> Edad: &gt; vs ≤ 65a. Motivos de la RO: Dolor vs ES. Dosis previa de Mo: 90&gt; vs ≤ 90 mg y con una dosis de 300 &gt; vs ≤ 300 mg.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La DR Mo a Me varía ampliamente, como en otros estudios.</li> <li>• La DR Mo a Me depende de la dosis previa de Mo.</li> <li>• La DR depende del motivo de la rotación, siendo el primer trabajo que hace esta consideración.</li> <li>• Recomiendan elegir la DR en función de la dosis opiácea y considerando el motivo de la RO.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor. E Categórica de 4 puntos: 0 (no dolor) a 3 (severo).</li> <li>• Delirio: MMES, test de atención.</li> <li>• Funcional. índice de Karnofsky (IK).</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> Si Síntomas con ESAS</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoO:</b> Dosis Diaria Equivalente de Mo Oral</li> <li>▪ <b>Dosis estabilizada de Me:</b> aquella que no cambia en 3 días consecutivos en los días 10 de la RO.</li> <li>▪ <b>DR final:</b> de forma empírica el día 10.</li> <li>▪ <b>Día de valoración.</b> Se consideró de forma empírica el día 10, considerándolo suficiente para evaluar la eficacia en el control del dolor o en mejorar los ES y valorar la toxicidad de la Me.</li> <li>▪ <b>Dolor controlado:</b> no dolor o dolor leve, con <math>\leq 1</math> dosis de rescate, en al menos 3 días consecutivos,.</li> <li>▪ <b>Resolución ES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De mioclonias o alucinaciones: cuando no estaban presentes según el paciente y la exploración clínica.</li> <li>• Del delirio: actividad psicomotora normal, recuperación de los test de atención, y un MMSE <math>\geq 24</math>.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>RO eficaz</b> (pacientes incluidos en el estudio): cuando se consigue un adecuado control del dolor y de los efectos secundarios de la morfina con una dosis estable de metadona (sin cambios en 72 h) en el día 10 de la RO.</li> </ul> <p><b>8. SUBGRUPOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Según la dosis de Mo.</b> Para el análisis se hicieron dos puntos de corte según la dosis de Mo, en <math>\geq 0 &lt;</math> de 300; y en <math>\geq 0 &lt;</math> de 90. Según lo propuesto por Ripamonti en 1998 JCO.</li> <li>▪ <b>Según el motivo de la RO:</b> Se agruparon en: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Grupo de dolor: solo dolor .</li> <li>➢ Grupo de ES: ES y D+ES</li> </ul> </li> </ul> <p><b>9. FACTORES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Los factores analizados incluyeron:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Caract del paciente: edad, género, localización del tumor primario presencia de metástasis óseas o hepáticas, Comorbilidad: función renal, IK.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Factores relacionados con la DR en el análisis multivariante (de los si significativo en el univariante):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>SI significativos:</b> 4 factores= razón para la RO: Dolor vs ES. La dosis <math>&gt; vs \leq 300</math> mg. Explican el 93% de la variabilidad de la DR.</li> <li>• La DR viene dada por la expresión: <math>10^{0.27 \times RR + 0.21 \times PMD}</math></li> <li>• Donde RR es la razón de la RO, codificada como 1 si dolor y 2 si ES. PMD= Dosis previa de MO codificada como 1 para <math>\leq 300</math> mg y 2 para <math>&gt;</math>.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Las DR se modifican según la asociación de los factores relacionados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ ES y <math>&gt; 300</math> mg /d <math>\rightarrow 9:1</math></li> <li>➢ Dolor y <math>&gt; 300</math> mg/d <math>\rightarrow 2:1</math></li> <li>➢ ES y <math>\leq 300</math> mg/d <math>\rightarrow 5.6:1</math></li> <li>➢ Dolor y <math>\leq 300</math> mg/d <math>\rightarrow 3:1</math></li> </ul> </li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DR utilizada al inicio:</b> DR 5:1 en 44(82%), y 10:1 en 10(18%).</li> </ul>	
--	--	--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parámetros hematológicos (HG) y bioquímicos (BQ): HB, conteo de linfocitos, urea, creatinina, ALT, AST, GGT, Proteínas totales; Fármacos adyuvantes.</li> <li>• Opiáceo: tiempo de exposición a la morfina y dosis en el momento del cambio; y el motivo RO.</li> </ul> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Analítica:</b></li> <li>• Relación entre la dosis de opiáceo pre RO y la de Me final</li> <li>• Relación entre la dosis de opiáceo inicial y la DR.</li> <li>• Analiza los factores relacionados con la DR. Primero univariante y los significativos en el multivariante.</li> <li>• Análisis de regresión ( fórmula)</li> </ul>		
Moksnes 2011	En la RO desde Mo y OX a Me, evaluar la eficacia en control del dolor y seguridad de la RO cambio rápido-“stop and go” (CR-SAG) comparada con cruzado (3D-3DS)	<p>1.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio multicéntrico de RO en 2 grupos estratificados por hospital en paralelo en ensayo controlado aleatorizado (ECA) fase II. (análisis).</li> <li>• Hipótesis: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ CR-SAG comparados con 3DS tiene menor intensidad media del dolor el día 3.</li> <li>➢ CR-SAG comparados con 3DS es igual de segura.No sobre ES.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. Ca.</b> En Noruega.</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Mo y Ox A. Me</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES, D+ES, otros</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si DNR. No</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si NO</li> <li>• NTX: SI: confusión, mioclonias o somnolencia ≥ 2;</li> <li>• Digestivos: Si estreñimiento o boca seca</li> <li>▪ <b>Dolor+ ES</b></li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Exclusión:</b> QTc &gt;480mg</li> <li>▪ <b>Otros fármacos:</b> SI. adyuvantes, analgésicos no opiáceos y tto sintomático y tto anti cáncer</li> <li>▪ <b>Localización:</b> Ingresados y ambulatorios.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Directo – CR-SAG</li> <li>➢ Cruzado-3D</li> </ul> </li> <li>▪ Dosificación del cambio. <ul style="list-style-type: none"> <li>• De Ox a DDEMoO una DR 1:2</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>1. N°.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ N° revisados. N_C. N° incluidos= N° RO. 42.</li> <li>▪ N° Evaluables. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Directo – CR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• NO recibieron la intervención: 5. Por violación del protocolo, retirada del consentimiento, paso a Hi, QT prolongado (2)</li> </ul> </li> <li>• SI:16 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Cruzado-3D: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ NO recibieron intervención 2. QT prolongado y falta de datos.</li> <li>✓ SI: 19</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>2. RO-FRECUENCIA.</b> NC</p> <p><b>3. PACIENTES</b> similares en los 2 grupos. DDEmo en CR-SAG vs 3D== 900 (650-1150 vs 1330 (820-1840)</p> <p><b>4. OPIACEOS.</b> Desde. Mo 25 y desde Ox 15 A Me.</p> <p><b>5. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES y D+ ES CR-SAG comparado con 3D: dolor 4 vs 8; ES 2 vs 1; D+ES: 12 vs 11.</p> <p><b>6. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor 24 h previas.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El día 3 similar en los 2 grupos. El tiempo para conseguir la analgesia fue similar. OJO: con dosis de rescate.</li> <li>• Día 14 el grupo de RC-SAG mostro una media de dolor mayor. OJO: no tiene sentido clínico sí está titulando desde el día 6.</li> </ul> </li> </ul>	<p>✚ <b>DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se relaciona con la dosis del opiáceo previo.</li> </ul> <p>✚ <b>Protocolo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los resultados de este estudio, incluyendo los efectos secundarios severos en el grupo de cambio rápido (CR-SAG), no sostienen que el CR-SAG deba reemplazar al cambio cruzado en 3 días (3D), en pacientes seriamente enfermos con altas dosis de opiáceos.</li> <li>• que el CR En el grupo de RO de cambio rápido-stop and go vs cruzado 3 días, los dos consiguieron un alivio similar del dolor el día 3.</li> <li>• En el grupo de 3D hubo más rescates.</li> <li>• En el grupo de RO con cambio rápido o “stop and go”, hubo una tendencia a tener más dolor el día 14, más abandonos y más efectos secundario severos. Estos resultados hay que tomarlos con cuidado dado el alto número de abandonos y la amplitud de los intervalos de confianza.</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• DR Mo a ME depende de dosis previa de Mo: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 30-90====4:1</li> <li>➢ 91-300====6:1</li> <li>➢ 301-600====8:1</li> <li>➢ 601-1000====10:1</li> <li>➢ &gt;1000==== 12: 1</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Periodos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rotación: día 1,2,3</li> <li>• Observación sin cambio de dosis: 4,5.</li> <li>• Titulación y observación: 6-14.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Rescates:</b> si. Con Me. 1/6 de la dosis diaria..</li> <li>▪ <b>Observación: Titulación:</b> la dosis no es modificada hasta el día 5 ( 4 tras el cambio).</li> <li>▪ <b>Seguimiento:</b> 14 d. Se presentan los datos con cortes el día: basal antes de la RO, 4 y 14.</li> <li>▪ <b>Monitorización:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medica:1v/día. ESAS, y valoración general.</li> <li>• Enfermería ESAS: 3 v / día.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Consentimiento informado:</b> Si</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. SI ESAS</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos específicos.</b></li> <li>• Dolor.</li> <li>• E Analógica Verbal de 0 a 10 en el Brief Pain Inventory</li> <li>• Determinación: <ul style="list-style-type: none"> <li>• intensidad del dolor las últimas 24h</li> <li>• Intensidad del dolor ahora.</li> </ul> </li> <li>• ES: somnolencia, nauseas, boca seca, anorexia. Mediante E Analógica numérica 0-10</li> <li>• MMES:</li> <li>• ECG para intervalo QT. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Bajo riesgo &lt; 480 ms</li> <li>➢ Alto riesgo &lt;460 ms</li> <li>➢ De exclusión: &gt; 480 antes de RO o &gt;500 tras RO</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> Si</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Primario:</b> Dolor 24h el día 3</li> <li>▪ <b>Secundarios:</b> Dolor ahora, somnolencia, nauseas, boca seca, anorexia día 3 y 14.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor ahora:</b> sin diferencias significativas el día 3 y 14.</li> <li>▪ N° Rescates: 3D fue dos veces mas el día 14</li> <li>▪ <b>ES:</b> sin diferencias significativas el día 3 y 14.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Abandonos:</b> mas en el grupo CR-SAG que en 3D: 11 vs 3 respectivamente RR=3.3 (IC 26.6-8.5). Numero Necesario para ES (NNH) en RO CR fue de 7.</li> </ul> <p><b>OJO:</b> suma para la retirada como retirada del estudio pacinetes en los que se comenzó la intervención y la relación de muertes con el tipo de cambio y no por evolución de la enfermedad es discutible</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Directo – CR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• No entraron en protocolo 5.</li> <li>• Interrupción de la RO: 6 == Muertos 2 (uno por IAM y otro por TEP). Delirio 1. Sedación-Depresión respiratoria 1. Vuelta a morfina por dolor y somnolencia. Terminarse la Me en domicilio 1</li> <li>➢ Cruzado-3D: 3.</li> </ul> </li> <li>• No entraron en protocolo 2.</li> <li>• Interrupción de la RO: 1 pro prolongación del QT</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ES severos:</b> en el grupo CR-SAG se presentaron 3 que se relacionaron con la estrategia: 2 exitus (uno por IAM y otro por TEP). Sedación-Depresión respiratoria-requirió naloxona.</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estabilización de la RO. Grupo CR-SAG vs 3D <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 10 vs 18,</li> <li>• Intervalo temporal: empíricamente el día 14</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Opiáceo Inicial (DDEMo).</b> CR-SAG vs 3D== 900 (650-1150 vs 1330 (820-1840)</li> <li>▪ <b>Dosis de opiáceo final (me):</b> Menor de la esperada <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ CR-SAG desde 80 a 65 mg</li> <li>➢ 3D desde 106 a 90</li> </ul> </li> <li>▪ <b>DR:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>DEMo0====DR previa====DR final</li> <li>➢ 91-300====6:1==== 4 :1 (3.3-4.7)</li> <li>➢ 301-600====8:1====7.5: 1 (7.1-17)</li> <li>➢ 601-1000====10:1====11.7 :1 (7.1-17.3)</li> </ul> </li> </ul>	
--	--	---	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Efecto adverso-secundario severo (SES-SAE).</b> No los define</li> </ul> <p><b>8. SUBGRUPOS:</b> los 2 tipos de RO estudiados.</p> <p><b>9. FACTORES:</b> NC</p> <p><b>10. ESTADÍSTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Descriptiva</li> <li>▪ Analítica</li> </ul>	<p>&gt;1000===== 12: 1=====14.2 :1 (8.6-26.7)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Relación DR con dosis inicial DDMOo.</b> SI correlaionada.</li> </ul>	
<b>RO DESDE OXOCODONA A ME</b>				
Mercadante SCC 2012	Ro de Oxiconona a metadona resultados y DR	<p>1. DR (análisis)</p> <p>2. Ca. En Palermo: "Grupo de Palermo- Mercadante"</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Ox A. Me</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES, D+ES, otros</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si <b>DNR.</b> Pobre respuesta analgésica después de haber doblado la dosis en una semana.</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si</li> <li>• NTX: SI: confusión, mioclonias o somnolencia ≥ 2;</li> <li>• Digestivos: Si estreñimiento o boca seca</li> <li>▪ <b>Dolor+ ES</b></li> <li>▪ <b>Otras.</b> Si: preferencia o conveniencia. Irenal.</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <p>"Grupo de Palermo -Mercadante".</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Exclusión:</b> tto específico para el cáncer</li> <li>▪ <b>Otros fármacos:</b> analgésicos no opiáceos, adyuvantes. A la misma dosis previa a RO.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directo.</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En base a las dosis equivalentes de Mo</li> <li>• DR Me oral a Me parenteral 20:16</li> <li>• DR Ox oral a Metadona oral 3.5:1</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Periodo de lavado.</b> NO. Se administra inmediatamente.</li> <li>▪ <b>Administración basal:</b> en 3 dosis.</li> <li>▪ <b>Dosis de rescate.</b> Me</li> <li>▪ <b>Seguimiento:</b> día antes= T0 y 3 días.</li> <li>▪ <b>Monitorización.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermería: dolor y síntomas, 4 v/ día, en una "sabana"</li> <li>• Medicina: ≥ 4 rondas para explorar cambios clínicos</li> <li>• 1 medico de guardia localizada.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>1. N°.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Revisados.</b> 542 <b>Pacientes incluidos</b> = N° RO. 19</li> <li>▪ <b>Evaluables:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO: 2 pacientes: 1 dado de alta antes de estabilizar el dolor y 1 por FA-sedación.</li> <li>➢ SI: 17</li> </ul> </li> </ul> <p><b>2FRECUCENCIA.</b> %NC. Especifico de Ox a Me3.5%</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Por protocolo Ox a Me.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES, D+ES y Otro</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Causa más frecuente. dolor y ES.</li> <li>▪ Clasificación: Dolor+ ES 12, Dolor 3, ES 3. I renal 1</li> </ul> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b> NC</p> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b> NC</p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DR.</b> Prácticamente sin cambios</li> <li>▪ <b>Relación la dosis de opiáceo inicial y final:</b> correlación significativa.</li> <li>▪ <b>Relación entre la DR y la dosis de Opiáceo inicial (oxiconona):</b> No correlación.</li> </ul>	<p><b>✚Efectividad.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO de oxiconona a metadona es eficaz</li> </ul> <p><b>✚DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En las RO de oxiconona a metadona recomiendan una DR de 3.3 : 1.</li> <li>• La DR en las RO de oxiconona a metadona no se relaciona con la dosis del opiáceo previo.</li> <li>• La DR a metadona no es fácil de predecir pues depende de una serie de factores que incluyen: tipo de dolor, respuesta individual, aspectos farmacológicos (farmacodinámicos y Farmacogenéticos) y grado de tolerancia cruzada.</li> </ul> <p><b>✚ Otro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO de opiáceo más controvertida es a metadona y es en la que están focalizados la vasta mayoría de los estudios de RO.</li> <li>• Es el primer estudio de RO de oxiconona a metadona.</li> </ul>

		<p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. Si con DS</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos Específicos.</b></li> <li>• Dolor. EVA</li> <li>• Síntomas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clasificación: confusión, somnolencia, mioclonias, náuseas y vómitos, estreñimiento, sudoración, boca seca).</li> <li>• Valoración: Escala verbal de 4 puntos, donde 0 = no; 1= leve; 2 = mucho; 3 = horrible.</li> </ul> </li> <li>• Distres Score (DS). Suma de la intensidad de los síntomas. Permite resumir un cambio general en los síntomas, que son muy variados.</li> </ul> <p>▪ <b>ES 2º Opiáceo. SI Usa DS.</b></p> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>DDEMoOral mg/d</b> La dosis de los opiáceos fueron transformadas en dosis diaria equivalente de Mo oral en mg/d.</li> <li>▪ <b>Dosis estabilizada:</b> El primero de 2 días consecutivos con ≤ 2 dosis de rescate.</li> <li>▪ <b>Efecto significativo:</b> un cambio del 33%</li> <li>▪ <b>RO eficaz (global= dolor+ES) = EXITO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando la intensidad del dolor, y/o DS, o del principal síntoma por el que se rotó, disminuyó en un 33%. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dentro de los 7 días de la RO.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▪ <b>RO ineficaz (global= dolor+ES) = FRACASO</b> Fue seguida de otras medidas terapéuticas.</li> </ul> <p><b>8 y 9. ANALISIS GRUPOS y FACTORES NC</b></p> <p><b>10. ESTADISTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Analítica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relación entre la dosis de opiáceo pre RO y la de Me</li> <li>• Relación entre la dosis de opiáceo inicial y la DR.</li> </ul> </li> </ul>		
RO DESDE HIDROMORFONA A ME				
Bruera 1995 (Pain)	Estudia la efectividad, seguridad y costo del cambio de altas	1. 2. Ca. "Grupo de Edmonton" <b>3. OPIACEOS.</b> Desde. Hi SC. A Me oral (VO) si podía tragar y rectal (VR) si no podía	<b>1. Nº. Revisados.</b> 219 Pacientes incluidos = Nº RO. 37 <b>2. RO-FRECUENCIA.</b> ▪ %. Global: NC. Específicamente a Me: 17%	<b>✚ Efectividad.</b> • La RO lenta de Hi a Me es efectiva, segura y de bajo costo. <b>✚ Otro</b>

	<p>dosis de Hi a Me oral y rectal.</p>	<p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO. Dolor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor. Si DNR.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor no controlado: moderado o severo la mayoría del día y/o &gt; 2 dosis extra diarias</li> <li>• Dosis total equivalente en Mo parenteral &gt; 500 mg día</li> <li>• Necesidad de frecuentes incrementos de dosis, al menos cada 3 días.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES. NO.</b></li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO. "Grupo de Edmonton"</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Cruzada Cruza ambos opiáceos varios días según sea necesario: 2-3-6 días.</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ DRE Hi a Mo → 6.6: 1</li> <li>➢ DRE Mo a Me → 5:1.</li> <li>➢ DRE Hi Me esperada → 5-7:1.</li> <li>➢ DR Me oral: rectal → 2:2:2</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Fase de cruce o titulación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Día 1 disminuye Hi en 30 % y reemplaza por la dosis equivalente de Me.</li> <li>✓ En los días siguientes se disminuye la dosis de Hi en un 10 - 30% y es sustituida por Mo según el nivel de sedación, si la presenta se disminuye Hi sin incrementar Me.</li> <li>✓ Esto se realiza a lo largo de varios días, y de forma más rápida en los últimos 15 pacientes, en 48 h.</li> </ul> </li> <li>• Rescates: con Hi</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Fase de estabilización.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dosis:</b> la titulada.</li> <li>• Intervalo de administración: cada 12 h</li> <li>• <b>Rescates:</b> Me el 10% de la dosis diaria.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Monitorización:</b> 2v/día</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples. NO</b></li> <li>▪ <b>Instrumentos específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medido con EVA y nº rescates.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p><b>3. OPIACEOS. Desde.</b> Hi SC. A Me. Oral 21 y Rectal 16.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Por protocolo solo <b>DOLOR.</b></p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global. NC</b></li> <li>▪ <b>En dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría de los pacientes (34/37) tenían un dolor de difícil control (ESS nivel 3), y este disminuyó a lo largo de la RO.</li> <li>• Sd dolorosos de mal pronóstico: Dolor neuropático 14/37 y dolor incidental 17/37.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES- MMSE:</b> sin cambios.</li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b> NC</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frec de ES:</b> leves en todos 37/37. Relevantes baja con respecto a otros estudios, posiblemente por la baja DR utilizada.</li> <li>▪ <b>Tipo de ES:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedación leve en todos (37), mejorando al disminuir la dosis de opiáceo.</li> <li>• Estreñimiento en todos (37), recibiendo tto sintomático.</li> <li>• Náuseas en 5</li> <li>• Proctitis en 2.</li> <li>• Depresión respiratoria: No presente.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Abandonos de tto por ES:</b> 1 paciente por proctitis.</li> </ul> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACIÓN, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 36/37.</li> <li>• Intervalo temporal: RO en una media de 6.5±3.6 días a Me oral y 3.2± 3.7 días a rectal</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Me al final del cruce-titulación:</b> 5 o 10 veces mayor de la esperada.</li> <li>▪ <b>Dosis Metadona estabilizada=</b> al día siguiente del final del cruce: <b>permanece relativamente sin cambios.</b></li> <li>▪ <b>DR</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DR Hi a Me → (oral 1.2±1.3 y rectal 3±2) : 1</li> <li>• DR final muy inferior a la esperada de de los estudios de equianalgésia, que es de 5 - 7.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Niveles plasmáticos:</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El tratamiento con Me es 10 veces más barato que con Hi.</li> </ul>
--	--	--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clasificación: ESS y Tipo: somático, visceral, np/ basal o irruptivo.</li> <li>• Cognitivo: MMSE.</li> <li>• Niveles plasmáticos de Me</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo.</b> Si. <b>Monitoriza:</b> Sedación, delirio, mioclonias y depresión respiratoria.</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Coste:</b> compara tto con Hi, Me y MoP como referencia.</li> <li>▪ <b>Estabilización de dosis:</b> el día después de que la titulación-cruce de opiáceos finaliza.</li> </ul> <p><b>8 Y 9. SUBGRUPOS Y FACTORES:</b> NC</p> <p><b>10. ESTADISTICA.</b> Descriptiva.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinado en 6 pacientes en tto rectal.</li> <li>• Gran variación interindividual para los niveles plasmáticos.</li> <li>• Posteriormente permanece estable en el mismo paciente.</li> <li>▪ <b>Coste:</b> El tto con Me es 10 veces más barato.</li> </ul>	
RO DESDE FENTANILO Y FTD A ME				
Santiago -Palma 2001	Estudia la RO de Fe a Me	<p>1. 2. Ca. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center- NYC</p> <p><b>3. OPIACEO.</b> Desde Fe A. Me</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor + ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si DNR: dolor severo (&gt; 5 escala 0-10)</li> <li>+ ▪ <b>ES.</b> Si. NTX: Somnolencia y delirio. Otros: No</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directa</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DR Fe a Me → 25µg/h a Me 0.1 mg/h = 0.25:1 = 1:4</li> <li>• Si añadido los rescates previos, la DR real es de 1: 4.8.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Rescates.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediante PCA</li> <li>• Auto administrada por el paciente cada 20 min del 50-100%</li> <li>• Administrada por enfermería del 100 – 200% de la dosis horaria.</li> </ul> </li> <li>• <b>Seguimiento:</b> 4 días.</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> NO</li> <li>▪ <b>Instrumentos específicos.</b></li> <li>• Dolor:</li> </ul>	<p><b>1. Nº.</b> Revisados. NC Pacientes incluidos = Nº RO. 18</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Evaluables:</b> Estabiliza la dosis en 17.</li> </ul> <p>2. RO-FRECUENCIA. NC</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Por protocolo Fe a Me.</p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor +ES Por protocolo Dolor+ NTX: somnolencia 12, delirio 6.</p> <p><b>5. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> 89%</li> <li>▪ <b>En dolor.</b> Eficacia de 94%. La puntuación de la intensidad antes de la RO fue 8.01 y a 4.8 un día después y a 3.22 el 4º día.</li> <li>▪ <b>En ES.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia: mejoría en la puntuación.</li> <li>• Deliro. Eficacia del 83%.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>6. SEGURIDAD (Tabla 9).</b> Toxicidad: no significativa.</p> <p><b>7. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de RO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia: 17</li> <li>• Intervalo temporal: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Decidido empíricamente día 4: es el día que usa para los puntos de corte.</li> <li>➢ Determinada en el estudio: segundo día.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<p><b>✚ Efectividad. Protocolo.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO de Fe a Me parenteral con PCA es efectiva y segura.</li> <li>• La titulación con PCA es efectiva y segura.</li> </ul> <p><b>✚ DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A pesar de que la DR de Fe a Me 1:4 es efectiva y segura, es posible que sea preferible una DR 0.22: 1 = 1: 4.5.</li> <li>• La DR es independiente de la dosis previa de Fe.</li> </ul> <p><b>✚ Otro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es el primer trabajo de RO de Fe a Me</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoración: EA-Verbal de 0 a 10.</li> <li>• Clasificación: ausente (EVA =0), leve (EVA =1-4), moderado (EVA =5-7) y severo (EVA =8-10).</li> <li>• Deliro: Valoración subjetiva por el propio paciente y/o objetiva médica (explora orientación, cálculo y memoria).</li> <li>• Somnolencia: escala de 0 a 3: 0 = no, 1= leve, 2 = moderada, 3= severa.</li> <li>• Satisfacción con el tratamiento: Si o No.</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo:</b> NC</li> </ul> <p><b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Evaluación:</b> empíricamente el día 4.</li> <li>▪ <b>Estabilización de dosis.</b> Empírica el día 4</li> </ul> <p><b>8-9. ANALISIS GRUPOS y FACTORES.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dos grupos según la dosis:</b> según tengan una dosis inicial de opiáceo por encima (dosis altas) o por debajo (dosis bajas) de la dosis media.</li> </ul> <p><b>10. ESTADISTICA.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Análítica:</b></li> <li>• Relación entre la dosis de Fe y Me.</li> <li>• Relación entre la dosis de fentanilo y la DR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dosis inicial</b> de Me mediana 64.5 mg</li> <li>▪ <b>Modificaciones de la dosis de Me.</b></li> <li>• Sube un 10% al segundo día y luego permanece estable.</li> <li>• Sin modificaciones en los dos grupos estudiados.</li> <li>▪ <b>La dosis de rescates.</b> Fue mayor el primer día pero luego disminuyó progresivamente, siendo lo que condiciona la disminución de la DR.</li> <li>▪ <b>Relación entre la dosis inicial de fentanilo y la de metadona.</b> SI. Hay una relación lineal positiva entre Fe y Me, que no fue afectada por las dosis previas de Fe entre los dos grupos de dosis según la media.</li> <li>▪ <b>DR.</b> La DR final fue menor que la inicial. De Fe 25µg /h a Me 0.125 mg/h, es decir, → 0.22 (0.06-0.49): 1 → 1: 4.5.</li> <li>▪ <b>Relación entre la dosis inicial de fentanilo y la DR.</b> NO hay correlación.</li> </ul> <p><b>8. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se hacen 2 grupos en función de la dosis media de Me inicial:</li> </ul>	
Benítez 2004.	<p>Evaluar un protocolo de RO de FTD a Me.</p> <p>Valorar la eficacia y seguridad de la RO de FTD a Me.</p>	<p>1. DR y factores relacionados con ella = análisis de los mismos. 2. Pacientes: Ca. SC de Tenerife.</p> <p><b>3. OPIACEOS.</b> Desde FTD a Me y Des Me a FTD. <b>BIDIRECCION</b></p> <p><b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES y D+ES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si DNR: <ul style="list-style-type: none"> <li>• definido como severo por el paciente,</li> <li>• con una dosis de FTD de : ≥ 300 µg/h;</li> <li>• ≥ 3 escaladas de dosis alcanzando al menos 125 µg/h, en los últimos 10 días.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES.</b> Si.</li> </ul> <p>NTX: SI. Mioclonias, alucinaciones y delirio.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>OTROS:</b> NO</li> </ul> <p><b>5. PROTOCOLO.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Exclusión:</b> IK &lt; 40%.</li> <li>▪ <b>Localización:</b> ingresados.</li> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directo.</li> </ul>	<p><b>1. Nº.</b> Revisados. 560 Pacientes incluidos= Nº RO= evaluables. 17.</p> <p><b>2. RO-frecuencia.</b> %. Específicamente de la RO FTD a Me 0.3%.</p> <p><b>3. PACIENTES:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad 63(rango43-89). Sexo (M/F):8/9. IK 50 (40-70).</li> <li>• Dolor (S/Np): 15/2. Dosis de Mo:</li> </ul> <p><b>4. OPIACEOS</b> Por protocolo FTD a Me.</p> <p><b>5. MOTIVO DEL CAMBIO.</b> Dolor, ES y D + ES.</p> <p><b>6. EFICACIA (Tabla 8)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b></li> <li>▪ <b>En dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoría.</li> <li>✓ Clara disminución de la intensidad en la mayoría de los pacientes tras 4 d de RO.</li> <li>✓ El número de rescates disminuyo desde en los 2 primeros días tras RO.</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>✚ Efectividad. Protocolo.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO de FTD a Me siguiendo el protocolo propuesto es simple, efectiva y segura.</li> <li>• Muy efectiva en el control del dolor somático.</li> <li>• Muy efectiva en el control de la NTX por FTD, cuya aparición estaba condicionada por las altas dosis de FTD y ser pacientes frágiles.</li> </ul> <p><b>✚ DR</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DR presenta un amplio rango.</li> <li>• DR es independiente de las dosis previas de FTD y otras características como edad, sexo, etc)</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1º calculo de FTD a Mo con DR 1:100</li> <li>• 2ª calculo de Mo a Me con DR dependiendo de la dosis previa, escalada de dosis o presencia de psicopatología (deliro) haga dudar de la escalada. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ De Mo a Me 5:1</li> <li>➢ De Mo a Me 10:1</li> </ul> </li> <li>✓ Recibiendo altas dosis de FTD <math>\geq</math> 400 <math>\mu</math>g/h</li> <li>✓ Rápida escalada hasta del 300% en 10 d</li> <li>✓ Delirio con una historia que hacia cuestionar la escalada de dosis.</li> </ul> </li> <li>• 3º. DR Me oral: Me parenteral de 2:2:2</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Rescates.</b> 10% de la dosis diaria. Con metadona.</li> <li>▪ <b>Administración de Me:</b> cada 8 h.</li> <li>▪ <b>Periodo de lavado.</b> El tiempo entre la retirada del FTD y la primera dosis de Me varió dependiendo de la dosis previa de FTD, entre 8 y 24 horas. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ FTD <math>\leq</math> 100 <math>\mu</math>g/h → 8- 12 h.</li> <li>➢ FTD 100-200 <math>\mu</math>g/h → 12- 16 h.</li> <li>➢ FTD 200-300 <math>\mu</math>g/h → 16- 18h.</li> <li>➢ FTD &gt; 300 <math>\mu</math>g/h → 18- 24 h.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Titulación.</b> Modificaciones: La dosis de Me fue modificada cada 72 h, hacia arriba o abajo, según la satisfacción del paciente con la mejoría del dolor y efectos secundarios.</li> <li>▪ <b>Seguimiento-observación:</b> 7d</li> </ul> <p><b>6. EVALUACIÓN.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Instrumentos Múltiples.</b> SI. ESAS</li> <li>▪ <b>Instrumentos específicos.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor</li> </ul> </li> </ul> <p>Escala Categórica (EC) de 4 puntos (0=ausente, 1=leve;2=moderado; 3 =severo)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• N° de rescates / día.</li> <li>• NTX: Causada por FTD tras excluir otras causas</li> <li>• Deliro: Valoración: MMSE+ Test de atención. Criterio dx: DSM IV.</li> <li>• Función: IK</li> <li>▪ <b>ES 2º Opiáceo</b></li> <li>• Si. ES reportados por el paciente</li> <li>• <b>Monitorización de somnolencia-sedación y signos de sobredosis opiácea</b>, con escala de 5 puntos: 0= despierto; 1 leve, 2 despertable con la</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Empeoramiento. El dolor empeoró levemente en los 2 primeros días en 1pacientes RO por alucinaciones.</li> <li>• Tipo de dolor: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ El dolor somático mejoró en 12/15 (80%).</li> <li>✓ El dolor neuropático. no mejoró en los 2 pacientes que lo presentaban=0/2. <b>No efectiva.</b></li> </ul> </li> <li>▪ <b>En ES.</b> La neurotoxicidad mejoró en 8 de los 10 pacientes que la presentaban. <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Las mioclonias <b>desaparecieron</b> en todos los pacientes en aproximadamente <b>24-36 h</b> tras RO.</li> <li>✓ El deliro fue revertido en <b>6 días en el 80%</b></li> <li>✓ Alucinaciones: no mejoró <b>0/1.</b></li> </ul> </li> </ul> <p><b>7. SEGURIDAD (Tabla 9).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frecuencia.</b> Presentes en 4/17=23%.</li> <li>▪ <b>Clasificación:</b> Somnolencia o sedación leve resuelta al disminuir la dosis.</li> <li>▪ <b>ES graves:</b> NO</li> <li>▪</li> </ul> <p><b>8. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dosis Final de Me:</b> 75 M /día (rango 30-150)</li> <li>▪ <b>Cambios de dosis de Me:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin cambio en 6/17</li> <li>• Incrementó en 7/17</li> <li>• Disminuyó en 4/17. En 2 por somnolencia nivel 1 y en 2 por nivel 2.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>DR:</b> FTD a Me → <b>1:17</b> (1:8-1:33). Gran variación.</li> <li>▪ <b>Relación de dosis FTD-Me.</b> SI. Correlación lineal positiva entre la dosis de FTD y la final de Me.</li> <li>▪ <b>Relación entre dosis de FTD y DR:</b> NO</li> <li>▪ <b>Modificación DR según la dosis previa de FTD.</b> NO interviene.</li> <li>▪ <b>Modificación DR según las características del paciente (edad, género, etc):</b> NO modifica.</li> </ul> <p><b>9. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>IK</b> medio del 50, es decir especialmente debilitados.</li> </ul>	
--	--	--	---	--

		<p>voz, 3 indespertable y 4= indespertable con signos depresión respiratoria.</p> <p><b><u>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Determinación de resultados.</b> De forma empírica el día 7.</li> <li>▪ <b>Deliro revertido:</b> actividad psicomotora normal, recuperación de los test de atención, MMSE <math>\geq 24</math></li> <li>▪ <b>Eficacia en dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia completa= Dolor controlado: dolor ausente y uso de <math>\leq 1</math> rescate en 24h.</li> <li>• Eficacia parcial= Dolor leve o moderado sí el previo era severo.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Eficacia en ES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia completa: resolución del ES.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Eficacia Global día 7</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia completa= dolor controlado (dolor ausente y rescates <math>\leq 1</math>) o recuperación de la NTX.</li> <li>• Eficacia parcialmente: dolor persiste como leve o moderado.</li> <li>• NO eficaz= fracaso: sin cambios en el dolor prerrotación o el ES permaneció sin control.</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>8-9. ANALISIS GRUPOS y FACTORES.</u></b></p> <p>DR y efectividad en relación a las características de los pacientes, dolor somático o neuropático, y dosis previa de FTD.</p> <p><b><u>10. ESTADISTICA.</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Analítica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relación entre la dosis de opiáceo pre R0 y la de Me</li> <li>• Relación entre la dosis de opiáceo inicial y la DR.</li> <li>• Analiza los factores relacionados con la DR.</li> </ul> </li> </ul>		
--	--	--	--	--

<p>Mercadante 2005 FTD</p>	<p>Evaluar un protocolo de RO desde FTD a Me y viceversa</p>	<p><b>1.</b> Protocolo: evaluación y medida de resultados recogidos en el trabajo del autor – Mercadante 2009.  <b>1.</b> Analítico de la DR  <b>2. Pacientes:</b> Ca. “Equipo de Palermo-Mercadante”  <b>3. OPIACEOS.</b>  Desde FTD a Me Desde Me a FTD.  <b>4. MOTIVO DEL CAMBIO.</b>  <i>Dolor, ES y D+ES.</i>  <i>“Equipo de Palermo-Mercadante”</i>  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor.</b> Si <b>DNR.</b> Pobre respuesta analgésica después de haber doblado la dosis en una semana.</li> <li>▪ <b>ES.</b> Si <b>NC</b></li> </ul> <b>5. PROTOCOLO.</b>  “Equipo de Palermo-Mercadante”  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Modalidad de cambio.</b> Directo.</li> <li>▪ <b>Dosificación del cambio.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DR FTD a Me → 1:20. y DR Me a FTD → 20:1.</li> <li>• Otros opiáceos: ver en Mercadante 2009.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Periodo de lavado:</b> ausente. Se retira parche y se administra Me; al tiempo de la última dosis de ME se instaura parche.</li> <li>▪ <b>Rescates, otros ttos:</b> ver en Mercadante 2009.</li> <li>▪ <b>Seguimiento.</b> 7d.</li> </ul> <b>6. EVALUACIÓN.</b> ver Mercadante 2009  <b>7. MEDIDA DE RESULTADOS.</b>  ver Mercadante 2009  <b>8 Y 9. SUBGRUPOS Y FACTORES:</b> NC  <b>10. ESTADISTICA.</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Descriptiva</b></li> <li>▪ <b>Analítica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relación entre la dosis de opiáceo pre RO y la de Me</li> <li>• Relación entre la dosis de opiáceo inicial y la DR.</li> <li>• Analiza los factores relacionados con la DR.</li> </ul> </li> </ul> </p>	<p><b>1. N</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Revisados. NC Pacientes incluidos = Nº RO. <b>31</b></li> <li>▪ Evaluables. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ NO evaluables: En general los trabajos consideran la FA o éxitos como no evaluable, aunque este autor los incluye como fracasos. FA en el grupo de FTD a Me 2 pacientes con éxitos uno el día 7 y otro el 15.</li> <li>➢ SI evaluables: <ul style="list-style-type: none"> <li>• En Eficacia: 31</li> <li>• En Dosis-DR: 25. Estabiliza la RO desde FTD a Me 18/24 y desde Me a FTD 7/7</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <b>2. RO-FRECUENCIA.</b> NC  <b>3. PACIENTES</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ FTD a Me: Edad 58.7 Error Estandar 5.9. Sexo (M/F) 7/11. Dosis inicial FTD 4.2 mg/d = DDMo 420mg/d.</li> <li>➢ Me a FTD: Edad 54.7 Error Estandar 3.9. Sexo (M/F) 4/3. Me 30.8mg/d = DDEMo 154mg/d.</li> </ul> <b>4. OPIACEOS.</b> Desde FTD a Me 24. Desde Me a FTD 7.  <b>5. MOTIVO DEL CAMBIO (Tabla 8)</b> <i>D, ES y D+ES</i>  <b>Causa más frec:</b> la presencia de ambos, dolor y ES.  <b>6. EFICACIA (Tabla 8)</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Global.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Del 80% (25/31) y este fue observado en las primeras 24 a 36 h.</li> <li>• Sin diferencias entre los rotados por dolor y las RO por dolor + ES.</li> <li>• Sin diferencias en el sentido de la RO.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>En dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SI controlado: NC</li> <li>• NO controlado=Fracaso en el control del dolor en 3 pacientes de FTD a Me.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>En ES.</b> Un paciente rotado por este motivo prefirió volver a FTD.</li> <li>▪ <b>Distres Score:</b> NC</li> <li>▪ <b>Fracasos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RO FTD A Me → en 6: Por dolor que no es controlado en 3, Por ES que el paciente prefiere volver a FTD en 1 y FA en 2</li> </ul> </li> </ul> <b>7. SEGURIDAD (Tabla 9).</b> NC  <b>8. RESULTADOS EN ESTABILIZACION, DOSIS Y DR.</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización de la RO.</b></li> </ul> </p>	<p><b>✚ Efectividad. Protocolo. DR.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO entre FTD y Me, retirando el primero e iniciando el segundo, con una DR 1:20, es eficaz, independientemente de la dosis o de la dirección del cambio.</li> <li>• La DR es independiente de la dosis previa y de la dirección de la RO.</li> </ul>
----------------------------	--	---	---	--

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RO FTD A Me → 18/24</li> <li>➢ RO Me A FTD → 7/7</li> </ul> </li> <li>• Intervalo temporal: entre 2 y 4 d. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RO FTD A Me → 4.3 d de media.</li> <li>➢ RO Me A FTD → 2 d de media</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Inicial:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ FTD a Me: FTD: 4.2mg/d==DDEMo420mg/d== Me 84m ( DR FTD a Me→1:20)</li> <li>➢ Me a FTD: Me 30.8 mg== DDEMo 154mg/d. == FTD 1.54 m/d (DR Me aFTD→20:1)</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Dosis Final y DR Final</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ FTD a Me: (un0050 &lt;0000la0000cu0000)=== DR Final FTD a Me 1:17</li> <li>➢ Me a FTD: FTD 2.20000(300 &gt;0000la0000cu0000)=== DR Final Me a FTD 13:1</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Nº cambio de dosis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RO FTD A Me → 3.4.</li> <li>➢ RO Me A FTD → 0.7</li> </ul> </li> <li>▪ <b>DR</b> se mantuvo prácticamente sin cambios hasta la estabilización de la rotación.</li> <li>▪ <b>Modificación DR según la dosis previa de FTD.</b> NO interviene.</li> <li>▪ <b>Modificación DR según la dirección de la RO.</b> Si pero no significativa. <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ RO FTD A Me → 1: 17</li> <li>➢ RO Me A FTD → 13:1</li> </ul> </li> </ul> <p><b>9. OTROS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Evol del dolor.</b> Los 3 pacientes en RO por dolor que no fue controlado con el cambio a Me fueron controlados por vía espinal.</li> </ul>	
--	--	--	---	--

Tabla VII.3.8. Estudios prospectivos: motivo del cambio y eficacia.																																						
Autor	Nº Pacientes	MOTIVO de la RO Pacientes que lo resentan N (%)			EFICACIA: Frecuencia de presentación y resolución. <ul style="list-style-type: none"> <li>Unidad de Análisis (UA). Nº de pacientes: pacientes en que mejora/ pacientes que lo presentan n (%). Mejoría con la RO en %.</li> <li>Unidad de Análisis (UA). Síntomas en escala</li> </ul>																																	
		Dolor	ES	Dolor + ES	GLOBAL	NTX	DIGESTIVOS		DOLOR																													
							OTROS																															
<b>A VARIOS OPIÁCEOS</b>																																						
Ashby 1999	N 49 Pacientes 49 con 55 RO  Evalúa los 49 pacientes	NO	43 88%		32/43 74%	Total: 27/41 66% <table border="1"> <tr><td colspan="4">Eficacia en ES</td></tr> <tr><td></td><td>RG</td><td>RC</td><td>RP</td></tr> <tr><td>NTX</td><td>27/41</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Confusión</td><td>18 /25</td><td>5</td><td>13</td></tr> <tr><td>Somnolencia</td><td>8 /15</td><td>2</td><td>6</td></tr> <tr><td>Mioclónicas + IR</td><td>1 /1</td><td>1</td><td>0</td></tr> <tr><td>N y V</td><td>13 /19</td><td>5</td><td>14</td></tr> </table> RG:R Global= RC+ RP. RG/ Presentan RC: Respuesta Completa. Nº RP: Respuesta Parcial. Nº			Eficacia en ES					RG	RC	RP	NTX	27/41			Confusión	18 /25	5	13	Somnolencia	8 /15	2	6	Mioclónicas + IR	1 /1	1	0	N y V	13 /19	5	14	Nauseas y vómitos (NyV) 13/19 68%	
Eficacia en ES																																						
	RG	RC	RP																																			
NTX	27/41																																					
Confusión	18 /25	5	13																																			
Somnolencia	8 /15	2	6																																			
Mioclónicas + IR	1 /1	1	0																																			
N y V	13 /19	5	14																																			
Müller- Busch 2005	No es posible hacer una evaluación en profundidad la RO; pues analiza conjuntamente el cambio de Vía y las RO; de esta forma los resultados deben de ser usados con precaución																																					
	49	NC			NC																																	
Mercadan te 2009	N 118 pacientes.  Dolor y ES en 74	18 (15%)	34 (29%)	60 (51%)	La 1ªRO 96/ 118 81%	UA síntomas (escala de intensidad)																																
		Conveniencia- Disfagia 4.2%			La 2ª RO 103/118																																	
Glez- Barboteo 2014	67	SI		18 24%	Valora el número de pacientes en los que se resuelve el dolor o ES de forma global, no pormenorizada en ES																																	
					Somnolencia frec 2% Desorientación frec 12% Alucinaciones frec 8%	Nauseas frec 8% Estreñimiento frec 6.7%		Mejoría significativa del dolor basal y del irruptivo. <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor basal 24 h: efectiva en 57/ = 75.4%, Disminuye la intensidad</li> </ul>																														



Donner 1996	RO 38	Dolor nivel bajo y estable		NC	NC Disminu ción del estreñim iento.	NC	NC No es un estudio de eficacia sobre ES. El único efecto secundario que se modifico fue el estreñimiento, con una disminución del mismo.	NC
McNamara 2002	RO 19	NO	19	NO		UA síntomas (escala de intensidad)		Sin cambios significativos. VAS desde 37.5 (27.3-47.8) a 30.3 (20.9-39.8) (p=0.2773)
					<ul style="list-style-type: none"> <li>Mejoría significativa en la somnolencia y calidad del sueño: ✓ sleepiness: 9.4 (8-10.7) a 7.3 (5.7-8.9)(p 1/4 0.0012), ✓ drowsiness: 67.8 (53.9- 81.8)!48.6 (32.9-64.4) (p 1/4 0.0171).</li> <li>Mareos: estaba presente al inicio en el 75% de los pacientes y tubo una mejoría significativa (p 1/4 0.0156).</li> <li>Función cognitiva con mejoría en 2/3 de la variables.</li> <li>Mioclónicas Sin cambios</li> </ul>	Mejora estreñimiento pero no significativa Satisfacción: SI. VAS media desde 36.6 (25.6-6.9; IC 95%) a 54.8 (42.3-67.3) (p=0.00031) Ansiedad y depresión sin cambios.		
Mystakidu 2003	RO 321		NO	NO	Es un estudio de tolerancia al FTD. No es un estudio antes y después de la RO. Solo tras RO en pacientes que han sido RO desde Mo a FTD comparado con pacientes sin opiáceos previos.			
Morita 2005	RO 21	NO	21 por delirio	NO	<b>18/21 (86%)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DELIRIO</li> <li>Valoración General: 19/20</li> <li>“ con MDAS: 16 /17 86%</li> </ul> Presentando delirio (MDAS ≥10) el día 0 en el 85% (n=17), el día 3 en el 15% (n=3) y el día 7 en el 5% (n=1). Disminución significativa del MDAS, el día 0 desde 14 en 17 (criterios de inclusión); a 6.4 el día 3 ; y a 3.6 el día 7. <ul style="list-style-type: none"> <li>MIOCLONIAS</li> <li>Resolución 3/4 (75%). Disminución desde el 20% (n=4) el día 0 a 15% (n=3) el día 3 y un 5% (n= 1) el día 7.</li> </ul> La frec de mejoría de delirio y mioclónicas fue mayor según pasaba el tiempo.	NC	Disminuyó de forma significativa Dejaron el tratamiento por no control del dolor 2
Kawano 2010	45		6			NC	NC	No es motivo de la RO
		Otros: 39						

		Alta 37 Dificultades de administración por vol 1 y dificultad vía 1						
<b>A METADONA</b>								
Moryl 2005	RO 20	NO	NO	20 Delirio o agitado + dolor severo	> 80%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensidad del delirio Mejoría: 16/20 = 80% ✓ significativa 13/20, ✓ moderada 3/20 = Sin respuesta 4/20</li> <li>• Situación cognitiva Mejoría: 17/20= 85% ✓ significativa 9, ✓ moderada 6, ✓ parcial 2 Sin respuesta 2/20 MDAS mejoró de 23.6 a 10.6</li> <li>• Sedación: Mejoría 18/20 = 90%.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoría: 18/20= 90% ✓ significativa 15/20, ✓ moderada 3/20</li> <li>• Sin respuesta 2/20</li> </ul>
Leppert 2008	RO 21	17	NC	4		No evaluable D+ somnolencia 3	No evaluable dolor + nauseas 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficaz 20/21 = 95% ✓ Eficaz a Buena analgesia (EAVerbal &lt;4): en 11 ✓ Eficaz parcial(EAVerbal 4-5) en 9 de forma parcial</li> <li>• Ineficaz (EAVerbal &gt;5): 1 paciente 20/21=</li> </ul>
<b>DESDE MORFINA A METADONA</b>								
Tse 2003	RO 37  RO evaluables 27		NC	NC	89-100%	<b>NC el número de PACIENTES sino el número de ES INTOLERABLES</b>  Eficaz 31/ 35= 88.6%: Resolución Completa 23/35= 65.7% y Resolución Parcial 8/35 =22.9%. Igual 3/35=8.6%. Peor 1 = 2.8%  Eficaz 10/11= 91% • Mareos 2: RC1; RP1 • Somnolencia 6: RC 4, RP 1, igual1. • Confusión 2; RC 2 • Mioclonias 1: RP 1  Eficaz 14/ 15 = 93% • Nauseas 3: RC 3 • Vómitos 11: RC 9; RP 1; ig 1 • Estreñimiento 1: RC 1  Astenia: 9: RC 3, RP 4, igual 1, peor 1.		<b>En dolor. 27/27</b> Controlado: El día 7, el dolor estaba controlado en el 88.9% (24/27) de los pacientes. en más días los otros 3. Tiempo hasta control del dolor en las RO por dolor: 3 días de media con rango 1-11d.
	RO 38	0	11	6		NC pormenorizado:	NC pormenorizado	

Ripamonti 1998 JCO		Otras: Dificultades con la administración 22 • Volumen 10. cambio desde Mo P 10 • Disfagia (Ingesta 7; instauración SNG 5;				Delirio Somnolencia La neurotoxicidad mejoró, pero esta mejoría puede deberse a que los pacientes fueron hidratados	El estreñimiento no mejoró.	
Mercadante 1999	RO 24	NC	NC	NC	19/24=79% en los 3 días	NC de forma individual recoge la puntuación media de distintos síntomas los días T0 =antes, T1, T2 y T2.		Eficaz: 13/24 = 54% mejoró de forma significativa. Desde el día 1 en 13 pacientes disminuyendo la EVA en 2 puntos. En 11 pacientes se llegó a una EVA ≤ 4. No eficaz (paso a otro tratamiento) en 5 pacientes (20%). Ninguno tenía dolor neuropático.
						Mejoró de forma relevante los efectos centrales como somnolencia y confusión. El principal motivo de RO fue somnolencia. N= 22	Mejoría de los gastrointestinales. La boca seca no se modificó.	
Mercadante 2001	RO 50	10	8	32	80% en una media de 3.65d.	NC pormenorizado.		34/42 No mejoró en 8 pacientes. Mejoró de forma significativa en los pacientes en RO por dolor y por dolor y ES
						Mejoran de forma global (DS) y de forma específica la somnolencia, náuseas y vómitos, y el estreñimiento. El estreñimiento fue el síntoma que mejoró con más frecuencia. No hubo cambios significativos en confusión, mioclonías, sudoración o boca seca.		
Mercante 2003	19	2	2	6		UA el Distres Score		 Eficacia en dolor en 3 d: La intensidad del dolor disminuye de forma significativa desde el día siguiente a la RO y a lo largo de los días. Desde 6.9 (5.4-8.4) a 2.9 (1.3-4.4) (p<0.05)
						Eficacia en ES con DS en 3d: síntomas disminuyen de forma significativa desde el día siguiente a la RO y a lo largo de los días. Desde 3 9.4(6.8-11.9) a 4.1 (2-6.1).		
Benítez 2009		10	44		NC	NC de forma pormenorizada. Centra el estudio en los que es efectivo Los 44: "adecuado control del dolor y ES con una dosis estable de metadona el día 10 después de la RO"		

	Valorables 54		Agrupa ES y dolor + ES			NTX: Delirio, mioclonias y alucinaciones	NO	
Moksnes 2011	Total 42	12	3	23		UA Síntoma		<b>Dolor 24 h previas.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>El día 3 similar en los 2 grupos. El tiempo para conseguir la analgesia fue similar. OJO: con dosis de rescate.</li> <li>Día 14 el grupo de RC-SAG mostro una media de dolor mayor. <b>OJO: no tiene sentido clínico si está titulado desde el día 6.</b></li> </ul> <b>Dolor ahora:</b> sin diferencias significativas el día 3 y 14. <b>Nº Rescates:</b> 3D fue dos veces mas el día 14
						Sin diferencias significativas el día 3 y 14.		
<b>DESDE OXICODONA A METADONA</b>								
Mercadante SCC 2012	19	3	3	12		NC	NC	NC
			Otra: Irenal 1					
<b>DESDE HIDROMORFONA A METADONA</b>								
Bruera 1995 (Pain)	RO 37	37	NO	NO		NC	NC	Disminuyó. La mayoría de los pacientes (34/37) tenían un dolor de difícil control (ESS nivel 3)
<b>DESDE FENTANILO A METADONA</b>								
Santiago-Palma 2001 F	RO 18			18	16/18 89%	Delirio 5/6 Sedación /12	83%	Eficacia 17/18 = 94% Mejora a lo largo del tiempo: La puntuación de la intensidad antes de la RO fue 8.01 y a 4.8 un día después y a 3.22 el 4º día.

Benítez-Rosario 2004 FTD	RO 17	7	2	8	87%	Mejoría de la NTX 100% Deliro 4/5 80% Mioclonías 5/5 100% Alucinaciones 0/1 0% Las mioclonías desaparecieron en todos los pacientes en aproximadamente 24-36 h tras RO		Dolor 13/15 87%, falla en neuropático. Dolor somático: 100% Efetividad total: 12/13 Efectividad parcial: 3/13 No efectiva: 0/15 Dolor neuropático: No efectiva: 2/2
Mercadante 2005 FTD	RO 31	5	5	19	80% (25/31) ) En las primeras 24-36 h.	UA síntomas (escala de intensidad)		➤ Desde FTD a Me: 18/24 Desde mediana 5.9 (5.9-6.9) (IC 95%) a 1.8 (1.2-2.5) (p < 0.05).  ➤ Desde Me a FTD: 7/7 Desde 5.8 (4.1-7.6) a 2.6 (1.5-3.6) (p < 0.05)
	FTD a Me 24 ----- Me a FTD 7	4 ----- 1	4 ----- 1	14 ----- 5		➤ Desde FTD a Me: Somnolencia 1.6 (1.2-1.9) a 0.8 (CI 0.5-1.1) (p < 0.05) Confusión: (NS) 0.5 (0.1-0.9) a 0.3 (-0.1-0.6) DS 6.5 (5.3- 7.7)!3.3 (2.2-4.3) (p < 0.05).  ➤ Desde Me a FTD: Somnolencia 1.7 (1.3-2.2) a 1.1 (0.8-1.5) (p < 0.05). Confusión: 1.4 (0.9-1.9) a 0.1 (-0.2-0.5) (p < 0.05). Distres Score: 10.7 (7.4-14) a 6.1 (3.1-9.1) (p < 0.05).	➤ Desde FTD a Me: Nausea (NS) 1.8 (0.7-2.9) a 1.6 (0.2-2.9) Estreñimiento (NS) 1.7 (0-3.4) a 0.9 (-0.3-1.9). Boca Seca 2.2 (1.1-3.2)a2.1 (1.1-3.1).  ➤ Desde Me a FTD: Nausea 0.9 (0.3- 1.5) a 0.3 (0.0-0.5) (p < 0.05), Estreñimiento: (NS) 2.0 (1.1-2.8)!1.1 (0.5-1.7),. Boca Seca : (NS) 1.2 (0.7-1.6) a 0.8 (0.4-1.1).	
Mercadante 2007	16	4	2	10	7/16	UA síntomas, no pacientes. De forma individual no mejoran de forma significativa. DS: mejora de forma significativa, desde 7 (5.1-8.9) hasta 4.3 (2.4-6.1) p < 0.001.		Desde 5.9 (4.1-7.6) a 1.4 (0.4-2.5) p < 0.001



Tabla VII.3.9. Estudios prospectivos de descompensación del dolor y efectos secundarios del segundo opiáceo (toxicidad).		
	Descompensación del dolor	Efectos secundarios del nuevo opiáceo (toxicidad)
<b>RO A VARIOS OPIÁCEOS</b>		
Ashby 1999	1 interrumpió RO	NO = 0/55
Müller-Busch 2005	NC	NC
Mercante 2009	NC	NC
G-Barbotero 2014		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frecuencia:</b> N° efectos 107/75. 40 pacientes no presentaron ES.</li> <li>▪ <b>Clasificación</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Digestivos: estreñimiento fue el más frecuente con 29% de los eventos, seguido de náuseas y vómitos 27%.</li> <li>• NTX: somnolencia en 13%</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Intensidad:</b> clasificados con CTCAE 96 = 89.7% fueron grados 1 y 2.</li> </ul>
Moryl 2002	Aparece en 4 pacientes sin dolor.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Interrupción del tratamiento por ES:</b> n= 12/13. Entre ellos: la sedación en 3, disforia en 4, delirio en 4 y mioclonias en 1. Asociando los ES dolor en 6 casos.</li> </ul>
<b>RO A OXICODONA</b>		
Maddocks 1996	NC	NO = 0/13
Gagnon 1999	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES Frecuencia</b> 2/19 .</li> <li>▪ <b>ES clasificación.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistémicos: NC</li> <li>• Locales. Toxicidad local en 2 casos.</li> </ul> </li> </ul>
Riley 2006	NC	NC
Narabayashi 2008		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frecuencia.</b> En los 26 pacientes estudiados se señalaron 139 efectos adversos, de los cuales 76 podían estar en relación con el tto.</li> <li>▪ <b>ES- clasificación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Comunes (&gt; 10% de los pacientes). Incluían: estreñimiento 24(92.3%) , somnolencia 17 (65.4%) náuseas en 13 (50%), vómitos en 8 (30.8%) y prurito en 4 (15.4%).</li> <li>▪ Comunes (&gt;10%) de nueva aparición con Oxycodona. Incluían: Vómitos en 5, somnolencia en 4 y estreñimiento en 4.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES- Intensidad.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría leves o moderados y severos en 6 (6/26, 23.1%): estreñimiento 5, somnolencia 3 y náuseas 1.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES que precisaron retirar el tratamiento.</b> En 2 fue necesario retirar el tto, uno por náuseas y otro por somnolencia.</li> <li>▪ <b>ES potencialmente mortales:</b> NO. No hubo muertes.</li> </ul>
<b>RO A HIDROMORFONA</b>		
Wirz 2006(133)	NC	NO que precisan la retirada del tratamiento.
<b>RO A FENTANILO Y FENTANILO TRASNDÉRMICO</b>		
Donner 1996		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES frecuencia:</b> 3/38</li> <li>▪ <b>ES clasificación:</b> un sd de abstinencia 3 pacientes, remitiendo los síntomas en menos de 3 días.</li> <li>▪ <b>ES produjeron abandono.</b> NO</li> <li>▪ <b>ES graves que comprometen la vida</b> como Dep Resp. NO</li> </ul>
McNamara 2002	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES Frecuencia.</b> Los 19 pacientes reportaron un total de 36 ES</li> <li>▪ <b>ES Intensidad:</b> 10 efectos leves, 24 moderados y 2 severos (depresión respiratoria e infección).</li> <li>▪ <b>ES produjeron el abandono del tto:</b> 3 pacientes</li> <li>▪ <b>ES graves-Depresión respiratoria:</b> En 1 paciente que fue retirado del estudio. FR &lt; 8/min a las 36 horas de instaurado el parche.</li> </ul>
Mystakidou 2003	NC	<p>ESTUDIO POST TRATAMIENTO – TOLERANCIA A FTD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES frecuencia.</b> Fue el mismo en los 2 grupos cuanto a número.</li> <li>▪ <b>ES Clasificación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En el grupo en que se inicia el tratamiento lo más frecuente los vómitos y somnolencia.</li> <li>▪ En el grupo de RO los efectos más frecuentes fueron náuseas y vómitos y estreñimiento.</li> </ul> </li> <li>▪ Es que precisaron retirada del tratamiento . NO, en ninguno de los dos grupos</li> </ul>
Morita 2005	NC	NO 0/21
Kawano 2011	NC	NC
<b>RO A METADONA</b>		
<b>RO DESDE VARIOS A METADONA</b>		
Moryl 2005		NC
Leppert 2008	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frecuencia.</b> 17/21 = 81%</li> <li>▪ <b>ES clasificación.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Somnolencia en 6: leve 1; moderada 4 y mejoró tras reducir la dosis de Me; severa 1.</li> <li>▪ Estreñimiento 6: moderado 5, severo 1</li> <li>▪ Náuseas y vómitos 2: moderados los 2</li> </ul> </li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sudoración 2: leve los 2</li> <li>▪ Confusión en 1.</li> <li>▪ <b>ES Grave- retirada de tto y compromete la vida.</b> Solo 1 paciente precisó retirar la Me por ES, por depresión respiratoria al 3º día de tto, requirió naloxona.</li> </ul>
<b>RO DESDE MORFINA A METADONA</b>		
<b>Tse 2003</b>	NC	NC
<b>Ripamonti 1998(159)</b>	NC	NO que precisar interrumpir el tratamiento 0/38
<b>Mercadante 1999</b>	NC	NO significativas 0/24
<b>Mercadante 2001</b>	NC	NC
<b>Mercadante 2003</b>	NO	NO
<b>Btez-Rosario 2009</b>	NC	NC
<b>Moksnes 2011</b>	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Retirada del tratamiento: 7</b></li> <li>▪ <b>ES-Grave o Severo que compromete la vida:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia-depresión respiratoria-naloxona 1</li> <li>• Muerte por IAM 1 y por TEP 1</li> <li>• Alargamiento intervalo QTc 1</li> </ul> </li> </ul>
<b>RO DESDE OXICODONA A METADONA</b>		
<b>Mercadante 2012</b>	NC	NC
<b>RO DESDE HIDROMOFONA A METADONA</b>		
<b>Bruera 1995 (Pain)</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frec de ES:</b> leves en todos 37/37. Relevantes baja con respecto a otros estudios, posiblemente por la baja DR utilizada.</li> <li>▪ <b>Tipo de ES:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedación leve en todos (37), mejorando al disminuir la dosis de opiáceo.</li> <li>• Estreñimiento en todos (37), recibiendo tto sintomático.</li> <li>• Náuseas en 5</li> <li>• Proctitis en 2.</li> <li>• Depresión respiratoria: No presente.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Abandonos de tto por ES:</b> 1 paciente por proctitis.</li> </ul>
<b>RO DESDE FENTANILO Y FTD A METADONA</b>		
<b>Stiago-Palma 2001</b>	NC	NO significativa 0/18
<b>Btez-Rosario 2004</b>	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES Frecuencia.</b> 4/17=23%.</li> <li>▪ <b>ES Clasificación:</b> Somnolencia o sedación leve en 4 pacientes resuelta al disminuir la dosis. sedación Nivel 1-Somnolencia en 2 pacientes y nivel 2 en 2, en estos se relaciono con IR</li> <li>▪ <b>ES graves:</b> NO</li> </ul>
<b>Mercadante<sup>7,C2</sup> 005</b>	NC	NC
<b>Mercadante 2007 (135)</b>	NC	NC

Tabla VII.3.10. Objetivo de los estudios (primarios* y secundarios)										
	Frec	F Frec	Eficacia	Segu rida d	F Eficacia Seguridad	\$	DR	F DR	Prot ocol os	Seguimie nto post RO
<b>RO A VARIOS OPIÁCEOS</b>										
<b>Stouz 1995</b> n= 80	42%	SIP	*75%: D: 70% ES:	NO	NO		SI	NO	NO	NO
<b>Bruera 1995</b> n= 90	<i>*Evaluación de un protocolo.</i>									
	21% 42%	NO	NO	NO	NO		NO	NO	*SI	NO
<b>Kloke 2000</b> n=103	*38%	*SI <sup>A</sup>	65%	NO	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Reddy 2013</b> n= 120	<i>*En pacientes ambulatorios.</i>									
	*31%	NO	*65%	NO	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Reddy 2014</b> n= 180	NO	NO	65%	NO	NO		NO	NO	NO	*SI
<b>Walker 2008</b> n= 265	<i>*Desde metadona</i>									
	NO	NO	D 85%	NO	NO		*SI	SI <sup>A</sup>	NO	NO
<b>Ashby 1999</b> n= 49	NO	NO	*74%	SI	NO		SI	NO	NO	SI
<b>Müller-Busch 2005</b> n= 49	12%	SIP	*NO	NO	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Mercante 2009</b> n= 118	34 %	SI <sup>A</sup>	*81%	*SI	*SI <sup>A</sup>		NO	NO	NO	NO
<b>Glez-Barbotero 2014</b> n=67	<i>*En dolor basal e irruptivo.</i>									
	26%	NO	*SI D 75% ES 66%	SI	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Moryl 2002</b> n= 13	<i>*Desde metadona</i>									
	NO	NO	*SI	SI	NO		NO	NO	NO	NO
<b>RO A MORFINA</b>										
<b>Lawlor 1997</b> n= 74	NO	NO	NO	NO	NO		*SI	SI <sup>A</sup>	NO	NO
<b>RO A OXICODONA</b>										
<b>Maddocks 1996</b> n= 19	NO	NO	*ES 69%	*SI	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Gagnon 1999</b> n= 19	<i>*Uso del "Edmonton inyector" para la administración subcutánea.</i>									
	NO	NO	*NO	*NO	NO	*\$	SI	NO	NO	NO
<b>Riley 2006</b> n= 48	NO/* 25% <sup>1</sup>	NO/* SI <sup>1, A, UyM</sup>	*87%	NO	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Narabayashi 2008</b> n= 27	<i>* En pacientes con y sin insuficiencia renal</i>									
	NO	NO	*84%	*SI	NO		NO	NO	NO	NO
<b>RO A HIDROMORFONA</b>										
<b>Lee 2001(108).</b> n= 55	<i>* En pacientes con insuficiencia renal</i>									
	NO	NO	* D 83% ES 80%	NO	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Clemens 2007</b> n= 77	NO	NO	*SI	SI	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Oldenmenger2012</b> n= 104	NO	NO	*83% D 85% ES 79%	*SI	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Wirz 2006(133)</b> n=40	<i>*En pacientes ambulatorios.</i>									
	NO	NO	*64%	*SI	NO		NO	NO	NO	NO
<b>RO A FENTANILO Y FENTANILO TRASNDÉRMICO</b>										
<b>Watanabe1998</b> n= 17	NO	NO	* D 60% ES 70%	NO	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Paix 1995 (F)(176)</b> n=10	NO	NO	*SI	SI	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Hayashi<sup>9</sup> 2014</b> n=68	NO	NO	* D 65% ES 56%	SI	SI <sup>A</sup>		SI	NO	NO	NO
<b>Jia 2015 (106)</b> n=156	<i>*Factores que influyen en la DR desde oxiconona a fentanilo trandérmico.</i>									
	NO	NO	NO	NO	NO		SI	* SI <sup>A, UyM</sup>	NO	NO
<b>Donner 1996 (179)</b> n= 98	NO	NO	NO	SI	NO		*SI	NO	NO	NO
<b>McNamara 2002</b> n= 21	<i>*La satisfacción con el cambio.</i>									
	NO	NO	*SI	*SI	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Mystakidou 2003</b> n= 321	NO	NO	*SI	SI	NO		NO	NO	NO	SI
<b>Morita 2005</b> n= 21	<i>*En delirio.</i>									
	NO	NO	*86% ES 94%	SI	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Kawano 2011</b> n= 51	NO	NO	NO	NO	NO		*SI	SI <sup>A</sup>	NO	NO
<b>RO A METADONA</b>										
<b>RO DESDE VARIOS A METADONA</b>										
<b>Hagen 1999</b> n= 29	<i>*Seguridad del cambio a metadona en pacientes ambulatorios.</i>									
	NO	NO	SI	SI	NO		NO	NO	NO	NO

<b>Mercadante 2012</b> n= 345	NO	NO	NO	SI	NO		SI	SI <sup>A</sup>	SI	NO
<b>Rhondali 2013</b> n= 19	<i>*En dolor neuropático.</i>									
	NO	NO	*D 89%	*SI	NO		SI	NO	NO	NO
<b>Moryl 2005</b> n= 20	<i>*En delirio.</i>									
	NO	NO	*80% D 90% ES 80%	NO	NO		SI	NO	NO	NO
<b>Leppert 2008</b> n= 19	NO	NO	*D 95%	*SI	NO		NO	NO	NO	SI
<b>RO DESDE MORFINA A METADONA</b>										
<b>DeConno 1996</b> n= 36	NO	NO	NO	NO	NO		NO	NO	NO	*SI
<b>Lawlor 1998</b> n= 27	<i>*Sí la DR depende de la dosis previa.</i>									
	NO	NO	NO	NO	NO		*SI	SI <sup>A</sup>	NO	NO
<b>Gagnon 1999</b> n= 34	<i>*En dolor neuropático.</i>									
	NO	NO	*SI	*SI	NO		SI	SI <sup>A</sup>	NO	NO
<b>Scholes 1999</b> n= 33	<i>*Evaluación de un protocolo.</i>									
	NO	NO	D 78%	NO	NO		SI	NO	*SI	NO
<b>Tse 2003</b> n= 37	<i>*Evaluación de un protocolo.</i>									
	NO	NO	SI	SI	NO		SI	NO	*SI	NO
<b>Ripamonti 1998</b> (159) n= 49	<i>* Sí la DR depende de la dosis previa y el tiempo hasta conseguir analgesia.</i>									
	NO	NO	D 77%	SI	NO		*SI	SI <sup>A</sup>	SI	NO
<b>Mercadante 1999</b> n= 24	<i>*Evaluación de un protocolo.</i>									
	NO	NO	D 54%	SI	NO		SI	NC	*SI	SI
<b>Mercadante 2001</b> n= 52	NO	NO	*80%D 80%	NO	NO		NC	NC	NO	NO
<b>Mercadante 2003</b> n= 10	<i>*Relación entre los niveles plasmáticos de Mo y sus metabolitos (3GM y 6GM) y situación clínica.</i>									
	NO	NO	SI	SI	NO		NO	NO	NO	NO
<b>Btez-Rosario 2009</b> n= 74	<i>*Factores que influyen en la DR de morfina a metadona</i>									
	NO	NO	NO	NO	NO		SI	* SI <sup>A,UyM</sup>	NO	NO
<b>Moksnes 2011</b> n= 42	<i>*Evaluación de modalidad de cambio: cambio rápido vs cambio en 3 días</i>									
	NO	NO	*SI	SI	NO		SI	NO	NO	NO
<b>RO DESDE OXICODONA A METADONA</b>										
<b>Mercadante 2012</b> (139) n= 19	NO	NO	NO	NO	NO		*SI	SI <sup>A</sup>	NO	NO
<b>RO DESDE HIDROMORFONA A METADONA</b>										
<b>Bruera 1996</b> n= 113	NO	NO	NO	SI	NO		*SI	SI <sup>A</sup>	NO	NO
<b>Ripamonti 1998</b> n= 88	<i>*Sí la DR depende de la dosis previa.</i>									
	NO	NO	NO	NO	NO		*SI	SI <sup>A</sup>	NO	NO
<b>Bruera 1995</b> n= 37	NO	NO	*SI	*SI	NO	*\$	SI	NO	NO	NO
<b>RO DESDE FENTANILO Y FTD A METADONA</b>										
<b>Santiago-Palma 2001</b> n= 18	NO	NO	*89% D 94% ES 83%	*SI	NO		*SI	SI <sup>A</sup>	NO	NO
<b>Benítez-Rosario 2004</b> n= 17	<i>*Evaluación de un protocolo.</i>									
	NO	NO	*SI	*SI	NO		SI	SI <sup>A</sup>	*SI	NO
<b>Mercadante 2005</b> n= 31	<i>*Evaluación de un protocolo y la influencia de la dirección de la rotación.</i>									
	NO	NO	SI	SI	NO		SI	*SI <sup>A</sup>	*SI	NO
<b>Mercadante 2007</b> n= 16	<i>*RO de FTD a Me con cambio rápido sin periodo de lavado evaluar la evolución de los niveles plasmáticos durante 24 h.</i>									
	NO	NO	SI	SI	NO		NO	NO	*SI	NO
<b>RO A LEVOMETADONA</b>										
<b>Ostgathe 2012</b> n= 51	<i>*Evaluación de un protocolo.</i>									
	NO	NO	NO	SI	NO		SI	SI <sup>A</sup>	*SI	NO
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Objetivo primario*</li> <li>▪ Frecuencia. F: frecuencia global; F frec: se valora los factores que relacionados a la Frecuencia. <sup>1</sup>En el estudio de Riley en el 2006 se estudian los factores relacionados específicamente con la RO de Mo a Ox.</li> <li>▪ \$ : coste. F: Factores relacionados.</li> <li>▪ Tipo de estudio: Estudios retrospectivos (negro) y en azul los prospectivos (azul-gris).</li> <li>▪ En los estudios de Factores estadística: <sup>D</sup> Descriptivos. <sup>A</sup> analíticos. <sup>UyM</sup> análisis univariante y multivariante.</li> <li>▪ <sup>c</sup> Estudios con grupo control.</li> </ul>										

Tabla VII.3.11. Motivo de la rotación									
<b>Dolor (DNR) como motivo de la RO:</b>									
<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI se considera motivos de RO. Define SI o NO.</li> <li>• NO se considera motivos de RO. <sup>N</sup>: escuela que no considera el dolor motivo de RO.</li> </ul>									
<b>Efectos Secundarios (ES) como motivos de la RO</b>									
<ul style="list-style-type: none"> <li>• NTX: Pesadillas<sup>P</sup>, Mareos<sup>R</sup>, Somnolencia<sup>S</sup>, Delirio<sup>D</sup>, Mioclonias<sup>M</sup>, Alucinaciones<sup>A</sup></li> <li>• D: Digestivos. Nauseas-Vómitos<sup>NV</sup>, Estreñimiento<sup>E</sup>.</li> <li>• Otros: Boca Seca (BS). Prurito (P). Sudoración(S). Depresión Respiratoria (DEP-R). Reacción Local (L), Insomnio(I). Disnea(Dis). Caquexia(C).</li> </ul>									
<b>D+ES: Dolor + Efectos Secundarios</b>									
<b>Otros:</b> Problemas de deglución-disfagia=D. Insuficiencia Renal=IR.. V: volumen de infusión. PP: preferencia del paciente. Sentirse Adicto= SA. Alta=A									
	RO por DNR		ES				D+ES	OTROS	
	SI/ NO	Define SI/NO	SI/ NO	NTX	D	Otros		SI/ NO	
RO A VARIOS OPIÁCEOS									
Stouz 1995	SI	NO	SI	SI <sup>D,A,M</sup>	SI <sup>N,E</sup>	L	NO	NO	NO
Bruera 1995	NO	X	SI	SI <sup>D</sup>	NO	NO	NO	NO	NO
Kloke 2000	SI	NO	SI	SI	SI <sup>N,E</sup>	NO	SI	NO	DP
Reddy 2013	SI	NO	SI	SI <sup>S,D,A,M</sup>	SI <sup>N</sup>	NO	NO	SI	D, IR
Reddy 2014	Prolongación del estudio anterior								
Walker 2008	SI	NO	SI	NC	NC	NC	NC	SI	NC
Ashby 1999	NO	X	SI	SI <sup>S,D,M</sup>	SI <sup>NV</sup>	L	NC	SI	IR, V
Müller-Busch 2005	SI	NO	SI	SI <sup>R,A,M</sup>	SI <sup>NV,E</sup>	NO	NC	NO	NO
Mercante 2009	SI	SI	SI	SI <sup>S,D,M</sup>	SI <sup>E</sup>	BS	SI	SI	D
G-Barbotero 2014	SI	X	NO	SI <sup>S,D,M</sup>	SI <sup>NV,E</sup>	NO	SI	NO	NO
Moryl 2002	NO	X	SI	SI <sup>S</sup>	NO	NO	SI	SI	PP-SA
RO A MORFINA									
Lawlor 1997	NO <sup>N</sup>	X	SI	NC	NC	NC	NO	NO	NO
RO A OXICODONA									
Maddocks 1996	NO	X	SI	SI <sup>D</sup>	NO	NO	NO	NO	NO
Gagnon 1999	NO <sup>N</sup>	X	SI	SI <sup>D</sup>	NO	NO	NO	SI	D
Riley 2006	SI	NO	SI	SI <sup>P,S,D</sup>	SI <sup>N</sup>	NO	SI	NO	NO
Narabayashi 2008	NO	X	NO	SI <sup>S</sup>	SI <sup>NV,E</sup>	NO	NO	NO	NO
RO A HIDROMORFONA									
Lee 2001	SI	NO	SI	SI <sup>P,S,D,A,M</sup>	SI <sup>NV</sup>	NO	NO	NO	NO
Clemens 2007	SI	NO	SI	NO	SI <sup>NV,E</sup>	Dis,	SI	NO	S, C
Oldenmenger2012	SI	SI	SI	SI <sup>S,D,A,M</sup>	SI <sup>NV,E</sup>	NO	SI	SI	D
Wirz 2006	SI	SI	SI	SI <sup>R,P,S,M</sup>	SI <sup>NV,E</sup>	BS, I P	NO	SI	NO
RO A FENTANILO Y FENTANILO TRASNDÉRMICO									
Watanabe1998	NO	X	NO	SI <sup>D,A,M</sup>	NO	NO	SI	NO	NO
Paix 1995 (F)	NO	X	SI	SI <sup>S,D</sup>	NO	DEP-R	NO	NO	NO
Hayashi <sup>9</sup> 2014	SI	X	SI	SI <sup>S,D</sup>	SI <sup>NV,E</sup>	NO	NO	SI	D
Jia 2015	SI	NO	SI	NC	NC	NC	NO	SI	NC
Donner 1996	NO	X	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
McNamara 2002	NO	X	SI	SI <sup>R,D,M</sup>	SI <sup>NV,E</sup>	NO	NO	NO	NO
Mystakidou 2003	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Morita 2005	NO	X	SI	SI <sup>D</sup>	NO	NO	NO	NO	NO
Kawano 2011	NO	X	SI	NC	NC	NC	NC	SI	A
RO A METADONA									
RO DESDE VARIOS A METADONA									
Hagen 1999	NO	X	SI	SI <sup>S</sup>	SI <sup>NV</sup>	NO	NO	SI	D, Coste
Mercadante 2012	SI	SI	SI	SI <sup>S,D,M</sup>	SI <sup>E</sup>	BS	NO	NO	NO
Rhondali 2013	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Moryl 2005	SI	SI	SI	SI <sup>D</sup>	NO	NO	NO	NO	NO
Leppert 2008	SI	SI	NO	SI <sup>S</sup>	SI <sup>N</sup>	NO	SI	NO	NO
RO DESDE MORFINA A METADONA									
DeConno 1996	SI	NO	SI	NC	NC	NC	NO	SI	D
Lawlor 1998	NO <sup>N</sup>	X	SI	NC	NC	NC	NO	NO	NO
Gagnon 1999	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Scholes 1999	SI	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO
Tse 2003	SI	NO	SI	SI <sup>R,S,D,M</sup>	SI <sup>NV,E</sup>	NO	NO	NO	NO
Ripamonti 1998	SI	NO	SI	NC	NC	NC	NO	SI	D, V
Mercadante 1999	NO	X	SI	SI <sup>S,D</sup>	SI <sup>NV,E</sup>	BS	NO	NO	NO
Mercadante 2001	SI	SI	SI	NC	NC	NC	NO	NO	NO
Mercadante 2003	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO

<b>Btez-Rosario 2009</b>	SI	SI	SI	SI <sup>D.A.M</sup>	NO	NO	NO	NO	NO
<b>Moksnes 2011</b>	SI	NO	SI	NC	NC	NC	SI	NO	NO
<b>RO DESDE OXICODONA A METADONA</b>									
<b>Mercadante 2012</b>	SI	SI	SI	SI <sup>S.D.M</sup>	SI <sup>E</sup>	BS	SI	SI	IR
<b>RO DESDE HIDROMORFONA METADONA</b>									
<b>Bruera 1996.</b>	SI	NO	SI	SI	NO	NO	SI	NO	NO
<b>Ripamonti 1998</b>	NO	NO	SI	SI	NO	NO	SI	SI	D
<b>Bruera 1995</b>	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
<b>RO DESDE FENTANILO Y FTD A METADONA</b>									
<b>Santiago-Palma 2001</b>	NO	SI	NO	SI <sup>S.D</sup>	NO	NO	SI	NO	NO
<b>Btez-Rosario 2004</b>	SI	SI	SI	SI <sup>D.A.M</sup>	NO	NO	NO	NO	NO
<b>Mercadante 2005</b>	SI	SI	SI	NC	NC	NC	SI	NO	NO
<b>Mercadante 2007</b>	SI	NO	SI	NC	NC	NC	SI	NO	NO
<b>RO A LEVOMETADONA</b>									
<b>Ostgathe 2012</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Tabla VII.3.12. Motivos de Inclusión (I) – Exclusión (E).						
<b>Criterios de inclusión y de exclusión</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criterios de inclusión: el motivo de la RO ha sido recogido en una tabla aparte.</li> <li>• Criterios de exclusión: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Insuficiencia Renal (IR). Como criterio de Inclusión (I) o de Exclusión (E).</li> <li>✓ Dolores considerados de más difícil control como el neuropático o irruptivo. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ En dolor neuropático si son incluidos en el estudio o protocolo (SI<sub>np</sub>), o no son incluidos y se considera un motivo de exclusión (NO<sub>np</sub>).</li> <li>○ Lo mismo ocurre con el dolor irruptivo, se incluye (SI<sub>irr</sub>) o no se incluye siendo motivo de exclusión (NO<sub>irr</sub>).</li> <li>○ Algunos estudios clasifican el dolor en base al Edmonton Staging System (EES). El estadio I se considera de buen pronóstico. El II de pronóstico intermedio. El III es de mal pronóstico o difícil control (dolor neuropático, incidental, DNR-Tolerancia, distrés psicológico severo como somatización o depresión, o historia de abuso de alcohol)</li> </ul> </li> <li>✓ Utilización de analgésicos no opiáceos (A) o de coanalgésicos (CoA) o Hidratación (H). Como criterio de Inclusión o de Exclusión.</li> </ul> </li> </ul>						
<b>Estrategia terapéutica:</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• RO de primera o de segunda línea (con metadona).</li> <li>• RO como parte de una combinación de medidas. C<sup>1</sup>: en el estudio de Bruera de 1995 la estrategia fue realizar de forma sistemática un MMSE para la detección de delirio y en los que se detectaba se realizaba conjuntamente hidratación + RO.</li> <li>• H: hidratación</li> </ul>						
<b>Ámbito de realización de la RO: Ingresados (IN) – Ambulatorios (AMB)</b>						
	Criterios de exclusión	IR	A vs CoA	Np /Irr	ESTRAT EGIA	IN/AMB
<b>RO A VARIOS OPIÁCEOS</b>						
<b>Stouz 1995</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Bruera 1995</b>	NC	NC	NC	NC	C <sup>1</sup> -H	NC
<b>Kloke 2000</b>	NC	I	NC	NC	NC	NC
<b>Reddy 2013</b>	NC	NC	NC	NC	NC	AMB
<b>Reddy 2014</b>	NC	NC	NC	NC	NC	AMB
<b>Walker 2008</b>	Alta a las 48 de la RO. Opiáceos por vía espinal. Más de 3 opiáceos. Seguir recibiendo Me. Sedación con MDZ.	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Ashby 1999</b>	NC	NC	NC	NC	NC	IN
<b>Müller-Busch 2005</b>	NC	NC	NC	NC	NC	IN
<b>Mercante 2009</b>	Recibir tto específico para el cáncer.	NC	I	SI <sub>np</sub>	NC	
<b>G-Barbotero 2014</b>	NC	NC	NC	SI <sub>irr</sub>	NC	AMB
<b>Moryl 2002</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>RO A MORFINA</b>						
<b>Lawlor 1997</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>RO A OXICODONA</b>						
<b>Maddocks 1996</b>	Incapacidad de comunicarse o usar una escala VAS	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Gagnon 1999</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Riley 2006</b>	Dolor neuropático o incidental. Insuficiencia Renal	E	NC	NC	NC	NC
<b>Narabayashi 2008</b>	Tratamiento específico (quirúrgico o médico) en las 2 s previas al estudio o durante este. D OX > 240 mg.	I	NC	NC	NC	IN AMB
<b>RO A HIDROMORFONA</b>						
<b>Lee 2001</b>	NC	I	NC	NC	NC	NC
<b>Clemens 2007</b>	NC	I	I	SI <sub>irr</sub>	NC	NC
<b>Oldenmenger 2012</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Wirz 2006</b>	Enf hepática o renal, alteración de la ingesta o de la absorción gastrointestinal. Historia de abuso de drogas -alcohol. Encamamiento -mal estado general. Incapacidad de comunicarse. Dolor neuropático. Infecciones. Tto activo del Ca (RT o QT). Recibir otro opiáceo.	E	NC	NO <sub>np</sub>	NC	AMB
<b>RO A FENTANILO Y FENTANILO TRANSDÉRMICO</b>						
<b>Watanabe 1998</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Paix 1995 (F)</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Hayashi<sup>9</sup> 2014</b>	Enf Hepática-cirrosis, enf cardiaca. Dermatosis. Tto específico del Ca (QT o RT). Fármacos adyuvantes. Temp ≥ 38°C. Incremento de Proteína C Reactiva o niveles de I hepática o Renal.	I	E		NC	NC
<b>Jia 2015</b>	Tto específico del Ca (QT o RT).	NC	A= I	NC	NC	NC

	Fármacos adyuvantes excepto AINES.		Coa= E			
<b>Donner 1996</b>	Requerimientos de Mo > 600 mg/d.	NC	NC	NC	NC	IN AMB
<b>McNamara 2002</b>	IR, fallo hepático. Tto específico anticáncer. Historia de abuso de opiáceos. D Morfina < 60 mg/d	E	NC	NC	NC	
<b>Mystakidou 2003</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Morita 2005</b>	Trastorno mental: demencia, psicosis. Pronóstico: estimación clínica de supervivencia < 1 mes con PPI. Dosis de Mo ≥ a 150 mg/d.	NC	H	NC	NC	NC
<b>Kawano 2011</b>	≥ 4 rescates / día. Parámetros bioquímico (BQ)s de toxicad grado ≥ 3 en la clasificación CTCAE (Common Terminology Criteria Adverse Events) = Insuficiencia Renal o Insuficiencia Hepática	E	NC	NC	NC	NC
<b>RO A METADONA</b>						
<b>RO DESDE VARIOS A METADONA</b>						
<b>Hagen 1999</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Mercadante 2012</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Rhondali 2013</b>	NC	NC	I	SInp	Me 2 <sup>a</sup>	IN
<b>Moryl 2005</b>	NC	NC	NC	NC	NC	IN
<b>Leppert 2008</b>	NC	NC	NC	NC	NC	IN AMB
<b>RO DESDE MORFINA A METADONA</b>						
<b>DeConno 1996.</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Lawlor 1998.</b>	NC	NC	NC	SI ESSIII	NC	NC
<b>Gagnon 1999</b>	NC	NC	NC	SInp	Me 2 <sup>a</sup>	NC
<b>Scholes 1999</b>	Dolor neuropático o incidental Insuficiencia renal.	E	NC	NO np	NC	IN
<b>Tse 2003</b>	Fallo hepático agudo, IK ≤ 20. Historia de tto de mantenimiento con Me por uso de drogas	NC	CoA SI	NC	NC	IN AMB
<b>Ripamonti 1998</b>	Incapacidad para colaborar. Dolor neuropático. IR o IH. Tto específico anti Ca (RT, QT u HT) en las 2 s y durante RO. Mo: Dosis no estable la semana previa a la RO. Me: Dosis no estable la semana siguiente a la RO	E	NC	NC	NC	NC
<b>Mercadante 1999</b>	Enf hepática o renal. IK < 40%. TTo activo anti cáncer.	E	NC		NC	AMB
<b>Mercadante 2001</b>	MTX cerebrales. Enf hepática o renal. Alteración cognitiva. TTo anticancer activo y pamidronato. Alteraciones BQ mayores. Pronóstico vital < 1 mes	E	I	SInp	NC	AMB
<b>Mercadante 2003</b>	NC	I	NC	NC	H	IN
<b>Btez-Rosario 2009</b>	IK < 40%. Tto específico para el Ca (RT±QT)	I	I	NC	NC	IN
<b>Moksnes 2011</b>	QTc > 480mg	NC	I	NC	NC	IN AMB
<b>RO DESDE OXICODONA A METADONA</b>						
<b>Mercadante 2012</b>	tto específico para el cáncer	NC	I	NC	NC	NC
<b>RO DESDE HIDROMOFONA A METADONA</b>						
<b>Bruera 1996.</b>	NC	NC	NC	NC	Me 2 <sup>a</sup>	NC
<b>Ripamonti 1998</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Bruera 1995</b>	NC	NC	NC	SInp	NC	NC
<b>RO DESDE FENTANILO Y FTD A METADONA</b>						
<b>Santiago-Palma 2001</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Btez-Rosario 2004</b>	IK < 40%.	NC		SInp		IN
<b>Mercadante<sup>7</sup> 2005</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Mercadante200</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>RO A LEVOMETADONA</b>						
<b>Ostgathe 2012</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC

Tabla VII.3.13. Protocolos de cambio de opiáceo en pacientes con cáncer: modalidad de cambio; DR: inicial, Final y Relaciones.						
<b>Modalidad de cambio:</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cruzado de 3 días (3D), superponiéndose los dos opiáceos varios días. Periodo de superposición: <sup>1</sup>Fijo de 3 días. <sup>2</sup>Variable hasta 2-3-6 d. <sup>3</sup>Variable: &gt; 1 mes.</li> <li>• Directo (D), con la interrupción de un opiáceo y el inicio del nuevo al que se rota. En el cambio directo el nuevo opiáceo puede ser administrado: según las necesidades del paciente, lo que se denomina "ad libitum" (AL); o con intervalos fijos, del denominado cambio rápido 0 en inglés "stop and go" (CR-SAG)</li> </ul>						
<b>DR Relaciones</b>						
D: dosis previa opiácea. Dir: dirección de la RO. M: motivo de RO. V: Vía de administración. m-GPS: Modified Glasgow Prognostic Score: cifras de PCR (> 10 mg/L) e Hipoalbuminemia (alb < 35 g/L). Caract: según las características del paciente (edad, género, etc). De la respuesta a la RO, siendo mayor en los respondedores.						
	Modalidad de Cambio			DR INICIAL	DR FINAL	RELACIÓN DE LA DR
	3D	D AL	D CR			
<b>RO A VARIOS OPIÁCEOS</b>						
<b>Stouz 1995</b>	NC	NC	NC	DRE de Mo a Me → 1:1	DR de Mo a Me → 5:1 (Descriptivo con solo 2 RO Mo a Me.)	NC
<b>Bruera 1995</b>	NC	NC	NC	DRE	NC	NC
<b>Kloke 2000</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Reddy 2013</b>	NC	NC	NC	DR NO a Me → 2:2 estándar. DR SI Mo a Me → 5:1	NC	NC
<b>Reddy 2014</b>	NC	NC	NC	""	NC	NC
<b>Walker 2008</b>	NC	NC	NC	www.palliative.org/PC/ClinicalInfo/AssesmentTools	NC	Desde Me a varios Op • Dosis previa==NO • Vía==SI
<b>Ashby 1999</b>	NC	NC	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mo Oral a Mo Parenteral ==NC</li> <li>• Ox Oral y rectal a Mo Oral ==2:2</li> <li>• Fentanilo a Mo Parenteral == 66:2</li> <li>• Fentanilo a Subfentanilo ==10:2</li> </ul>	NC	RO de varios a varios. • Expone de forma descriptiva no analítica que la DR depende de: • De la respuesta a la RO, siendo mayor en los respondedores.
<b>Müller-Busch 2005</b>	NC	NC	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mo IV-SC a MoOral →1:3</li> <li>• Hi a MoOral →:7,5</li> <li>• Ox a MoOral → 1:1,5</li> <li>• Me a MoOral → 1:10</li> <li>• B oral o TD a MoOral →1:70.</li> <li>• Fe a MoOral → 1:100</li> </ul>	NC	NC
<b>Mercante 2009</b>	NO	NO	SI		NC	NC
<b>G-Barbotero 2014</b>	NC	NC	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DR según una tabla de conversión común.</li> <li>• Con disminución de la calculada en un 25-50%.</li> </ul>	NC	NC
<b>Moryl 2002</b>	NC	NC	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DRE según recomendaciones de la American Pain Society guidelines (ASP)</li> <li>• Con disminución de la calculada.</li> </ul>	NC	NC
<b>RO A MORFINA</b>						
<b>Lawlor 1997</b>	NO	NO	SI	NC	Mo a Hi 5: 1 Hi a Mo 3.7:1.	RO Hi a Mo y de Mo a HI • Dirección==SI • Dosis previa==NO
<b>RO A OXICODONA</b>						
<b>Maddocks 1996</b>	NC	NC	NC	DRE MoP mg/d a Oxidodona P → 2:2	NC	NC
<b>Gagnon 1999</b>	NC	NC	NC	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RO de Mo a Ox</li> </ul> La DR de Mo SC a OX SC es 1.4: 1, que es mayor que la de las tablas equianalgésicas.	RO Mo a Ox • Vía==NO. La DR Mo OX es la misma VO que vía SC.
<b>Riley 2006</b>	NO	NO	SI	DR Mo a Ox → 2:1	NC	NC
<b>Narabayashi 2008</b>	NO	NO	SI	DR Mo : OX ➢ 3:2	NC	NC

				➤ 1.5:1		
<b>RO A HIDROMORFONA</b>						
<b>Lee 2001.</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Clemens 2007</b>	NC	NC	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DRE desde FTD NC</li> <li>• La dosis calculada es reducida en un 50%.</li> <li>• DRE para cálculo de DDEmo: Mo a Hi → 2:2:2:2:2:2:2</li> </ul>	NC	NC
<b>Oldenmenger 2012</b>	NC	NC	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DRE NC</li> <li>• La dosis calculada es reducida en un 50%.</li> </ul>	NC	NC
<b>Wirz 2006</b>	NO	NO	SI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• → 5:2:2</li> <li>• Disminución de la dosis en un 66%. DDEmo a Hi VO mg/d</li> </ul>	NC	NC
<b>RO A FENTANILO Y FENTANILO TRASNDÉRMICO</b>						
<b>Watanabe1998</b>	NC	NC	SI	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ El primer paso es pasar los distintos opiáceos a su equivalente en morfina (DDEMoP). DR NC</li> <li>▪ El segundo es pasar de Mo equivalente a fentanilo.</li> <li>▪ DR Mo (DDEMoP): Fe 250-100: 1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DR Mo Fe 100:1 (no es un estudio de DR; descriptivo)</li> </ul>	NC
<b>Paix 1995 (F)</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Hayashi<sup>9</sup> 2014</b>	NC	NC	NC	National Comprehensive Cancer Network Guidelines: Mo parenteral a MoOral 1:3	NC	NC
<b>Jia 2015</b>	NC	NC	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un primer cálculo de Ox a Mo con una DR 2:3</li> <li>• Un segundo de Mo a FTD DR NC</li> </ul>	NC	RO de Ox a FTD <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis</li> <li>• Motivo: DR &lt; en dolor.</li> <li>• m-GPS. &gt; DR cuanto mayor es la desnutrición con alb &lt; 2.5gr/ dl y el estado de inflamación en base a la PCR.</li> <li>• Otros==NO</li> </ul>
<b>Donner 1996</b>	NO	NO	SI	DR Mo a FTD 100:1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La RO de opiáceo de Mo a FTD.</li> <li>• DR 100:1 es segura y efectiva.</li> <li>• determinan una DR 70: 1, consideran que usar la de 100 da un margen de seguridad.</li> </ul>	
<b>McNamara 2002</b>	NO	NO	SI	Según recomendaciones del fabricante	NC	NC
<b>Mystakidou 2003</b>	NO	NO	SI	NC	NC	NC
<b>Morita 2005</b>	SI <sup>1</sup>	NO	SI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mo parenteral a Fe → 66.6: 1</li> <li>• Mo 10mg equivalen a Fe 1.50 mg/día = 150 µg.</li> <li>• Mo oral-rectal a Mo parenteral → 2:2:2</li> </ul>	NC	NC
<b>Kawano 2011</b>	NO	NO	SI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis del parche según el fabricante: Parche 25µg/h. Dosis total del parche 4.2mg/3 d, es decir 1.4mg/d. Dosis liberada 0.6 mg/ día.</li> </ul>	La DR entre Mo IV y FTD es menor que la recomendada por el fabricante y de la calculada en otros estudios de Mo oral a FTD.	La DR entre Mo IV y FTD: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==SI</li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mo oral a Mo IV con DR 3:1</li> <li>• De Mo parenteral a FTD con DR 50:1 (calculado desde la DR recomendada por el fabricante de Mo oral FTD de 150:1).</li> </ul>		
<b>RO A METADONA</b>						
<b>RO DESDE VARIOS A METADONA</b>						
<b>Hagen 1999</b>	SI <sup>3</sup>	NO	NO	NC		En RO a Me • Dosis==SI
<b>Mercadante 2012</b>	NO	NO	SI	NC	NC	RO desde varios a Me • Relación entre DR inicial y final. Sin diferencias significativas. • Relación DR y dosis de opiáceo inicial. NO. Hay una tendencia no significativa cuando las dosis de opiáceos inicial son muy altas, especialmente desde la Mo con incremento en la DR final del 12%. • Relación entre DR y motivo de la rotación. No evaluable, todas RO por la misma causa Dolor+ES • Relación DR y tipo de dolor: NO encontrada.
<b>Rhondali 2013</b>	NO	NO	SI	Depende de la dosis previa de DDEMo <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo hasta 90 mg una DR MO a Me 5:1</li> <li>➢ Mo hasta 91 a 300 mg mg una DRMO a Me 8:1</li> <li>➢ Mo &gt; 301 mg una DR MO a Me ≥12:1</li> <li>➢ Mo &gt; 500 mg una DR Mo a Me ≥ hasta 30:1</li> </ul>	NC	NC
<b>Moryl 2005</b>	NC	NC	NC	NC	NC	NC
<b>Leppert 2008</b>	SI <sup>1</sup>	NO	SI	NC	NC	NC
<b>RO DESDE MORFINA A METADONA</b>						
<b>DeConno 1996</b>	SI <sup>1</sup>	NO	NO	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo ≤ 60 mg /d ☑ 5 mg/ 8 h;</li> <li>➢ Mo 60-90 mg ☑ ≥4: 1;</li> <li>➢ Mo ≥ 100 ☑ 6:1.</li> </ul>	NC	NC
<b>Lawlor 1998.</b>	Mo a Me SI <sup>1</sup>	ME a Mo SI	NO	▪ DR Mo a Me. 10:1	RO de Mo a Me Mo< 1000 mg/día una DR 10:1. Para los que reciben dosis > una DR más baja.	En RO a Me • Dosis. • Dirección==NO significativa.
<b>Gagnon 1999</b>	SI <sup>1</sup>	NO	NO	▪ DR Mo a Me. 10:1	Recomienda DR similar al estudio de Lawlor 98.	
<b>Scholes 1999</b>	NO	SI	NO	▪ DR Mo (DDEMoP) : Me 10: 1 ; con un máximo de 40 mg/d	DR Mo y Me es menor de la DRE.	

					DR Mo a Me 10:1 y limitando la dosis inicial de comienzo de Me a 30 mg.	
<b>Tse 2003</b>	NO	SI	NO	NC	NC	NC
<b>Ripamonti 1998</b>	SI <sup>1</sup>	NO	NO	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DR Mo a Me depende de la dosis inicial de Mo: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mo 30 – 90 mg 4:1.</li> <li>➢ Mo 90-300 mg 6:1</li> <li>➢ Mo &gt; 300 mg 8:1.</li> <li>➢ DR para el cálculo DDmoO: de Mo Oral a Mo SC o IV 8:1.</li> </ul> </li> </ul>	DR Mo a Me depende de la dosis inicial de Mo: Mo 30-90 mg → 4: 1 Mo 90 – 300 → 8: 1 Mo > 300 →12: 1	En RO a Me • Dosis == SI
<b>Mercadante 1999</b>	NO	NO	SI	DR de Mo a Me 5:1.	DR de Mo a Me 5:1.	RO de Mo a Me. • La dosis de Me depende de la dosis previa de Mo de forma significativa. • No analiza la relación entre DR y dosis previa.
<b>Mercadante 2001</b>	NO	NO	SI	DR de Ripamonti 1998	NC	RO de Mo a Me-Descriptivo, la dosis final se incrementó en: • Los pacientes rotados con dosis bajas y dosis medias no siendo valorables los de altas dosis por n=3. • Se incrementó en pacientes rotados por dolor y dolor +ES; con incremento del 33% y del 20% respectivamente.
<b>Mercadante 2003</b>	NO	NO	SI	5:1	NC	NC
<b>Btez-Rosario 2009</b>	NO	NO	SI	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 5:1</li> <li>➢ 10:1 para</li> <li>✓ Dosis de Mo &gt; 600 mg/d.</li> <li>✓ Afectación del estado mental: Ansiedad, depresión o delirio + historia de rápido incremento de opiáceos.</li> <li>✓ I Renal (Cr ≥ 1.5 mg/dL)</li> </ul>	5:1 (2:1 a 15:1) ES y > 300 mg /d →9:1 Dolor y > 300 mg/d →8:1 ES y ≤ 300 mg/d →5,6:1 Dolor y ≤ 300 mg/d →3:1	En RO Mo a Me • Dosis == SI • Motivo > en dolor
<b>Moksnes 2011</b>	ECA compara las dos					En RO Mo y Ox a Me • Dosis == SI
	SI <sup>1</sup>	NO	SI			
<b>RO DESDE OXICODONA A METADONA</b>						
<b>Mercadante 2012</b>	NO	NO	SI	NC	NC	NC
<b>RO DESDE HIDROMOFONA A METADONA</b>						
<b>Bruera 1996.</b>	SI Me <sup>1</sup>	NO	SI Hi	NC	La Me es 10 veces más potente que lo que sugieren las tablas equianalgésicas (DRE).	En RO a Me. • Dosis. == SI.

					▪ En las RO de Hi a Me, para dosis de Hi > 300 mg/d usar DR al menos un 60% mayores de la DRE.	
Ripamonti 1998	NC	NC	NC	NC	DR de Hi a Me es < de la DRE	En RO a Me • Dosis==SI
Bruera 1995	SI <sup>2</sup>	NO	NO			
<b>RO DESDE FENTANILO Y FTD A METADONA</b>						
Santiago-Palma 2001	NO	NO	SI	DR Fe a Me → 25µg/h a Me 0.1 mg/h = 0.25:1 = 1:4 Si añado los rescates previos, la DR real es de 1: 4.8.	▪ A pesar de que la DR de Fe a Me 1:4 es efectiva y segura, es posible que sea preferible una DR 0.22: 1 = 1: 4.5.	RO Fe a Me: • Dosis==NO
Btez-Rosario 2004	NO	NO	SI	1º calculo de FTD a Mo con DR 1:100 2º calculo de Mo a Me con DR dependiendo de la dosis previa, escalada de dosis o presencia de psicopatología (deliro) haga dudar de la escalada. • De Mo a Me 5:1 • De Mo a Me 10:1 ✓ Recibiendo altas dosis de FTD ≥ 400 µg/h ✓ Rápida escalada hasta del 300% en 10 d ✓ Delirio con una historia que hacia cuestionar la escalada de dosis. 3º. DR Me oral: Me parenteral de [ ] [ ] [ ]		RO FTD a Me: • Dosis==NO • Características==NO
Mercadante 2005	NO	NO	SI	DR FTD a Me → 1:20. DR Me a FTD → 20:1.	DR 1:20	RO Fe a Me: • Dosis==NO • Dir====NO
Mercadante 2007(135)	NO	NO	SI	DR FTD a Me → 1:20..	DR 1:20	NC
<b>RO A LEVOMETADONA</b>						
Ostgathe 2012	NO	NO	SI	➤ DR Tilidine a DDEMo → [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] ➤ Mo a [ ] [ ] [ ] [ ] ➤ Hi → [ ] [ ] [ ] ➤ FTD → [ ] [ ] 1 ➤ → [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]	Media 14.3 (rango 0.7-120); mediana 10.	RO de varios a LevoMe. • Dosis==SI

Tabla VII.3.14. Medida de resultados. En cada trabajo se recoge el tipo de cambio, el intervalo temporal para la medida del resultado (empírico o clínico) y la definición de eficacia utilizada.			
<b>Opiáceos implicados.</b>			
<b>Modalidad de cambio.</b> Cruzado (C). Rápido (R), a una Dosis Fija (DF); o "ad libitum" (AL).			
<b>Evaluación de la rotación.</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Esto se determina en la fase de diseño de dos formas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinación empírica.</li> <li>• Determinación clínica (se puede ver de forma individualizada en la tabla 14A). Día en que se estabiliza determinado en base a criterios clínicos. En base a esta estabilización se puede definir como: estabilización de la rotación, estabilización en dolor, estabilización de dosis.</li> </ul> </li> <li>▪ Para facilitar la exposición y posterior discusión, se refleja en la parte superior l definido en el diseño y en la inferior el resultado obtenido.</li> </ul>			
<b>Eficacia y Efectividad</b> (se puede ver de forma individualizada en la tabla 14B).			
Aunque en la mayoría de los trabajos son términos que se utilizan de forma equivalente eficacia y efectividad, no son sinónimos.			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia hace referencia al efecto de una intervención en condiciones teóricas.</li> <li>• Efectividad es en condiciones reales, teniendo en cuenta su efecto beneficioso (éxito) en control del dolor y de efectos secundarios del fármaco desde el que se rota, y sus efectos no beneficiosos (fracaso) sea por no control del dolor o por efectos secundarios del fármaco. En la estos resúmenes se mantiene el término de eficacia.</li> </ul>			
	CAMBIO Opiáceos Modalidad de Cambio (MC)	DISEÑO DEL ESTUDIO ▪ Evaluación de Resultados y/o RO Estabilizada. ▪ Determinación <b>empírica o clínica.</b>	EFICACIA- EFECTIVIDAD
		RESULTADO Estabilización de la RO	
<b>RO A VARIOS OPIÁCEOS</b>			
<b>Stouz 1995</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Varios.</li> <li>• MC: NC. NC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica.</b></li> <li>✓ Sin Me el día 3.</li> <li>✓ A Me el día 5-7.</li> </ul>	NC
<b>Bruera 1995</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Varios.</li> <li>• MC: NC.NC</li> </ul>	NC	NC
<b>Kloke 2000</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Varios.</li> <li>• MC: NC.NC</li> </ul>	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Eficacia.</b> Fue dividida en una escala categórica de tres puntos que valora el resultado en el dolor y efectos secundarios: A: Los síntomas o el control del dolor mejoran marcadamente y no se requirieron otras rotaciones. B: Reducción parcial de lo ES o intensidad del dolor, pudiendo cambiar de opiáceo. C: Empeoramiento de los ES y/o del dolor, requiriendo otro cambio de opiáceo.</li> </ul>
<b>Reddy 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Varios.</li> <li>• MC: NC.NC</li> </ul>	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Eficacia Completa:</b></li> <li>• Con el uso únicamente del nuevo opiáceo</li> <li>• Cumple los criterios 1 o 2</li> <li>✓ 1. Si RO por ES y este se resuelve o mejora en <math>\geq 2</math> puntos (EVA)</li> <li>✓ 2. Si RO por dolor y este mejora en un 30% o <math>\geq 2</math> puntos en puntuación de dolor de la EVA de dolor del ESAS.</li> <li>▪ <b>Eficacia Parcial:</b></li> <li>• Sin abandonar por completo el opiáceo previo.</li> <li>• Cumple criterio 1 o 2 de resolución completa.</li> </ul>
<b>Reddy 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Varios.</li> <li>• MC: NC. NC</li> </ul>	NC	NC
<b>Walker 2008</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Varios.</li> <li>• MC: NC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> En función de la dosis. Dosis estable: cambio <math>\leq 30\%</math> en más de 24 h (en los 7 días de observación)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Éxito:</b></li> <li>✓ Se consigue una dosis estable.</li> <li>✓ En los 7d tras RO</li> <li>✓ <math>\geq 2</math> d antes de la muerte o alta.</li> </ul>
<b>Ashby 1999</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Varios.</li> <li>• MC: NC.NC</li> </ul>	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO eficacia en dolor.</b></li> <li>• Valoración. Utilizando las puntuaciones de dolor y el nº de rescates, sin precisar más.</li> <li>• Clasificación: Mejor, Peor, Sin Cambios</li> <li>▪ <b>RO eficacia en ES.</b></li> <li>• Respuesta Completa: resolución completa y sin ser necesario tto sintomático.</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parcial: resolución parcial o o fue posible retirar el tto sintomático.</li> <li>• Peor</li> <li>• Sin Cambios.</li> </ul>
<b>Müller-Busch 2005</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Varios.</li> <li>• MC: NC. NC</li> </ul>	NC	NC
<b>Mercante 2009</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Varios.</li> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Control del dolor-rescates. Dosis estabilizada Grupo de Palermo-Mercandate: el primero de 2 días consecutivos con ≤ 2 dosis de rescate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Efectividad</b> Grupo de Palermo-Mercandate: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efecto significativo: un cambio del 33%</li> <li>• RO eficaz (global= dolor + ES) = EXITO <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cuando la intensidad disminuyo en un 33%: incluyendo: el dolor, y/o DS, o del principal síntoma por el que se rotó,</li> <li>✓ Dentro de los 7 días de la RO.</li> </ul> </li> <li>• RO ineficaz (global= dolor + ES) = FRACASO. Fue seguida de otras medidas terapéuticas. Una nueva RO o tto con técnicas invasivas como espinal</li> </ul> </li> </ul>
<b>G-Barbotero 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Varios.</li> <li>• MC: NC. NC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica</b> a los 7 d.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO eficaz en dolor:</b> en base a la disminución en la intensidad del dolor : disminución del dolor ≥ 2 puntos, en la semana siguiente a la RO.</li> </ul>
<b>Moryl 2002</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Varios.</li> <li>• MC: NC. NC</li> </ul>	NC	NC
<b>RO A MORFINA</b>			
<b>Lawlor 1997</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Mo.</li> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Dosis estabilizada Grupo de Edmonton: ver Lawlor 1998</li> </ul>	NC
		<p style="text-align: center;">RESULTADO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se estabilizo en una media de 3 d, con un rango de 2-11.</li> </ul>	
<b>RO A OXICODONA</b>			
<b>Maddocks 1996</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Ox.</li> <li>• MC: NC. NC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> RO estabilizada: 24 horas sin cambio de dosis ni dosis de rescate.</li> </ul>	NC
<b>Gagnon 1999</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Ox.</li> <li>• MC: NC. NC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Estabilización de RO<sub>Edmonton</sub>.</li> <li>• Dosis: la del primer día cuando: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ en 2 días consecutivos permaneció sin cambios.</li> <li>✓ en esos 2 días no se administran más de 2 dosis de rescate</li> </ul> </li> <li>• Días: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ con un mínimo después del inicio de la RO de: 4 días en RO de Mo a Me 4 d y de 2 días Me a Mo (*).</li> <li>✓ Un mínimo de 48 h antes de la muerte o alta.</li> </ul> </li> </ul>	NC
<b>Riley 2006</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Mo a Ox.</li> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	NC	NC
<b>Narabayashi 2008</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Mo a Ox.</li> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Día de estabilización: En los 10 días de seguimiento, 48 horas: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Dolor ausente o leve</li> <li>✓ ES tolerables.</li> <li>✓ Sin cambio de dosis de oxidona.</li> <li>✓ ≤ 2 rescates por día</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Eficacia:</b> dolor controlado sin ES</li> </ul>
<b>RO A HIDROMORFONA</b>			
<b>Lee 2001.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Hi.</li> <li>• MC: NC.NC</li> </ul>	NC	NC
<b>Clemens 2007</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Hi.</li> </ul>	NC	NC

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MC: NC.NC</li> </ul>		
<b>Oldenmenger2012</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Hi.</li> <li>• MC: NC.NC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Dosis estabilizada en el control del dolor: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ RO SI por dolor, el primero de 2 días consecutivos en los cuales el dolor es ≤ 4.</li> <li>✓ RO NO por dolor, paciente y médico estaban satisfechos con la ausencia de ES intolerables.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO efectiva:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor adecuadamente controlado y ES tolerables (ausentes o leves).</li> <li>• No siendo preciso interrumpir la Hi y pasar a técnicas invasivas</li> </ul> </li> </ul>
		RESULTADO Estabilización en media de 5 días.	
<b>Wirz 2006</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Hi.</li> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO Eficacia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Éxito: SI Mejoría del dolor o ES ≥ 2 puntos EAVerbal.</li> <li>• Fracaso: NO mejoría en dolor o ES en al menos 2 puntos o empeoramiento en &gt; 2 puntos.</li> <li>• Sin cambios.</li> </ul> </li> </ul>
<b>RO A FENTANILO Y FENTANILO TRASNDÉRMICO</b>			
<b>Watanabe1998</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Fe.</li> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Dosis estabilizada<sup>Grupo de Edmonton</sup>: Sin ser modificada y ≤2 rescates/día durante 48 horas</li> </ul>	NC
		RESULTADO Estabilización 2.8 ± 2d (rango 2-6)	
<b>Paix 1995 (F)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Mo a Fe.</li> <li>• MC: NC. NC</li> </ul>	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Eficacia en dolor:</b> “ de forma general “en base al grado de dolor, necesidad de rescates y fármacos analgésicos no opiáceos.</li> <li>▪ <b>Resolución de ES:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resolución Parcial= mejoría.</li> <li>• Resolución Completa</li> </ul> </li> </ul>
<b>Hayashi<sup>9</sup> 2014</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Mo y Ox a FTD.</li> <li>• MC: NC. NC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica</b> el día 3.</li> <li>Nota: inferior al tiempo de estabilización plasmática del FTD de liberación en 3 días.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Eficacia en dolor.</b> Dolor controlado: <ul style="list-style-type: none"> <li>• En base a la presencia o no de dolor moderado o severo (Quejas de dolor ≥3v/d, rescates ≥3v/d, Escala de 0 a 10 ≥ 3, descrito como moderado o severo).</li> <li>• En dos de los 3 d pre o post RO.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Jia 2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Ox a FTD.</li> <li>• MC: NC. NC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> RO estabilizada: FTD sin cambio durante 7 días.</li> </ul>	NC
<b>Donner 1996</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a FTD.</li> <li>• MC: directo DF.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica</b> el día 15.</li> </ul>	NC
<b>McNamara 2002</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a FTD.</li> <li>• MC: directo DF.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica</b> el día d 14.</li> </ul>	NC
<b>Mystakidou 2003</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a FTD</li> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	NC	NC
<b>Morita 2005</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a FTD.</li> <li>• MC: NC. NC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica</b> el día 3 y 7.</li> <li>Nota: inferior al tiempo de estabilización plasmática del FTD de liberación en 3 días.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Éxito.</b> Dolor ≤ 2 y MDAS &lt; 10 (deliro dx sí ≥10 puntos).</li> </ul>
<b>Kawano 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Mo a FTD.</li> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica.</b> Día 10.</li> <li>▪ <b>Clínica.</b> Dosis estabilizada: ≤ 1 rescate al día 3 días consecutivos.</li> </ul>	
<b>RO A METADONA</b>			
<b>RO DESDE VARIOS A METADONA</b>			
<b>Hagen 1999</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a Me.</li> <li>• MC: Cruzado variable &gt; 1 mes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Estabilización de dosis, dosis que no se modifica, ya sea por: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Alcanzar una analgesia estable.</li> <li>✓ No se pudo seguir subiendo por ES o por otra causa.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Efectividad.</b> Se mantuvo con Me al ser eficaz en el control del dolor y sin ES severos.</li> </ul>
		RESULTADO En los pacientes en los que se estabilizó la RO, 32.2 d (rango 7-29)	

Mercadante 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Varios a Me.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Dosis estabilizada<sup>Grupo de Palermo-Mercadante:</sup> el primero de 2 días consecutivos con <math>\leq 2</math> dosis de rescate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Efectividad</b><sup>Grupo de Palermo-Mercadante:</sup> Ver Mercadante 2009</li> </ul>
Rhondali 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Varios a Me.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica.</b> El día 7</li> </ul>	NC
Moryl 2005	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Varios a Me.</li> <li>MC: NC. NC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica.</b> El día 15</li> </ul>	NC
Leppert 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Varios a Me.</li> <li>MC: Cruzado 3 d y directo CR.</li> </ul>	Estabilización de la dosis y del dolor: con RO directa en 1-2 días.	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Eficacia en dolor:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fracaso: EA verbal <math>&gt;5</math></li> <li>• Éxito <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parcial: EA verbal 4-5.</li> <li>• Buen efecto: EA verbal <math>&lt; 4</math></li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<b>RO DESDE MORFINA A METADONA</b>			
DeConno 1996.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> <li>MC: Cruzado 3d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica.</b> Se realizan determinaciones los días: 0, 7, 15, 30, 45, 60 y 90.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor controlado:</b> reducción del dolor <math>\geq 35\%</math> con respecto a la línea basal.</li> </ul>
Lawlor 1998.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> <li>MC: Cruzado 3d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Estabilización de RO<sup>Edmonton.</sup></li> <li>• Dosis: la del primer día cuando: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ en 2 días consecutivos permaneció sin cambios.</li> <li>✓ en esos 2 días no se administran más de 2 dosis de rescate (rescate=10% dosis basal)</li> </ul> </li> <li>• Días: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ con un mínimo después del inicio de la RO de: 4 días en RO de Mo a Me 4 d y de 2 días Me a Mo (*).</li> <li>✓ Un mínimo de 48 h antes de la muerte o alta.</li> </ul> </li> </ul>	NC
		RESULTADO	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ de Mo a Me 5 d (4-13)</li> <li>➤ de Me a Mo 4 d (4-5).</li> </ul>	
Gagnon 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> <li>MC: Cruzado 3d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Estabilización de RO<sup>Edmonton</sup></li> <li>• Días: con un mínimo en RO de: a Me 4d, desde Me 3 d, para otras 2 d.</li> </ul>	NC
Scholes 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> <li>MC: directo AL</li> </ul>	NC	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Eficacia en dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución puntuación del dolor en 2 o más puntos.</li> <li>• Incluye resolución parcial y completa.</li> </ul> </li> </ul>
		RESULTADO	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Estabilización en el periodo de titulación en 3d (2-18).</li> </ul>	
Tse 2003	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> <li>MC: Directo AL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El día 7: Dosis, efecto y seguridad.</li> <li>• El día 14 Efecto y seguridad.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Eficacia en Dolor.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SI controlado: puntuación de 0 o 1 en una escala categórica de 4 puntos.</li> <li>• No controlado: <math>\geq 2</math></li> </ul> </li> <li>▪ <b>Eficacia en ES.</b> Clasificados como: resueltos, mejorados y sin cambios.</li> <li>▪ <b>Fracaso de la RO.</b> = retirada de Me: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor no controlado (<math>\geq 2</math>) el día 14</li> <li>• ES: intolerables con Me.</li> </ul> </li> </ul>
Ripamonti 1998	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> <li>MC: Cruzado 3d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Dosis estabilizada en "conseguir la analgesia"</li> </ul>	NC
		RESULTADO	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se estabilizo el día 3 (1-7 días).</li> <li>• Según la dosis previa de Mo: de 30 – 90 mg 2 (1-3) d; 90-300 mg 3 (1-7)d ; y para <math>&gt; 300</math> mg 5.5 (2-7)d.</li> </ul>	
Mercadante 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica.</b> El día 3</li> </ul>	NC
Mercadante 2001	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> En relación al control de síntomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>RO eficaz.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dolor <math>\leq 4</math></li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	<p>RESULTADOS</p> <p>3.65 d.</p>	<p>➤ y la intensidad de otros síntomas fue reducida a un nivel aceptable.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Eficacia en ES.</b> Mide los resultados de los síntomas en base a la puntuación media en global (SDS) y de cada uno a lo largo de la RO, valorando esta evolución, no el número de pacientes que mejoran.</li> <li>▪ <b>Efectividad</b> Grupo de Palermo-Mercandate: Ver Mercadante 2009</li> </ul>
<b>Mercadante 2003</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Mo a Me</li> <li>• MC: directo CR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica.</b> El día antes,1,2,3</li> </ul>	
<b>Btez-Rosario 2009</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Mo a Me.</li> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b></li> <li>• Dosis estabilizada: la que no se modifica en 3 días consecutivos.</li> <li>• Día de valoración (DR-eficacia-Dolor-ES: ES del 2º opiáceo) forma empírica el día 10.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor controlado.</b> No dolor o dolor leve, con ≤ 1 dosis de rescate, en al menos 3 días consecutivos,</li> <li>▪ <b>Resolución ES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De mioclonias o alucinaciones: cuando no estaban presentes según el paciente y la exploración clínica.</li> <li>• Del delirio: actividad psicomotora normal, recuperación de los test de atención, y un MMSE ≥ 24.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>RO eficaz.</b> Cuando se consigue un adecuado control del dolor y de los efectos secundarios de la morfina con una dosis estable de metadona (sin cambios en 72 h) en el día 10 de la RO.</li> </ul>
<b>Moksnes 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Mo a Me.</li> <li>• MC: Directo CR-SAG Cruzado 3D.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica.</b> El día 3 y 14</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NC</li> </ul>
<b>RO DESDE OXICODONA A METADONA</b>			
<b>Mercadante 2012</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Ox a Me.</li> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Dosis estabilizada Grupo de Palermo-Mercandate: el primero de 2 días consecutivos con ≤ 2 dosis de rescate.</li> </ul> <p>RESULTADO: 3 d (1-6).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Efectividad.</b> Grupo de Palermo-Mercandate:</li> </ul>
<b>RO DESDE HIDROMOFONA A METADONA</b>			
<b>Bruera 1996.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Hi a Me.</li> <li>• MC: Directo CR a Hi Cruzado 3 d a Me.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Estabilización de dosis Edmonton. la del primer día cuando: <ul style="list-style-type: none"> <li>• en 2 días consecutivos permaneció sin cambios.</li> <li>• en esos 2 días no se administran más de 2 dosis de rescate.</li> </ul> </li> </ul> <p>RESULTADO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La RO a Hi (1d), se estabiliza en 24 – 48 horas.</li> <li>• La RO a Me (3d), estabiliza a los 3 a 6 días.</li> </ul>	<p>NC</p>
<b>Ripamonti 1998</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Hi a Me.</li> <li>• MC: NC. NC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> RO estabilizada. Necesidad de incrementar la dosis en menos de un 20% en al menos 48 horas.</li> </ul>	<p>NC</p>
<b>Bruera 1995(144)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde HI a Me.</li> <li>• MC: Cruzado a 2-3-6d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clínica.</b> Estabilización de dosis: el día después de que la titulación-cruce de opiáceos finaliza.</li> </ul>	<p>NC</p>
<b>RO DESDE FENTANILO Y FTD A METADONA</b>			
<b>Santiago-Palma 2001</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Fe a Me.</li> <li>• MC: directo DF.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica.</b> El día 4</li> </ul>	<p>NC</p>
<b>Btez-Rosario 2004</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde FTD a Me.</li> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica.</b> El día 7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dolor controlado.</b> Dolor ausente y uso de ≤ 1 rescate en 24h.</li> <li>▪ <b>Deliro revertido.</b> Actividad psicomotora normal, recuperación de los test de atención, MMSE ≥24</li> <li>▪ <b>RO eficaz.</b> Cuando el día 7 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectiva= dolor controlado (dolor ausente y rescates ≤ 1) o recuperación de la NTX.</li> <li>• Parcialmente efectiva: dolor persiste como leve o moderado.</li> </ul> </li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Inefectiva:</b> sin cambios en el dolor prerrotación o el ES permaneció sin control.</li> </ul>
<a href="#">Mercadante 2005</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde FTD a Me.</li> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clinica.</b> Grupo de Palermo-Mercadante: Ver Mercadante 2009, primero de 2 días consecutivos con <math>\leq 2</math> dosis de rescate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Efectividad</b> Grupo de Palermo-Mercadante: Ver Mercadante 2009</li> </ul>
		<p style="text-align: center;">RESULTADO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervalo temporal: entre 2 y 4 d.</li> <li>• Dependiendo de la dirección: <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; RO FTD A Me → 4.3 d de media.</li> <li>&gt; RO Me A FTD → 2 d de media</li> </ul> </li> </ul>	
<a href="#">Mercadante2007(135)</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde FTD a Me</li> <li>• MC: directo CR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Clinica.</b> Grupo de Palermo-Mercadante: Ver Mercadante 2009</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Efectividad</b> Grupo de Palermo-Mercadante: Ver Mercadante 2009</li> </ul>
		Intervalo temporal: 3.8 d.	
<b>RO A LEVOMETADONA</b>			
<a href="#">Ostgathe 2012</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desde Varios a LevoMetadona.</li> <li>• MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Empírica.</b> El día 7.</li> </ul>	

Tabla VII.3.15. Medida de resultados: día de la evaluación clínica de la RO y resultado en estabilización de la rotación.

	CAMBIO Opiáceos Modalidad de Cambio (MC)	DISEÑO DEL ESTUDIO Evaluación de Resultados y/o RO Estabilizada	RESULTADO Estabilización de la RO
<b>RO A VARIOS OPIÁCEOS</b>			
Walker 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Varios a Varios.</li> <li>MC: NC.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Dosis.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dosis.</b> Cambio <math>\leq</math> 30% en más de 24 h</li> <li>▪ <b>Días.</b> En los 7d de la RO y <math>\geq</math> 2 d antes de la muerte o alta.</li> </ul>	NC
Mercante 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Varios a Varios.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Dolor (n° rescates).</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosis. "Dosis estabilizada"<sup>Grupo de Palermo-Mercantate</sup>: el primero de 2 días consecutivos con <math>\leq</math> 2 dosis de rescate.</li> </ul>	Intervalo temporal: 3.2 d (2.7-3.6). Más corto en RO por vía transdérmica. Posiblemente por que el motivo estaba en relación con dificultades de ingesta. Más largo en las RO por ES +dolor que solo por dolor. No influyó: Dosis inicial.
<b>RO A MORFINA</b>			
Lawlor 1997	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Varios a Mo.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Dolor (n° rescates) y dosis.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización.</b> Criterio de Edmonton.</li> <li>▪ <b>Dosis.</b> Sin ser modificada y rescates por día <math>\leq</math> 2 ; durante 48 horas seguidas.</li> </ul>	Se estabilizo en una media de 3 d, con un rango de 2-11.
<b>RO A OXICODONA</b>			
Maddocks 1996	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Varios a Ox.</li> <li>MC: NC. NC</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Dolor (n° rescates) y dosis.</b></p> <p><b>Estabilización.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 24 horas</li> <li>✓ sin cambio de dosis</li> <li>✓ sin dosis de rescate.</li> </ul>	NC
Gagnon 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Varios a Ox.</li> <li>MC: NC. NC</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Dolor (n° rescates) y dosis.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización.</b> Criterio de RO<sup>Edmonton</sup>.</li> <li>• Dosis: la del primer día, cuando en 2 días consecutivos permaneció sin cambios.</li> <li>• Dolor (n° rescates). En esos 2 días no se administran más de 2 dosis de rescate</li> <li>• Días: <ul style="list-style-type: none"> <li>• con un mínimo después del inicio de la RO de: 4 días en RO de Mo a Me 4 d y de 2 días Me a Mo (*).</li> <li>• Un mínimo de 48 h antes de la muerte o alta.</li> </ul> </li> </ul>	NC
Narabayashi 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Ox.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Global: Dolor (intensidad y n° rescates), ES del 2º opiáceo y dosis.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En los 10 días de seguimiento.</li> <li>• 48 horas :</li> <li>✓ Dolor ausente o leve</li> <li>✓ ES tolerables.</li> <li>✓ Sin cambio de dosis de oxycodona.</li> <li>✓ <math>\leq</math> 2 rescates por día</li> </ul> </li> </ul>	NC
<b>RO A HIDROMORFONA</b>			
Oldenmenger2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Varios a Hi.</li> <li>MC: NC. NC</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Dolor (escala) y ES del primero opiáceo (escala de satisfacción)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RO SI por dolor, el primero de 2 días consecutivos en los cuales el dolor es <math>\leq</math> 4.</li> <li>• RO NO por dolor, paciente y médico estaban satisfechos con la ausencia de ES intolerables.</li> </ul> </li> </ul>	Estabilización en media de 5 días.
<b>RO A FENTANILO Y FENTANILO TRASNDÉRMICO</b>			
Watanabe1998	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Varios a Fe.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Dolor (n° rescates) y dosis.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Estabilización.</b> Criterio de Edmonton.</li> <li>Dosis in ser modificada y rescates por día <math>\leq</math> 2 ; durante 48 horas seguidas.</li> </ul>	Estabilización 2.8 $\pm$ 2d (rango 2-6)
Jia 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Ox a FTD.</li> <li>MC: NC. NC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Dosis.</b> FTD sin cambio durante 7 días.</li> </ul>	

<a href="#">Kawano 2011</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a FTD.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<p><b>Dolor (número de rescates)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dosis</b> estabilizada: <math>\leq 1</math> rescate al día 3 días consecutivos.</li> </ul>	
<b>RO A METADONA</b>			
<b>RO DESDE VARIOS A METADONA</b>			
<a href="#">Hagen 1999</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Varios a Me.</li> <li>MC: Cruzado variable &gt; 1 mes</li> </ul>	<p><b>Dosis.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dosis</b> que no se modifica, ya sea por: <ul style="list-style-type: none"> <li>Alcanzar una analgesia estable.</li> <li>No se pudo seguir subiendo por ES o por otra causa.</li> </ul> </li> </ul>	En los pacientes en los que se estabilizó la RO, 32.2 d (rango 7-29)
<a href="#">Mercadante 2012</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Varios a Me.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<p><b>Dolor (número de rescates)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dosis estabilizada.</b> Criterio del Grupo de Palermo-Mercadante: el primero de 2 días consecutivos con <math>\leq 2</math> dosis de rescate.</li> </ul>	
<b>RO DESDE MORFINA A METADONA</b>			
<a href="#">Lawlor 1998.</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> <li>MC: Cruzado 3d</li> </ul>	<p><b>Dolor (nº rescates) y dosis.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Estabilización.</b> Criterio de Edmonton.</li> <li>Dosis: la del primer día cuando: <ul style="list-style-type: none"> <li>en 2 días consecutivos permaneció sin cambios.</li> <li>Nº rescates. En esos 2 días no se administran más de 2 dosis de rescate (rescate=10% dosis basal)</li> <li>Días: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Con un mínimo después del inicio de la RO de: 4 días en RO de Mo a Me 4 d y de 2 días Me a Mo (*).</li> <li>✓ Un mínimo de 48 h antes de la muerte o alta.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	de Mo a Me 5 d (4-13) de Me a Mo 4 d (4-5).
<a href="#">Scholes 1999</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> <li>MC: directo AL</li> </ul>	NC	Estabilización en el periodo de titulación en 3d (2-18).
<a href="#">Ripamonti 1998</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> <li>MC: Cruzado 3d</li> </ul>	<p><b>Dolor</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dosis</b> estabilizada en "conseguir la analgesia"</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se estabilizó el día 3 (1-7 días).</li> <li>Según la dosis previa de Mo: de 30 - 90 mg 2 (1-3) d; 90-300 mg 3 (1-7)d ; y para &gt; 300 mg 5.5 (2-7)d.</li> </ul>
<a href="#">Mercadante 2001</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<b>Dolor y Efectos Secundarios</b>	3.65 d.
<a href="#">Mercadante 2003</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<p><b>Dolor, ES y niveles plasmáticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Día del cambio T0 y 3d T1,T2,T3.</li> </ul>	NC
<a href="#">Btez-Rosario 2009</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Mo a Me.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dosis.</b> La que no se modifica en 3 días consecutivos.</li> <li>Día de valoración (DR-eficacia-Dolor-ES: ES del 2º opiáceo) forma empírica el día 10.</li> </ul>	
<b>RO DESDE OXICODONA A METADONA</b>			
<a href="#">Mercadante 2012</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Ox a Me.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<p><b>Dolor (número de rescates)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis estabilizada. Criterio del Grupo de Palermo-Mercadante: el primero de 2 días consecutivos con <math>\leq 2</math> dosis de rescate.</li> </ul>	3 d (1-6).
<b>RO DESDE HIDROMORFONA A METADONA</b>			
<a href="#">Ripamonti 1998(119)</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde Hi a Me.</li> <li>MC: NC. NC</li> </ul>	<p><b>Dosis.</b></p> <p>RO estabilizada. Necesidad de incrementar la dosis en menos de un 20% en al menos 48 horas.</p>	
<b>RO DESDE FENTANILO Y FTD A METADONA</b>			
<a href="#">Mercadante 2005</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde FTD a Me.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<p><b>Dolor (número de rescates)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dosis estabilizada. Criterio del Grupo de Palermo-Mercadante: el primero de 2 días consecutivos con <math>\leq 2</math> dosis de rescate.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intervalo temporal: entre 2 y 4 d.</li> <li>Dependiendo de la dirección: RO FTD A Me en 4.3 d de media. RO Me A FTD <math>\approx</math> 2 d de media</li> </ul>
<a href="#">Mercadante2007(135)</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Desde FTD a Me.</li> <li>MC: directo CR.</li> </ul>	<p><b>Dolor (número de rescates)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dosis estabilizada.</b> Criterio del Grupo de Palermo-Mercadante: Ver Mercadante 2009 y 2005</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intervalo temporal: 3.8 D.</li> </ul>

Tabla VII.3.16. Medida de resultados: definición de Eficacia-Efectividad.	
<b>RO A VARIOS OPIÁCEOS</b>	
<b>Kloke 2000</b>	<b>Eficacia ==Dolor+ ES del primer opiáceo.</b> A: Los síntomas o el control del dolor mejoran marcadamente y no se requirieron otras rotaciones. B: Reducción parcial de lo ES o intensidad del dolor, pudiendo cambiar de opiáceo. C: Empeoramiento de los ES y/o del dolor, requiriendo otro cambio de opiáceo.
<b>Reddy 2013</b>	<b>Eficacia ==Dolor + ES del primer opiáceo.</b> A: Eficacia Completa: Criterio 1. Si RO por ES y este se resuelve o mejora en $\geq 2$ puntos (EVA) 2. Si RO por dolor y este mejora en un 30% o $\geq 2$ puntos en puntuación de dolor de la EVA de dolor del ESAS. Con el uso únicamente del nuevo opiáceo B: Eficacia Parcial: Criterio 1 o 2 de resolución completa. No abandona por completo el opiáceo previo.
<b>Walker 2008</b>	<b>Eficacia == Dosis estable: se puede interpretar como dolor controlado sin ES del segundo opiáceo.</b> Modificación $\leq 30\%$ en más de 24 h; en los 7d tras RO y $\geq 2$ d antes de la muerte o alta)
<b>Ashby 1999</b>	• <b>RO eficacia en dolor.</b> Valoración. Utilizando las puntuaciones de dolor y el nº de rescates, sin precisar más. Clasificación: Mejor, Peor, Sin Cambios • <b>RO eficacia en resolución de ES.</b> Respuesta • Completa: resolución completa y sin ser necesario tto sintomático. • Parcial: resolución parcial o fue posible retirar el tto sintomático. • Peor • Sin Cambios.
<b>Mercante 2009</b>	<b>Eficacia ==Dolor+ ES del primer opiáceo.</b> Efectividad <sub>Grupo de Palermo-Mercantate:</sub> • Efecto significativo: un cambio del 33% • RO eficaz (global= dolor + ES) = EXITO Cuando la intensidad disminuye en un 33%: incluyendo: el dolor, y/o DS, o del principal síntoma por el que se rotó, Dentro de los 7 días de la RO. • RO ineficaz (global= dolor + ES) = FRACASO: Fue seguida de otras medidas terapéuticas. Una nueva RO o tto con técnicas invasivas como espinal.
<b>G-Barbotero 2014</b>	<b>RO eficaz en dolor.</b> En base a la disminución en la intensidad del dolor : disminución del dolor $\geq 2$ puntos en la semana siguiente a la RO.
<b>RO A HIDROMORFONA</b>	
<b>Oldenmenger 2012</b>	<b>Eficacia ==Dolor+ SIN ES del segundo opiáceo.</b> • Dolor adecuadamente controlado y ES del segundo opiáceo tolerables (ausentes o leves). • No siendo preciso interrumpir la Hi y pasar a técnicas invasivas
<b>Wirz 2006</b>	<b>Eficacia== Dolor</b> Éxito: SI Mejoría del dolor o ES $\geq 2$ puntos EAVerbal. Fracaso: NO mejoría en dolor o ES en al menos 2 puntos o empeoramiento en $> 2$ puntos. Sin cambios.
<b>RO A FENTANILO Y FENTANILO TRASNDÉRMICO</b>	
<b>Paix 1995 (F)</b>	• <b>Eficacia en dolor:</b> "de forma general "en base al grado de dolor, necesidad de rescates y fármacos analgésicos no opiáceos. • <b>Resolución de ES:</b> Resolución Parcial= mejoría. Resolución Completa
<b>Hayashi<sup>9</sup> 2014</b>	<b>Eficacia == Dolor</b> • Dolor controlado: En base a la presencia o no de dolor moderado o severo (Quejas de dolor $\geq 3$ v/d, rescates $\geq 3$ v/d, Escala de 0 a 10 $\geq 3$ , descrito como moderado o severo). En dos de los 3 d pre o post RO.
<b>Morita 2005</b>	Éxito: dolor $\leq 2$ y MDAS $< 10$ (deliro dx sí $\geq 10$ puntos).
<b>RO A METADONA</b>	
<b>RO DESDE VARIOS A METADONA</b>	
<b>Mercadante 2012</b>	<b>Eficacia ==Dolor+ ES del primer opiáceo.</b> Efectividad <sub>Grupo de Palermo-Mercantate:</sub>
<b>Leppert 2008</b>	<b>Eficacia == Dolor</b> • Fracaso: EA verbal $> 5$ • Éxito Parcial: EA verbal 4-5. Buen efecto: EA verbal $< 4$
<b>RO DESDE MORFINA A METADONA</b>	
<b>DeConno 1996.</b>	<b>Eficacia == Dolor</b> Dolor controlado: reducción del dolor $\geq 35\%$ con respecto a la línea basal.

<b>Scholes 1999</b>	<b>Eficacia == Dolor</b> RO eficaz en control del dolor. <ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución puntuación del dolor en 2 o más puntos.</li> <li>Incluye resolución parcial y completa.</li> </ul>
<b>Tse 2003</b>	<b>Eficacia ==Dolor+ ES del primer opiáceo.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Eficacia en Dolor</b></li> </ul> SI controlado: puntuación de 0 o 1 en una escala categórica de 4 puntos. No controlado: $\geq 2$ <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Eficacia en ES del primer opiáceo:</b> clasificados como: resueltos, mejorados y sin cambios.</li> <li><b>Fracaso=</b> retirada de Me:</li> </ul> Dolor no controlado ( $\geq 2$ ) el día 14 ES: intolerables con Me.
<b>Mercadante 2001</b>	<b>Eficacia ==Dolor+ ES del primer opiáceo.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>RO eficaz.</b> Dolor <math>\leq 4</math> y la intensidad de otros síntomas fue reducida a un nivel aceptable.</li> <li><b>Eficacia en dolor:</b> <math>\leq 4</math></li> <li><b>Eficacia en ES.</b> Mide los resultados de los síntomas en base a la puntuación media en global (SDS) y de cada uno a lo largo de la RO, valorando esta evolución, no el número de pacientes que mejoran.</li> </ul>
<b>Btez-Rosario 2009</b>	<b>Eficacia ==Dolor+ ES del primer opiáceo + SIN ES del segundo opiáceo=Dosis estable.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>RO eficaz cuando se consigue un adecuado control del dolor y de los efectos secundarios de la morfina con una dosis estable de metadona ( lo que significa también sin efectos secundarios del segundo opiáceo (sin cambios en 72 h) en el día 10 de la RO.</li> <li>Dolor controlado: no dolor o dolor leve, con <math>\leq 1</math> dosis de rescate, en al menos 3 días consecutivos,.</li> <li>Resolución ES  De mioclonias o alucinaciones: cuando no estaban presentes según el paciente y la exploración clínica.  Delirio: actividad psicomotora normal, recuperación de los test de atención, y un MMSE <math>\geq 24</math>.</li> </ul>
<b>RO DESDE OXICODONA A METADONA</b>	
<b>Mercadante 2012</b>	<b>Eficacia ==Dolor+ ES del primer opiáceo.</b> EfectividadGrupo de Palermo-Mercadante:
<b>RO DESDE FENTANILO Y FTD A METADONA</b>	
<b>Btez-Rosario 2004</b>	<b>Eficacia ==Dolor+ ES del primer opiáceo.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor controlado: dolor ausente y uso de <math>\leq 1</math> rescate en 24h.</li> <li>Deliro revertido: actividad psicomotora normal, recuperación de los test de atención, MMSE <math>\geq 24</math></li> <li>RO eficaz. Cuando el día 7  Efectiva= dolor controlado (dolor ausente y rescates <math>\leq 1</math>) o recuperación de la NTX.  Parcialmente efectiva: dolor persiste como leve o moderado.  Inefectiva: sin cambios en el dolor prerrotación o el ES permaneció sin control.</li> </ul>
<b>Mercadante 2005</b>	<b>Eficacia ==Dolor+ ES del primer opiáceo.</b> EfectividadGrupo de Palermo-Mercadante:
<b>Mercadante2007(135)</b>	<b>Eficacia ==Dolor+ ES del primer opiáceo.</b> EfectividadGrupo de Palermo-Mercadante:

Tabla VII.3.17. Definiciones de dolor que no responde a un opiáceo.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Dolor que no responde a opiáceos sin otros matices (110).</b></li> <li>• <b>En base a la intensidad.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Hayasi et al (131). Dolor moderado o severo, entendiendo como tal: quejas de dolor <math>\geq 3v/d</math>; con una intensidad <math>\geq 3</math> en escala de 0 a 10 o en escala categórica como moderado o severo; rescates <math>\geq 3v/d</math>; presente en 2 de los 3 días previos.</li> <li>✓ Oldenmerger et al (132), Wirz et al (133) y Mercadante et al (134). Lo definen como dolor moderado-severo, entendiendo como tal: un nivel <math>&gt; 4</math> en una escala analógica de 0 a 10.</li> <li>✓ Moryl et al(135), Leppert et al (136)y Santiago-Palma (137) et al. Como dolor severo entendido como: <math>&gt; 5</math> escala 0-10.</li> </ul> </li> <li>• <b>La tasa de incremento.</b> Mercadante et al (138), (139), (140). Lo define como: incrementos del 100 %, es decir doblar la dosis, en una semana.</li> <li>• <b>La intensidad y la tasa de incremento.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Scholes et al (141). Dolor severo tras 2 incrementos de dosis.</li> <li>✓ Benítez et al (142). En un trabajo de rotación de morfina a metadona, como: presencia de un dolor severo tras incrementos del 300 % en 15 días.</li> </ul> </li> <li>• <b>Intensidad y dosis de opiáceo.</b> Benítez et al (143), en un trabajo de rotación de fentanilo a metadona, como: dolor severo tras alcanzar una dosis del fentanilo <math>\geq a 300 \mu g/h</math>.</li> <li>• <b>Intensidad, tasa de incremento y la dosis del opiáceo.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Bruera et al (144). Dolor no controlado: con intensidad de moderado o severo la mayoría del día y/o <math>&gt; 2</math> dosis extra diarias; dosis total equivalente en Mo parenteral <math>&gt; 500 \text{ mg día}</math>; necesidad de frecuentes incrementos de dosis, al menos cada 3 días.</li> <li>✓ Benítez et al(143). En el trabajo mencionado de paso de fentanilo a metadona, como: presencia de un dolor severo, tras tres o más escaladas de dosis en 10 días, alcanzando una dosis <math>\geq a 125 \mu g/h</math>.</li> </ul> </li> </ul>
--

Tabla VII.3.18. Descompensación del dolor durante la rotación.

RO A VARIOS OPIÁCEOS	
Ashby 1999	Interrumpio la RO por dolor en 1 paciente.
Moryl 2002	Aparece dolor en 4 pacientes sin dolor.
RO A HIDROMORFONA	
Oldenmenger 2012	Aparece dolor en 9 pacientes de 86.

Tabla VII.3.19. Efectos Secundarios tras la RO con el nuevo opiáceo	
RO A VARIOS OPIÁCEOS	
Ashby 1999	NO = 0/55
G-Barbotero 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frecuencia:</b> N° efectos 107/75. 40 pacientes no presentaron ES.</li> <li>▪ <b>Clasificación</b></li> <li>• Digestivos: estreñimiento fue el más frecuente con 29% de los eventos, seguido de nauseas y vómitos 27%.</li> <li>• NTX: somnolencia en 13%</li> <li>▪ <b>Intensidad:</b> clasificados con CTCAE 96 = 89.7% fueron grados 1 y 2.</li> </ul>
Moryl 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Interrupción del tratamiento por ES:</b> n= 12/13. Entre ellos: la sedación en 3, disforia en 4, delirio en 4 y mioclonias en 1. Asociando dolor y ES en 6 casos.</li> </ul>
RO A OXICODONA	
Gagnon 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ES Frecuencia 2/19.</li> <li>▪ ES clasificación. Sistemicos: NC. Locales. Toxicidad local en 2 casos.</li> </ul>
Narabayashi 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frecuencia.</b> En los 26 pacientes estudiados se señalaron 139 efectos adversos, de los cuales 76 podían estar en relación con el tto.</li> <li>▪ <b>ES- clasificación:</b></li> <li>• Comunes (&gt; 10% de los pacientes) presentes con el opáceo previo. Incluían: estreñimiento 24(92.3%) , somnolencia 17 (65.4%) nauseas en 13 (50%), vómitos en 8 (30.8%) y prurito en 4 (15.4%).</li> <li>• Comunes (&gt;10%) de nueva aparición con Oxidodona. Incluían: Vómitos en 5, somnolencia en 4 y estreñimiento en 4.</li> <li>▪ <b>ES- Intensidad.</b></li> <li>• <b>Escala Categórica.</b> La mayoría leves o moderados y severos en 6 (6/26, 23.1%): estreñimiento 5, somnolencia 3 y nauseas 1.</li> <li>• <b>ES que precisaron retirar el tratamiento.</b> Pero solo en 2 fue necesario retirar el tto, uno por nauseas y otro por somnolencia.</li> <li>• <b>ES graves que comprometen la vida como Dep Resp.:</b> NO. No hubo muertes.</li> </ul>
RO A HIDROMORFONA	
Oldenmenger2 012	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES digestivos</b></li> <li>• Frec: N°: 7 /86:</li> <li>• Clasificación: Nauseas 3. Estreñimiento 4.</li> <li>• Intensidad: tolerables, estando satisfechos médico y paciente.</li> </ul>
Wirz 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES Grave- retirada de tto y compromete la vida.</b> NO</li> </ul>
RO A FENTANILO Y FENTANILO TRASNDÉRMICO	
Paix 1995 (F)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Interrupción del tratamiento por ES:</b> n= 1. Un paciente anciano precisó disminuir la dosis del fármaco por somnolencia y la infusión fue interrumpida el día 19.</li> </ul>
Hayashi 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES- Clasificación:</b> disfunción hepática en 1 paciente, síntomas cutáneos en 1 y depresión respiratoria en 1.</li> <li>▪ <b>ES grave compromete la vida:</b> Dep Resp 1.</li> </ul>
Donner 1996	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ES frecuencia: 3/38</li> <li>▪ ES clasificación: un sd de abstinencia 3 pacientes, remitiendo en menos de 3 días.</li> <li>▪ ES produjeron abandono. NO</li> <li>▪ ES graves que comprometen la vida como Dep Resp. NO</li> </ul>
McNamara 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES Frecuencia.</b> Los 19 pacientes reportaron un total de 36 ES</li> <li>▪ <b>ES Intensidad:</b> 10 efectos leves, 24 moderados y 2 severos (depresión respiratoria e infección).</li> <li>▪ <b>ES produjeron el abandono del tto:</b> 3 pacientes</li> <li>▪ <b>ES graves-Depresión respiratoria:</b> En 1 paciente que fue retirado del estudio. FR &lt; 8/min a las 36 horas de instaurado el parche.</li> </ul>
Mystakidou 2003	<p>ESTUDIO POST TRATAMIENTO – TOLERANCIA A FTD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES frecuencia.</b> Fue el mismo en los 2 grupos cuanto a número.</li> <li>▪ <b>ES Clasificación:</b></li> <li>• En el grupo en que se inicia el tratamiento lo más frecuente los vómitos y somnolencia.</li> <li>• En el grupo de RO los efectos más frecuentes fueron náuseas y vómitos y estreñimiento.</li> <li>▪ <b>Es que precisaron retirada del tratamiento.</b> NO, en ninguno de los dos grupos</li> </ul>
RO A METADONA	
RO DESDE VARIOS A METADONA	
Hagen 1999	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frecuencia.</b> En 20/29; 69%.</li> <li>▪ <b>ES clasificación.</b></li> <li>• Somnolencia 12/20; 60%. Fue leve, transitoria y respondió a metilfinidato.</li> <li>• Nauseas en 6, de los cuales 4 requirieron suspender la RO.</li> <li>• Sudoración. 1 paciente.</li> <li>• Cefalea. 1paciente</li> <li>• Delirio. 1 paciente.</li> <li>▪ <b>ES- Intensidad:</b></li> <li>• <b>Escala categórica.</b> Leve. 6. Moderados 9. Severos 5.</li> <li>• <b>Grave- suspendió la RO:</b> en 5/29 = 17%.</li> <li>• <b>Grave- Compromete la vida:</b> Intoxicación severa con disminución vigilia que precisó ingreso y naloxona en 1 paciente. En este se continuo la RO a Me posteriormente con éxito</li> </ul>

<b>Mercadante 2012</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES Grave- compromete la vida:</b> Depresión respiratoria con naloxona. 1 caso. Se trató saltando una dosis y acabó el tto con Me.</li> </ul>
<b>Rhondali 2013</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES clasificación.</b> Somnolencia: 9 en los primero 4 días.</li> <li>▪ <b>Retirada de tratamiento.</b> Transitoria en 1 paciente por depresión respiratoria.</li> <li>▪ <b>ES Grave- compromete la vida .</b> Depresión respiratoria, 1 caso el día 2 con en el que se el tratamiento con Me, posteriormente se reanuda a una dosis de 1/3 de la inicial y acabó el tto con Me.</li> </ul>
<b>Moryl 2005</b>	NC
<b>Leppert 2008</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frecuencia.</b> 17/21 = 81%</li> <li>▪ <b>ES clasificación.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia en 6: leve 1; moderada 4 y mejoró tras reducir la dosis de Me; severa 1.</li> <li>• Estreñimiento 6: moderado 5, severo 1</li> <li>• Nauseas y vómitos 2: moderados los 2</li> <li>• Sudoración 2: leve los 2</li> <li>• Confusión en 1.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Retirada de tratamiento.</b> En 1 paciente por depresión respiratoria.</li> <li>▪ <b>ES Grave- compromete la vida .</b> Depresión respiratoria en 1 paciente precisó retirar la Me por ES, por depresión respiratoria al 3º día de tto, requirió naloxona.</li> </ul>
<b>RO DESDE MORFINA A METADONA</b>	
<b>Ripamonti 1998</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ES Grave- retirada de tto y compromete la vida. NO</li> </ul>
<b>Mercadante 1999</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ES Grave- retirada de tto y compromete la vida. NO</li> </ul>
<b>Moksnes 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Retirada del tratamiento: 7</b></li> <li>▪ <b>ES-Grave o Severo que compromete la vida:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Somnolencia-depresión respiratoria-naloxona 1</li> <li>• Muerte por IAM 1 y por TEP 1</li> <li>• Alargamiento intervalo QTc 1</li> </ul> </li> </ul>
<b>RO DESDE HIDROMOFONA A METADONA</b>	
<b>Bruera 1996.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Interrupción de la rotación.</b> Transitoria: 8</li> <li>▪ <b>ES-Grave que compromete la vida.</b> Se detectó sedación severa o depresión respiratoria en 8 pacientes 65 (12%) de los rotados a metadona y no en las otras rotaciones. Siendo preciso usar naloxona en 3 pacientes, pero no fue necesario en ningún caso interrumpir la rotación y fue posible continuarla con dosis menores.</li> </ul>
<b>Bruera 1995</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Frec de ES:</b> leves en todos 37/37. Relevantes baja con respecto a otros estudios, posiblemente por la baja DR utilizada</li> <li>▪ <b>ES Clasificación.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedación leve en todos (37), mejorando al disminuir la dosis de opiáceo.</li> <li>• Estreñimiento en todos (37), recibiendo tto sintomático.</li> <li>• Nauseas en 5</li> <li>• Proctitis en 2.</li> <li>• Depresión respiratoria: No presente.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES- interrupción del tratamiento definitivo. 1 abandonó el tratamiento por proctitis.</b></li> </ul>
<b>RO DESDE FENTANILO Y FTD A METADONA</b>	
<b>Stiago-Palma 2001</b>	NO significativa 0/18
<b>Btez-Rosario 2004</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ES Frecuencia.</b> 4/17=23%.</li> <li>▪ <b>ES Clasificación:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintoma =Somnolencia. Leve en 4 pacientes resuelta al disminuir la dosis.</li> <li>• Signo= Sedación: Nivel 1(somnolencia) en 2 pacientes y nivel 2 en 2, en estos se relaciono con Insuficiencia Renal.</li> </ul> </li> <li>▪ <b>ES graves.NO</b></li> </ul>



Tabla VII.3.19. Factores relacionados con la DR.	
<b>RO A VARIOS OPIÁCEOS</b>	
<b>Walker 2008</b>	Desde Me oral o Intravenosa a varios opiáceos expresados como Morfina oral. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis del opiáceo previo ==NO</li> <li>• Vía de administración del opiáceo previo==NO. La DR dependen y es distinta de sí se parte de metadona oral o intravenosa de forma "casi significativa o borderline". Lo cual parece lógico pues la equivalencia entre metadona oral y parenteral no es la misma y ellos lo relacionan con el primer paso opiáceo.</li> </ul>
<b>RO A MORFINA</b>	
<b>Lawlor 1997</b>	RO Hi a Mo y de Mo a HI <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dirección==SI</li> <li>• Dosis previa de opiáceo==NO</li> </ul>
<b>RO A OXICODONA</b>	
<b>Gagnon 1999</b>	RO Mo a Ox. *No analiza los factores, expone de forma descriptiva que la relación entre la DR y la vía de administración del opiáceo previo==NO. Siendo la misma VO que vía SC.
<b>RO A FTD</b>	
<b>Jia 2015</b>	RO desde Oxidodona a FTD. Estudia distintos factores con análisis uni y multivariante. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==SI</li> <li>• Motivo==Si. DR &lt; en dolor.</li> <li>• m-GPS ==SI &gt; DR cuanto mayor es la desnutrición con alb &lt; 2.5gr/ dl y el estado de inflamación en base a la PCR.</li> <li>• Otros (edad, sexo, IMC o MTX)==NO</li> </ul>
<b>Kawano 2011</b>	La DR entre Mo IV y FTD: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==SI</li> </ul>
<b>RO A METADONA</b>	
<b>RO DESDE VARIOS A METADONA</b>	
<b>Hagen 1999</b>	RO desde varios opiáceos a Metadona. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==SI.</li> </ul>
<b>Mercadante 2012</b>	RO desde varios opiáceos a Me <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relación entre DR inicial y final. Sin diferencias significativas.</li> <li>• Dosis de opiáceo inicial==NO. Hay una tendencias no significativa cuando las dosis de opiáceos inicial son muy altas, especialmente desde la Mo con incremento en la DR final del 12%.</li> <li>• Relación entre DR y motivo de la rotación. No evaluable, todas RO son por la misma causa Dolor+ES</li> <li>• Relación DR y tipo de dolor: NO encontrada.</li> </ul>
<b>RO DESDE MORFINA A METADONA</b>	
<b>Lawlor 1998</b>	RO desde morfina a metadona y viceversa. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==SI</li> <li>• Dirección==NO significativa.</li> </ul>
<b>Ripamonti 1998</b>	RO desde morfina a metadona <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==SI.</li> </ul>
<b>Mercadante 1999</b>	RO de Mo a Me. <ul style="list-style-type: none"> <li>• La dosis de Me depende de la dosis previa de Mo de forma significativa.</li> <li>• No analiza la relación entre DR y dosis previa.</li> </ul>
<b>Mercadante 2001</b>	RO de Mo a Me. <p>*Descriptivo, la dosis final se incrementó en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Los pacientes rotados con dosis bajas y dosis medias no siendo valorables los de altas dosis por n=3.</li> <li>✓ En pacientes rotados por dolor y dolor +ES; con incremento del 33% y del 20% respectivamente.</li> </ul>
<b>Btez-Rosario 2009</b>	RO desde morfina a metadona. Estudia distintos factores con análisis uni y multivariante. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==SI</li> <li>• Motivo==SI, &lt; en dolor.</li> <li>• Otras: ==NO, incluyendo: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Variables continuas: edad en años. Parámetros HG y BQ. Tiempo de tto. La dosis previa de MO expresada.</li> <li>✓ Variables categóricas: Género, MTX hepáticas u Oseas, tto adyuvante. Corticoides. Inductores del metabolismo de la Me</li> </ul> </li> </ul>
<b>Moksnes 2011</b>	RO desde morfina y oxidodona a metadona. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==SI</li> </ul>
<b>RO DESDE OXICODONA A METADONA</b>	
<b>Mercadante 2012</b>	RO desde oxidodona a metadona. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==NO (correlación SI significativa entre la dosis inicial y final pero NO significativa entre DR y dosis inicial).</li> </ul>
<b>RO DESDE HIDROMOFONA A METADONA</b>	
<b>Bruera 1996.</b>	RO desde Hidromorfona a Me. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==SI.</li> </ul>
<b>Ripamonti 1998</b>	En RO desde Hidromorfona a Me. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==SI</li> </ul>
<b>RO DESDE FENTANILO Y FTD A METADONA</b>	

<b>Santiago-Palma 2001</b>	RO Fe a Me: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==NO (correlación SI significativa entre la dosis inicial y final pero NO significativa entre DR y dosis inicial)</li> </ul>
<b>Btez-Rosario 2004</b>	RO FTD a Me: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==NO (correlación SI significativa entre la dosis inicial y final pero NO significativa entre DR y dosis inicial)</li> <li>• Otras: edad, sexo, etc==NO</li> </ul>
<b>Mercadante 2005</b>	RO Fe a Me: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==NO</li> <li>• Dirección====NO</li> </ul>
RO A LEVOMETADONA	
<b>Ostgathe 2012</b>	RO de varios a LevoMe. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis==SI</li> </ul>
Estadística analítica, aunque en algunos casos solo descriptiva*.	

<p>Tabla VII.3.20. Factores de tratamiento opiáceo previo que se han relacionado con la Dose Ratio.</p> <p><b>Dosis del opiáceo previo.</b>  Hay una relación significativa, e inversamente proporcional, entre la dosis del opiáceo previo y la DR(109)(106)(115)(116)(117) (118) (119)(120) (121).  ✓ A mayor dosis del opiáceo previo se precisa menos dosis del segundo, la DR entre ambos es mayor.  ✓ A menor dosis previa se precisa mayor dosis del segundo, la DR es menor.</p>
<p><b>Motivo de la rotación.</b>  Hay una relación significativa entre el motivo de la rotación y la DR. De forma que los pacientes rotados por dolor precisan una DR menor, es decir, mayores dosis del segundo opiáceo (106) (109)</p>
<p><b>La dirección de la rotación.</b>  La evidencia es insuficiente para afirmar o rechazar la relación (122).</p>



## VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Pain Relief and Palliative Care. En: National cancer control programmes: policies and managerial guidelines, 2nd ed. Geneva, World Health Organization. 2002: 83 – 92. [Internet]. [cited 2013 Aug 30]. Available from: <http://www.who.int/cancer/media/en/408.pdf>
2. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: report of a WHO Expert Committee. Geneva: WHO; 1990.
3. Hearn J, Higginson I. Cancer pain epidemiology: a systematic review. In: Bruera E, Portenoy R, eds Cancer Pain, Assessment and Management. Cambridge, UK ; New York, N.Y: Cambridge University Press; 2003. p. 19–37.
4. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain Suppl. 1986;3:S1–226.
5. Benítez Del Rosario MA, Pérez Suárez MC, Fernández Días R, Cabrejas Sánchez A. [Diagnosis and treatment of chronic cancer pain (I)]. Atención Primaria Soc Esp Med Fam Comunitaria. 2002 Apr 15;29(6):374–7.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Adult Cancer Pain - pain.pdf [Internet]. [cited 2013 Aug 30]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/pain.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pain.pdf)
7. Foley KM. Acute and chronic cancer pain syndromes. In: Doyle D, Hanks G, Cherney N, Calman K, eds Oxford Textbook of Palliative Medicine,. 3rd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2004. p. 298–316.
8. Sweeney C, Bruera E. Opioid side effects and management. Cancer pain, Assessment and Management. In: Bruera E, Portenoy R, eds Cancer Pain, Assessment and Management. Cambridge, UK ; New York, N.Y: Cambridge University Press; 2003. p. 150.170.
9. Organización Mundial de la Salud, Comité de Expertos sobre el Alivio del Dolor y Tratamiento de Apoyo Activo en el Cáncer. Cancer pain relief. Ginebra: O.M.S.; 1986.
10. Anderson K, Cleeland K. The assessment of cancer pain. In: Bruera E, Portenoy R, eds Cancer Pain, Assessment and Management. Cambridge, UK ; New York, N.Y: Cambridge University Press; 2003. p. 51–66.
11. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. Pain. 1995 May;61(2):277–84.
12. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. J Pain Symptom Manage. 2002 Mar;23(3):239–55.
13. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. J Palliat Care. 1991;7(2):6–9.
14. Carvajal A, Hribernik N, Duarte E, Sanz-Rubiales A, Centeno C. The Spanish version of the Edmonton Symptom Assessment System-revised (ESAS-r): first psychometric analysis involving patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage. 2013 Jan;45(1):129–36.
15. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: Albany, NY: World Health Organization ; WHO Publications Center USA [distributor]; 1986. 74 p.
16. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Geneva; 1996.

17. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA J Am Med Assoc.* 1995 Dec 20;274(23):1870–3.
18. Evaluación de la escalera analgésica de la OMS en su 20º aniversario: una entrevista a Kathleen M Foley. *Cáncer Pain Release.* 2006;19 (1):1–4.
19. Azevedo São Leão Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Teixeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2006 Nov;14(11):1086–93.
20. Schmacher MA, Basbaum AI. Analgésicos opioides y antagonistas. In: En: Katzung BG, ed *Farmacología básica y clínica, 11ª edición.* México D. F. [etc.]: McGraw Hill; 2009. p. 531–50.
21. Flórez J. Fármacos opioides: características farmacológicas. In: En: Flórez J, director *El tratamiento farmacológico del dolor.* Barcelona: Ars Medica; 2007. p. 73–116.
22. Meldrum ML. A capsule history of pain management. *JAMA J Am Med Assoc.* 2003 Nov 12;290(18):2470–5.
23. Smith HS. Variations in opioid responsiveness. *Pain Physician.* 2008 Apr;11(2):237–48.
24. Gourlay GK. Advances in opioid pharmacology. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2005 Mar;13(3):153–9.
25. Droney J, Riley J. Recent advances in the use of opioids for cancer pain. *J Pain Res.* 2009;2:135–55.
26. Kleine-Brueggeney M, Musshoff F, Stuber F, Stamer UM. Pharmacogenetics in palliative care. *Forensic Sci Int.* 2010 Dec 15;203(1-3):63–70.
27. Tzvetkov MV, Dos Santos Pereira JN, Meineke I, Saadatmand AR, Stingl JC, Brockmöller J. Morphine is a substrate of the organic cation transporter OCT1 and polymorphisms in OCT1 gene affect morphine pharmacokinetics after codeine administration. *Biochem Pharmacol.* 2013 Sep 1;86(5):666–78.
28. Ross JR, Riley J, Taegetmeyer AB, Sato H, Gretton S, du Bois RM, et al. Genetic variation and response to morphine in cancer patients: catechol-O-methyltransferase and multidrug resistance-1 gene polymorphisms are associated with central side effects. *Cancer.* 2008 Mar 15;112(6):1390–403.
29. Campa D, Gioia A, Tomei A, Poli P, Barale R. Association of ABCB1/MDR1 and OPRM1 gene polymorphisms with morphine pain relief. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Apr;83(4):559–66.
30. Sindrup SH, Brøsen K, Bjerring P, Arendt-Nielsen L, Larsen U, Angelo HR, et al. Codeine increases pain thresholds to copper vapor laser stimuli in extensive but not poor metabolizers of sparteine. *Clin Pharmacol Ther.* 1990 Dec;48(6):686–93.
31. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet.* 2006 Aug 19;368(9536):704.
32. Madadi P, Ross CJD, Hayden MR, Carleton BC, Gaedigk A, Leeder JS, et al. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Jan;85(1):31–5.
33. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med.* 2004 Dec 30;351(27):2827–31.
34. Ross JR, Rutter D, Welsh K, Joel SP, Goller K, Wells AU, et al. Clinical response to morphine in cancer patients and genetic variation in candidate genes. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(5):324–36.

35. Holthe M, Rakvåg TN, Klepstad P, Idle JR, Kaasa S, Krokan HE, et al. Sequence variations in the UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) gene: identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and analysis of their relevance to morphine glucuronidation in cancer patients. *Pharmacogenomics J.* 2003;3(1):17–26.
36. Holthe M, Klepstad P, Zahlens K, Borchgrevink PC, Hagen L, Dale O, et al. Morphine glucuronide-to-morphine plasma ratios are unaffected by the UGT2B7 H268Y and UGT1A1\*28 polymorphisms in cancer patients on chronic morphine therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002 Aug;58(5):353–6.
37. De Gregori S, De Gregori M, Ranzani GN, Allegri M, Minella C, Regazzi M. Morphine metabolism, transport and brain disposition. *Metab Brain Dis.* 2012 Mar;27(1):1–5.
38. Klepstad P, Dale O, Kaasa S, Zahlens K, Aamo T, Fayers P, et al. Influences on serum concentrations of morphine, M6G and M3G during routine clinical drug monitoring: a prospective survey in 300 adult cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003 Jul;47(6):725–31.
39. Lötsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage.* 2005 May;29(5 Suppl):S10–24.
40. Quigley C, Joel S, Patel N, Baksh A, Slevin M. Plasma concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide and their relationship with analgesia and side effects in patients with cancer-related pain. *Palliat Med.* 2003 Mar;17(2):185–90.
41. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004 Nov;28(5):497–504.
42. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011 Jul;25(5):525–52.
43. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2):e58–68.
44. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc.* 2009 Jul;84(7):613–24.
45. Klepstad P, Rakvåg TT, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink PC, et al. The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004 Nov;48(10):1232–9.
46. Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvåg T, Bhat SV, Skorpen F, Bruera E, et al. Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain.* 2007 Jul;130(1-2):25–30.
47. Garzón-Niño J, Sánchez-Blázquez P. Mecanismos de tolerancia a los opioides en el control del dolor. *Medicina Paliativa.* 2008;15 (6):365–73.
48. Meineke I, Freudenthaler S, Hofmann U, Schaeffeler E, Mikus G, Schwab M, et al. Pharmacokinetic modelling of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in plasma and cerebrospinal fluid of neurosurgical patients after short-term infusion of morphine. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 Dec;54(6):592–603.
49. Collier JK, Barratt DT, Dahlen K, Loennechen MH, Somogyi AA. ABCB1 genetic variability and methadone dosage requirements in opioid-dependent individuals. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Dec;80(6):682–90.

50. Stamer UM, Stüber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesth Analg*. 2008 Sep;107(3):926–9.
51. Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain*. 2003 Sep;105(1-2):231–8.
52. Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage*. 1996 Sep;12(3):182–9.
53. Stamer UM, Zhang L, Book M, Lehmann LE, Stuber F, Musshoff F. CYP2D6 genotype dependent oxycodone metabolism in postoperative patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e60239.
54. Coller JK, Joergensen C, Foster DJR, James H, Gillis D, Christrup L, et al. Lack of influence of CYP2D6 genotype on the clearance of (R)-, (S)- and racemic-methadone. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007 Jul;45(7):410–7.
55. Crettol S, Déglon J-J, Besson J, Croquette-Krokar M, Gothuey I, Hämmig R, et al. Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 Dec;78(6):593–604.
56. Janicki PK, Schuler G, Francis D, Bohr A, Gordin V, Jarzembowski T, et al. A genetic association study of the functional A118G polymorphism of the human mu-opioid receptor gene in patients with acute and chronic pain. *Anesth Analg*. 2006 Oct;103(4):1011–7.
57. Lötsch J, Skarke C, Wieting J, Oertel BG, Schmidt H, Brockmöller J, et al. Modulation of the central nervous effects of levomethadone by genetic polymorphisms potentially affecting its metabolism, distribution, and drug action. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Jan;79(1):72–89.
58. Oneda B, Crettol S, Bochud M, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, et al.  $\beta$ -Arrestin2 influences the response to methadone in opioid-dependent patients. *Pharmacogenomics J*. 2011 Aug;11(4):258–66.
59. Rakvåg TT, Klepstad P, Baar C, Kvam T-M, Dale O, Kaasa S, et al. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain*. 2005 Jul;116(1-2):73–8.
60. Rakvåg TT, Ross JR, Sato H, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Genetic variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and morphine requirements in cancer patients with pain. *Mol Pain*. 2008;4:64.
61. Peiró AM, Margarit C, Giménez P, Horga JF. Pharmacogenetic testing is of limited utility for predicting analgesic response to morphine. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Jan;39(1):e8–11.
62. Stamer UM, Zhang L, Stüber F. Personalized therapy in pain management: where do we stand? *Pharmacogenomics*. 2010 Jun;11(6):843–64.
63. DeSantiago A, Bruera E. Rotación de opioides: cuándo y cómo. *Medicina Paliativa*. 2008;11(3):180–93.
64. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Broadley K. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD002066.
65. Benitez-Rosario MA, Martin AS, Feria M. Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of dyspnea crises in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Nov;30(5):395–7.
66. Iturrisi CE. Pharmacology of analgesia: basic principles. In: En: Bruera E, Portenoy R, eds *Cancer Pain, Assessment and Management*. Cambridge, UK; New York, N.Y: Cambridge University Press; 2003. p. 111–23.

67. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 May 1;19(9):2542–54.
68. Thomas JR, Cooney GA, Slatkin NE. Palliative care and pain: new strategies for managing opioid bowel dysfunction. *J Palliat Med*. 2008 Sep;11 Suppl 1:S1–19; quiz S21–2.
69. Bush SH, Bruera E. The assessment and management of delirium in cancer patients. *The Oncologist*. 2009 Oct;14(10):1039–49.
70. Caraceni A, Grassi L. *Delirium: acute confusional states in palliative medicine*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2011. 275 p.
71. Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, Watanabe S, Suarez-Almazor M. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration, and opioid rotation. *J Pain Symptom Manage*. 1995 May;10(4):287–91.
72. Guidelines for the Use of Naloxone in Palliative Care in Adult Patients - CancerPbNaloxoneInPalliativeCare.pdf [Internet]. [cited 2015 Jul 27]. Available from: <http://www.uhb.nhs.uk/Downloads/pdf/CancerPbNaloxoneInPalliativeCare.pdf>
73. Inturrisi CE. Pharmacology of opioid analgesia: basic principles. In: En: Bruera E, Portenoy R, eds *Cancer Pain, Assessment and Management*. Cambridge, UK ; New York, N.Y: Cambridge University Press; 2003. p. 111–23.
74. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Jan;38(1):59–89.
75. Santeularia ET, Catalá E, Aliaga L, Flórez J. Utilización clínica de los opioides. In: Flórez J, director *El tratamiento farmacológico del dolor*. Barcelona: Ars Medica; 2007. p. 73–116.
76. Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, Lapin J, Layman M, Inturrisi CE, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 1993 Jan;78(1):36–43.
77. World Health Organization. *WHO Model List of Essential Medicines 18th list*. Geneva: WHO; 2013.
78. Collins SL, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Dec;16(6):388–402.
79. Ripamonti C. Pharmacology of opioid analgesia: clinical principles. In: En: Bruera E, Portenoy R, eds *Cancer Pain, Assessment and Management*. Cambridge, UK ; New York, N.Y: Cambridge University Press; 2003. p. 124–49.
80. Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J, Inturrisi CE, Portenoy RK, Foley KM. Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: a survey in cancer patients. *Pain*. 1995 Apr;61(1):47–54.
81. Säwe J. High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokinet*. 1986 Apr;11(2):87–106.
82. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M, World Health Organization. *Morphine in cancer pain management: a practical guide*. Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer. 2002 Jan;10(1):13–35.
83. Nicholson AB. *Metadona para el dolor por cáncer (Revisión Cochrane traducida)*. En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en:

<http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

84. Säwe J. High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokinet*. 1986 Apr;11(2):87-106.
85. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(14):1153-93.
86. Crettol S, Déglon J-J, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, et al. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2006 Dec;80(6):668-81.
87. Research C for DE and. Drug Interactions & Labeling - Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers [Internet]. [cited 2015 Oct 17]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit>
88. McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *Am J Addict Am Acad Psychiatr Alcohol Addict*. 2010 Feb;19(1):4-16.
89. Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2005;19(4):13-24.
90. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):185-92.
91. Daeninck PJ, Bruera E. Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: a report of four cases. *J Pain Symptom Manage*. 1999 Oct;18(4):303-9.
92. Vigano A, Fan D, Bruera E. Individualized use of methadone and opioid rotation in the comprehensive management of cancer pain associated with poor prognostic indicators. *Pain*. 1996 Sep;67(1):115-9.
93. Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer: a critical literature appraisal. *Cancer*. 2002 Mar 15;94(6):1836-53.
94. Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Barresi L. Methadone response in advanced cancer patients with pain followed at home. *J Pain Symptom Manage*. 1999 Sep;18(3):188-92.
95. Gagnon B, Bruera E. Differences in the ratios of morphine to methadone in patients with neuropathic pain versus non-neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 1999 Aug;18(2):120-5.
96. Levran O, O'Hara K, Peles E, Li D, Barral S, Ray B, et al. ABCB1 (MDR1) genetic variants are associated with methadone doses required for effective treatment of heroin dependence. *Hum Mol Genet*. 2008 Jul 15;17(14):2219-27.
97. Barratt DT, Collier JK, Hallinan R, Byrne A, White JM, Foster DJR, et al. ABCB1 haplotype and OPRM1 118A > G genotype interaction in methadone maintenance treatment pharmacogenetics. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2012;5:53-62.
98. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004847.

99. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev.* 2006 Jun;32(4):304–15.
100. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med.* 2011 Jul;25(5):494–503.
101. Riley J, Ross JR, Rutter D, Wells AU, Goller K, du Bois R, et al. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2006 Jan;14(1):56–64.
102. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Apr;37(4):632–41.
103. Mercadante S, Bruera E. The effect of age on opioid switching to methadone: a systematic review. *J Palliat Med.* 2012 Mar;15(3):347–51.
104. Mercadante S, Bruera E. The effect of age on opioid switching to methadone: a systematic review. *J Palliat Med.* 2012 Mar;15(3):347–51.
105. Kloke M, Rapp M, Bosse B, Kloke O. Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients observed at a single center. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2000 Nov;8(6):479–86.
106. Jia S-S, Shang L, Li M-E, Zhao D-M, Xu W-H, Wang Y-Q. Modified glasgow prognostic score predicting high conversion ratio in opioid switching from oral oxycodone to transdermal fentanyl in patients with cancer pain. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(5):7606–12.
107. Reddy A, Yennurajalingam S, Pulivarthi K, Palla SL, Wang X, Kwon JH, et al. Frequency, outcome, and predictors of success within 6 weeks of an opioid rotation among outpatients with cancer receiving strong opioids. *The Oncologist.* 2013;18(2):212–20.
108. Lee MA, Leng ME, Tiernan EJ. Retrospective study of the use of hydromorphone in palliative care patients with normal and abnormal urea and creatinine. *Palliat Med.* 2001 Jan;15(1):26–34.
109. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Aguirre-Jaime A, Pérez-Méndez L, Feria M. Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio predicting factors. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Jun;37(6):1061–8.
110. de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 1995 Jul;10(5):378–84.
111. Gagnon B, Bruera E. Differences in the ratios of morphine to methadone in patients with neuropathic pain versus non-neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 1999 Aug;18(2):120–5.
112. González-Barboteo J, Alentorn XG-B, Manuel FAC, Candel VA, Eito MAP, Sánchez-Magro I, et al. Effectiveness of opioid rotation in the control of cancer pain: the ROTODOL study. *J Opioid Manag.* 2014 Dec;10(6):395–403.
113. Pereira J, Hanson J, Bruera E. The frequency and clinical course of cognitive impairment in patients with terminal cancer. *Cancer.* 1997 Feb 15;79(4):835–42.
114. de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 1995 Jul;10(5):378–84.

115. Kawano C, Hirayama T, Kuroyama M. Dose Conversion in Opioid Rotation from Continuous Intravenous Infusion of Morphine Hydrochloride Injection to Fentanyl Patch in the Management of Cancer Pain. 2011;463-7.
116. Hagen NA, Wasylenko E. Methadone: outpatient titration and monitoring strategies in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 1999 Nov;18(5):369-75.
117. Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Cancer*. 1998 Mar 15;82(6):1167-73.
118. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer*. 1996 Aug 15;78(4):852-7.
119. Ripamonti C, De Conno F, Groff L, Belzile M, Pereira J, Hanson J, et al. Equianalgesic dose/ratio between methadone and other opioid agonists in cancer pain: comparison of two clinical experiences. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 1998 Jan;9(1):79-83.
120. Ostgathe C, Voltz R, Van Aaaken A, Klein C, Sabatowski R, Nauck F, et al. Practicability, safety, and efficacy of a "German model" for opioid conversion to oral levo-methadone. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2012 Sep;20(9):2105-10.
121. Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen O, Klepstad P, Kaasa S. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? a randomised clinical phase II trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2011 Nov;47(16):2463-70.
122. Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E. Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain*. 1997 Aug;72(1-2):79-85.
123. Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, Derby S, Fischberg D, Payne R, et al. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain*. 2002 Apr;96(3):325-8.
124. Walker PW, Palla S, Pei B-L, Kaur G, Zhang K, Hanohano J, et al. Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio? *J Palliat Med*. 2008 Oct;11(8):1103-8.
125. Tse DMW, Sham MMK, Ng DKH, Ma HM. An ad libitum schedule for conversion of morphine to methadone in advanced cancer patients: an open uncontrolled prospective study in a Chinese population. *Palliat Med*. 2003 Mar;17(2):206-11.
126. Mercadante S, Bianchi M, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Fulfaro F, et al. Opioid plasma concentration during switching from morphine to methadone: preliminary data. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2003 May;11(5):326-31.
127. Rhondali W, Tremellat F, Ledoux M, Ciais J-F, Bruera E, Filbet M. Methadone rotation for cancer patients with refractory pain in a palliative care unit: an observational study. *J Palliat Med*. 2013 Nov;16(11):1382-7.
128. Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Siafaka I. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the current literature. *J Opioid Manag*. 2008 Aug;4(4):213-50.
129. Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Cancer*. 1998 Mar 15;82(6):1167-73.
130. Hanks GW, Reid C. Contribution to variability in response to opioids. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2005 Mar;13(3):145-52.

131. Hayashi T, Ikehata S, Matsuzaki H, Yasuda K, Makihara T, Futamura A, et al. Influence of serum albumin levels during opioid rotation from morphine or oxycodone to fentanyl for cancer pain. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(12):1860–5.
132. Oldenmenger WH, Lieveise PJ, Janssen PJJM, Taal W, van der Rijt CCD, Jager A. Efficacy of opioid rotation to continuous parenteral hydromorphone in advanced cancer patients failing on other opioids. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2012 Aug;20(8):1639–47.
133. Wirz S, Wartenberg HC, Elsen C, Wittmann M, Diederichs M, Nadstawek J. Managing cancer pain and symptoms of outpatients by rotation to sustained-release hydromorphone: a prospective clinical trial. *Clin J Pain.* 2006 Dec;22(9):770–5.
134. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001 Jun 1;19(11):2898–904.
135. Moryl N, Kogan M, Comfort C, Obbens E. Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients. *Palliat Support Care.* 2005 Dec;3(4):311–7.
136. Leppert W. The role of methadone in opioid rotation—a Polish experience. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2009 May;17(5):607–12.
137. Santiago-Palma J, Khojainova N, Kornick C, Fischberg DJ, Primavera LH, Payne R, et al. Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain: safe and effective starting doses when substituting methadone for fentanyl. *Cancer.* 2001 Oct 1;92(7):1919–25.
138. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Apr;37(4):632–41.
139. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2012 Jan;20(1):191–4.
140. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A. Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5229–34.
141. Scholes CF, Gonty N, Trotman IF. Methadone titration in opioid-resistant cancer pain. *Eur J Cancer Care (Engl).* 1999 Mar;8(1):26–9.
142. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Aguirre-Jaime A, Pérez-Méndez L, Feria M. Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio predicting factors. *J Pain Symptom Manage.* 2009 Jun;37(6):1061–8.
143. Benítez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martín A, Martínez-Castillo LP, Martín-Ortega JJ. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer.* 2004 Dec 15;101(12):2866–73.
144. Bruera E, Watanabe S, Fainsinger RL, Spachynski K, Suarez-Almazor M, Inturrisi C. Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain. *Pain.* 1995 Aug;62(2):141–6.
145. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, González-Guillermo T, Feria M. A strategy for conversion from subcutaneous to oral ketamine in cancer pain patients: effect of a 1:1 ratio. *J Pain Symptom Manage.* 2011 Jun;41(6):1098–105.

146. Benítez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martín A, Martínez-Castillo LP, Martín-Ortega JJ. A retrospective comparison of the dose ratio between subcutaneous and oral ketamine. *J Pain Symptom Manage*. 2003 May;25(5):400-2.
147. Ashby MA, Martin P, Jackson KA. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. *Med J Aust*. 1999 Jan 18;170(2):68-71.
148. Parsons HA, de la Cruz M, El Osta B, Li Z, Calderon B, Palmer JL, et al. Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. *Cancer*. 2010 Jan 15;116(2):520-8.
149. McLean S, Twomey F. Methods of Rotation From Another Strong Opioid to Methadone for the Management of Cancer Pain: A Systematic Review of the Available Evidence. *J Pain Symptom Manage*. 2015 Aug;50(2):248-59.e1.
150. Morley JS, Watt JW, Wells JC, Miles JB, Finnegan MJ, Leng G. Methadone in pain uncontrolled by morphine. *Lancet Lond Engl*. 1993 Nov 13;342(8881):1243.
151. Morley JS, Makin MK. Comments on Ripamonti et al., *Pain*, 70 (1997) 109-115. *Pain*. 1997 Oct;73(1):114-5.
152. Pereira J, Lawlor P, Vigano A, Dorgan M, Bruera E. Equianalgesic dose ratios for opioids. a critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Aug;22(2):672-87.
153. Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, McPherson ML, Bergmark S. Clinical application of opioid equianalgesic data. *Clin J Pain*. 2003 Oct;19(5):286-97.
154. Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid equianalgesic tables: are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage*. 2009 Sep;38(3):409-17.
155. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Sep;38(3):426-39.
156. Weschules DJ, Bain KT. A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain. *Pain Med Malden Mass*. 2008 Aug;9(5):595-612.
157. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med*. 2011 Jul;25(5):504-15.
158. Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):348-52.
159. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Oct;16(10):3216-21.
160. Müller-Busch HC, Lindena G, Tietze K, Woskanjan S. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. *Eur J Pain Lond Engl*. 2005 Oct;9(5):571-9.
161. De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafridda V, Ripamonti C. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Oct;14(10):2836-42.
162. Reddy A, Yennurajalingam S, de la Cruz M, Palla SL, Wang X, Kwon JH, et al. Factors associated with survival after opioid rotation in cancer patients presenting to an outpatient supportive care center. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Jul;48(1):92-8.
163. Mercadante S. Switching methadone: a 10-year experience of 345 patients in an acute palliative care unit. *Pain Med Malden Mass*. 2012 Mar;13(3):399-404.

164. Morita T, Takigawa C, Onishi H, Tajima T, Tani K, Matsubara T, et al. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: an open-label trial. *J Pain Symptom Manage.* 2005 Jul;30(1):96–103.
165. Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, Watanabe S, Suarez-Almazor M. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: association with cognitive monitoring, hydration, and opioid rotation. *J Pain Symptom Manage.* 1995 May;10(4):287–91.
166. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Kouloulis V, Kouvaris I, Georgaki S, et al. Long-term cancer pain management in morphine pre-treated and opioid naive patients with transdermal fentanyl. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2003 Nov 10;107(3):486–92.
167. McNamara P. Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. *Palliat Med.* 2002 Sep;16(5):425–34.
168. Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, Chida M, Shimoyama N, Miura T, et al. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 Apr;38(4):296–304.
169. Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1999 Oct;17(10):3307–12.
170. Weschules DJ, Bain KT. A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain. *Pain Med Malden Mass.* 2008 Aug;9(5):595–612.
171. Benítez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martín A, Martínez-Castillo LP, Martín-Ortega JJ. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer.* 2004 Dec 15;101(12):2866–73.
172. Clemens KE, Klaschik E. Clinical experience with transdermal and orally administered opioids in palliative care patients--a retrospective study. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Apr;37(4):302–9.
173. Gagnon B, Bruera E. Differences in the ratios of morphine to methadone in patients with neuropathic pain versus non-neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 1999 Aug;18(2):120–5.
174. Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage.* 1996 Sep;12(3):182–9.
175. Gagnon B, Bielech M, Watanabe S, Walker P, Hanson J, Bruera E. The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 1999 Jul;7(4):265–70.
176. Paix A, Coleman A, Lees J, Grigson J, Brooksbank M, Thorne D, et al. Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion substitution for morphine intolerance in cancer pain management. *Pain.* 1995 Nov;63(2):263–9.
177. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
178. Watanabe S, Pereira J, Hanson J, Bruera E. Fentanyl by continuous subcutaneous infusion for the management of cancer pain: a retrospective study. *J Pain Symptom Manage.* 1998 Nov;16(5):323–6.
179. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain.* 1996 Mar;64(3):527–34.

180. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Gambaro V. Opioid plasma concentrations during a switch from transdermal fentanyl to methadone. *J Palliat Med.* 2007 Apr;10(2):338-44.
181. Daeninck PJ, Bruera E. Opioid use in cancer pain. Is a more liberal approach enhancing toxicity? *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999 Oct;43(9):924-38.
182. Delirium, demencia, trastornos amnésicos y otros trastornos cognoscitivos. En: *DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.* Ed. Masson, Barcelona, 1995: 129 - 170. In.
183. Álvarez del Solar M., Fernández Hernández JA., Font Morey MC., Garcia de Blas F., Gómez Salado MJ., González Moneo MJ., et al. DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA. En: Casabella Abril B., Espinás Boquet J. (Eds). *Recomendaciones semFYC Demencias.* Barcelona: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. En: Casabella Abril B., Espinás Boquet J. (Eds). 1999;27 - 56. In.
184. Camus V, Burtin B, Simeone I, Schwed P, Gonthier R, Dubos G. Factor analysis supports the evidence of existing hyperactive and hypoactive subtypes of delirium. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000 Apr;15(4):313-6.
185. Benítez del Rosario MA, Salinas Martín A, Asensio Fraile A. Valoración multidimensional en cuidado paliativos. En Benitez-Rosario MA, Salinas-Martín A. *Cuidados Paliativos y Atención Primaria.* Springer-Verlag Ibérica 200: 207-230. In.
186. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 2002 Mar;23(3):239-55.
187. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain.* 1995 May;61(2):277-84.
188. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care.* 1991;7(2):6-9.
189. Bruera E, MacDonald S. Audit Methods: The Edmonton Symptom Assessment System. En: Higginson I, editor. *Clinical audit in palliative care.* Oxford: Radcliffe Medical Press; 1993. p. 61-77. In.
190. Nikolaichuk C, Watanabe S, Beaumont C. The Edmonton Symptom Assessment System: a 15-year retrospective review of validation studies (1991--2006). *Palliat Med.* 2008 Mar;22(2):111-22.
191. Richardson LA, Jones GW. A review of the reliability and validity of the Edmonton Symptom Assessment System. *Curr Oncol Tor Ont.* 2009 Jan;16(1):55.
192. Carvajal-Valcárcel A, Martínez-García M, Centeno-Cortés C. Versión española del Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): un instrumento de referencia para la valoración sintomática del paciente con cáncer avanzado. *Med Paliativa.* 2013;20 (4):143-9.
193. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J.* 1974 Jun 22;2(5920):656-9.
194. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98.

195. Lobo A, Ezquerra J, Gómez-Burgada F, Sala JM, Seva Díaz A. El minexamen cognoscitivo: un "test" sencillo, práctico para detectar alteraciones intelectuales en paciente médicos. *Actas Luso Españolas de Neurología y Psiquiatría*. 1979 (7):189-201.
196. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, de la Cámara C, Ventura T, et al. [Revalidation and standardization of the cognition mini-exam (first Spanish version of the Mini-Mental Status Examination) in the general geriatric population]. *Med Clínica*. 1999 Jun 5;112(20):767-74.
197. Othmer E., Othmer S.C. Capítulo 5: EXAMINAR. En: Othmer E., Othmer S.C. (Eds). *DSM-IV. La entrevista clínica. Tomo I: Fundamentos*. Barcelona: Mason, 1996; 153-192. In.
198. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990 Dec 15;113(12):941-8.
199. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. En: *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*, CM MacLeod, New York, Columbia University Press, 1949; pp. 191-205. In.
200. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer*. 1980 Apr 15;45(8):2220-4.
201. Mor V, Laliberte L, Morris JN, Wiemann M. The Karnofsky Performance Status Scale. An examination of its reliability and validity in a research setting. *Cancer*. 1984 May 1;53(9):2002-7.
202. Verger E, Conill C, Chicote S, de Azpiazu P. [Value of the Karnofsky index as indicator of life prognosis in terminal oncology patients]. *Med Clínica*. 1993 Jan 16;100(2):74.
203. 2001. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study.
204. Needham PR, Daley AG, Lennard RF. Steroids in advanced cancer: survey of current practice. *BMJ*. 1992 Oct 24;305(6860):999.
205. Twycross R. Corticosteroids in advanced cancer. *BMJ*. 1992 Oct 24;305(6860):969-70.
206. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2001 Jul;9(5):386-9.
207. Benítez-Rosario MA, Salinas Martín A, Gómez-Ontañón E, Feria M. Methadone-induced respiratory depression after discontinuing carbamazepine administration. *J Pain Symptom Manage*. 2006 Aug;32(2):99-100.
208. Tarumi Y, Pereira J, Watanabe S. Methadone and fluconazole: respiratory depression by drug interaction. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Feb;23(2):148-53.
209. King NB, Fraser V, Boikos C, Richardson R, Harper S. Determinants of increased opioid-related mortality in the United States and Canada, 1990-2013: a systematic review. *Am J Public Health*. 2014 Aug;104(8):e32-42.
210. Webster LR, Fine PG. Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity. *Pain Med Malden Mass*. 2012 Apr;13(4):562-70.
211. King NB, Fraser V, Boikos C, Richardson R, Harper S. Determinants of increased opioid-related mortality in the United States and Canada, 1990-2013: a systematic review. *Am J Public Health*. 2014 Aug;104(8):e32-42.
212. Viganó A, Bruera E, Suarez-Almazor ME. Age, pain intensity, and opioid dose in patients with advanced cancer. *Cancer*. 1998 Sep 15;83(6):1244-50.

213. Hall S, Gallagher RM, Gracely E, Knowlton C, Wescules D. The terminal cancer patient: effects of age, gender, and primary tumor site on opioid dose. *Pain Med Malden Mass.* 2003 Jun;4(2):125-34.