

## ***Control de los síntomas en pacientes terminales: efectividad del tratamiento de la disnea irruptiva con opioides***

R. Verdú Masiá<sup>1</sup>, B. de Diego Aliques<sup>1</sup>, A. J. Jiménez<sup>2</sup>, A. Sanz Yagüe<sup>2</sup> y B. Soler López<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hospitalización Domiciliaria. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy, Alicante. <sup>2</sup>Departamento Médico. Kyowa Kirin Farmacéutica. Madrid. <sup>3</sup>Departamento Médico. E-C-BIO, S.L. Madrid

---

Verdú Masiá R, de Diego Aliques B, Jiménez AJ, Sanz Yagüe A y Soler López B. Control de los síntomas en pacientes terminales: efectividad del tratamiento de la disnea irruptiva con opioides. Rev Soc Esp Dolor 2017; 24(4):161-168.

### **ABSTRACT**

**Introduction and objective:** Breakthrough dyspnea (BD) is frequently suffered by in terminally ill patients. The main objective of the study was to assess the degree of symptom control for patients admitted to our unit specially the effectiveness of BD therapy in terminally ill patients.

**Patients and methods:** An observational study of a registry of patients was completed and performed at a Spanish hospice care unit. Terminally ill patients presenting with BD and having undergone opioid treatment were selected. BD's intensity was measured prior to and after treatment using the Borg scale. The intensity of other symptoms was evaluated using the Edmonton Symptom Assessment System (ESAS) scale.

**Results:** One hundred patients were included in the analysis. Males comprised 65 % of the sample, being 55 % oncological patients. Sublingual fentanyl (71 %), intranasal fentanyl (18 %), oral fentanyl (1 %) and subcutaneous morphine (10 %) were administered. Treatment response was observed in 94 % of patients with improvements of two or more points on the Borg Scale for BD, with no differences between treatments. The safety profile was acceptable in all cases.

**Conclusions:** Although opioids are recommended in the first line of treatment of ID, there is not enough scientific evidence to justify its use. It was observed in the study that fentanyl may

be an effective and safe therapeutic option for the control of breakthrough dyspnea in terminally ill patients.

**Key words:** Dyspnea, episodic, breakthrough, opioids, palliative, terminal.

### **RESUMEN**

**Introducción y objetivo:** La disnea irruptiva (DI) se observa con mucha frecuencia en pacientes terminales. El objetivo principal de este estudio fue valorar el grado de control de los síntomas de los pacientes que acuden a nuestra unidad, con especial interés en la evaluación de la efectividad del tratamiento de la DI en pacientes terminales.

**Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio observacional sobre los datos de un registro de pacientes de una unidad de hospitalización domiciliaria. Se seleccionaron pacientes con enfermedad terminal con DI que fueron tratados con un opioide. La intensidad de la DI se valoró mediante la escala de Borg antes y después del tratamiento. Se evaluó la intensidad de otros síntomas mediante la escala ESAS (Edmonton Symptom Assessment System).

**Resultados:** Se incluyeron 100 pacientes en el análisis. El 65 % de los pacientes eran hombres, siendo un 55 % pacientes oncológicos. Se administró fentanilo sublingual (71 %), fentanilo intranasal (18 %), fentanilo oral (1 %) y morfina subcutánea (10 %). El 94 % respondieron al tratamiento con mejoría de dos o más puntos en la escala de Borg. El perfil de seguridad fue aceptable en todos los casos.

**Conclusiones:** A pesar de que en la primera línea de tratamiento de la DI se recomiendan los opioides, no existe suficiente grado de evidencia científica que justifique su uso. Se observó en el estudio que el tratamiento con fentanilo puede ser una

opción terapéutica eficaz y segura para el control de la disnea irruptiva en pacientes terminales.

**Palabras clave:** Disnea, episódica, irruptiva, opioides, paliativo, terminal.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes que son atendidos en la Unidad de Hospitalización Domiciliaria presentan múltiples síntomas, dependiendo de la naturaleza y del estadio de su enfermedad.

En una reciente revisión sistemática en la que se estudió la prevalencia de síntomas en pacientes oncológicos y no oncológicos, entre los once síntomas más frecuentes, el dolor, la disnea y la depresión aparecen con una elevada frecuencia en todos los tipos de pacientes (1-3).

La prevalencia e intensidad de la disnea aumentan a medida que disminuye la esperanza de supervivencia del individuo en pacientes tanto oncológicos como no oncológicos, y oscila entre el 15 y 90 %, observándose en un 60-80 % en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), en pacientes con cáncer broncopulmonar alcanza el 70 %, y puede llegar hasta el 90 % en pacientes terminales y el 90-95 % en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (4).

Los estudios sobre prevalencia de síntomas en pacientes terminales presentan una serie de problemas que dificultan su comparabilidad, como son: el uso de diferentes definiciones y mediciones, diferentes estadios de la enfermedad, presencia o no de enfermedad oncológica, el ámbito de la atención, etc. Por esta razón, la evaluación de los síntomas debe realizarse en el contexto donde se realiza la atención, realizando reevaluaciones periódicas con el objetivo de mejorar el control general de los síntomas de los pacientes atendidos en cada servicio (1,2,5).

El uso de escalas validadas puede ser una estrategia útil para estandarizar la evaluación de síntomas y poder monitorizar la respuesta de una forma objetiva, sin embargo esta práctica no se realiza de forma generalizada en nuestro medio. La proliferación de instrumentos en los últimos años, la ausencia de validación de muchos de ellos y, sobre todo, la falta de estudios sobre su impacto real pueden explicar este hecho (6-8).

La escala ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) resulta la más apropiada por su sencillez y, por lo tanto, se recomienda su uso en la práctica clínica (9,10). Para la evaluación de la disnea se recomienda el uso de la escala de Borg (8).

Aunque no existe una definición consensuada del término crisis de disnea, también llamada disnea irruptiva, aguda, incidental, intermitente, o refractaria, se trata de un síntoma que aparece con mucha frecuencia en los pacientes tratados

en nuestra unidad, que afecta intensamente a su calidad de vida. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la eficacia en el control de las crisis de disnea en pacientes terminales que son atendidos en la Unidad de Hospitalización Domiciliaria, y como objetivo secundario se valoró el control de los síntomas como medida de la calidad de atención a los pacientes, estableciendo también el grado de satisfacción de nuestros pacientes tras el tratamiento.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio y normas éticas

Se realizó un estudio observacional, con datos procedentes de un registro de pacientes de la unidad de hospitalización domiciliaria perteneciente al Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy (Alicante, España), cuyo Comité Ético aprobó la realización del estudio.

### Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de selección que debían cumplir los pacientes fueron: a) hombres y mujeres mayores de 18 años; b) pacientes con enfermedad terminal oncológica o no oncológica; c) ECOG-PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) con puntuaciones de 0 a 3 en el momento de la visita; d) pacientes que presentaban crisis de disnea con o sin disnea de reposo; e) pacientes que hubieran firmado un consentimiento informado para participar en el estudio. Se excluyeron del estudio a pacientes con historia de abuso de alcohol o sustancias tóxicas. No se administró ningún tratamiento específico con motivo del estudio. Todos los pacientes fueron manejados según el juicio y práctica clínica habitual. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes que continuaran vivos para su inclusión en el estudio.

Los pacientes se seleccionaron a partir de la base de datos del registro de pacientes de forma retrospectiva y consecutiva. Los pacientes incluidos habían sido atendidos en la unidad entre el 27 de marzo de 2014 y el 2 de mayo de 2016. La información analizada en el estudio corresponde a los datos de los pacientes en el momento de su admisión en la Unidad de Hospitalización Domiciliaria, y a la valoración de la evolución de la DI en una de las crisis.

### Variables de valoración

Se definió la crisis de disnea como un episodio de dificultad respiratoria aguda que aparece de forma brusca en un paciente, con o sin dificultad respiratoria, como síntoma de base, relacionada o no con el esfuerzo, autolimitada en

el tiempo, y con duración inferior a 10 minutos en la mayoría de los casos. Su intensidad debía ser superior o igual a 6 puntos sobre una escala visual analógica de 10 puntos, equivalente a 6 puntos en la escala de Borg (disnea severa-muy severa) (11).

Se recogió la puntuación del índice basal de disnea mediante la escala multidimensional de Mahler, y la puntuación de la intensidad de la disnea durante la crisis de disnea mediante la escala de Borg, antes y después de la administración del tratamiento.

Se pidió al paciente que registrara el tiempo transcurrido desde la administración del tratamiento para el control de la crisis de disnea hasta obtener mejoría.

Se recogió información sobre el número medio de crisis de disnea al día que sufría el paciente, y sobre el tratamiento prescrito para el control de las crisis, principio activo, dosis y vía de administración, que el médico administró siguiendo su práctica clínica habitual. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento para las crisis de disnea se anotaron en el cuaderno de recogida de datos, describiendo el evento y su intensidad.

Se recogió información sobre la edad, sexo, estado funcional ECOG-PS en el momento de la exploración, y se evaluó en el momento del ingreso en la unidad, el control de los síntomas asociados a la enfermedad, mediante escalas visuales analógicas (Escala ESAS, Edmonton Symptom Assessment System) en las que se registró el dolor, cansancio, depresión, náuseas, ansiedad, somnolencia, apetito, malestar e insomnio. Se consideró que el control de los síntomas era adecuado cuando las puntuaciones de los síntomas eran inferiores o iguales a 4 puntos sobre una escala de 10 puntos, donde el valor 10 representaba la mayor intensidad del síntoma, y el valor 0, ausencia del síntoma. Se consideró que un paciente estaba adecuadamente controlado cuando la puntuación resultaba menor o igual a 4 puntos en las 10 categorías. También se evaluó el grado de satisfacción de los pacientes y el grado de satisfacción del médico con el tratamiento de la crisis de disnea a través de una escala Likert de cinco puntos: excelente, muy buena, buena, mala y muy mala.

### Análisis estadístico

La muestra de 100 pacientes incluidos en el análisis tiene una potencia de 87,9 % para demostrar diferencias de dos o más puntos en la escala de Borg, valorada antes y después del tratamiento.

Se realizó un análisis descriptivo de frecuencias en las variables cualitativas, media, desviación típica, valores mínimo y máximo e intervalos de confianza del 95 % en las variables cuantitativas.

Las comparaciones entre las variables se realizaron mediante la prueba de Fisher o la Chi cuadrado entre varia-

bles cualitativas, y la prueba de la t de Student para las comparaciones de grupos independientes en las variables cuantitativas.

Cuando se realizaron comparaciones múltiples en variables cuantitativas, se aplicó el modelo de análisis de la varianza con las correcciones de Bonferroni o de Games Howell en función de la homogeneidad de las varianzas.

Se evaluó el tiempo hasta el alivio de la disnea mediante análisis de supervivencia de Kaplan Meier, en el que la variable estado fue la respuesta al tratamiento, y la variable tiempo el tiempo transcurrido hasta el alivio de la disnea, comparándose las curvas de supervivencia en función del tratamiento de rescate mediante la prueba de Log Rank (Mantel-Cox). Se consideró respuesta al tratamiento si la puntuación de la escala de Borg mejoraba dos puntos o más respecto a la puntuación previa al tratamiento.

Se realizó un análisis de regresión lineal y regresión de Cox multivariante, para evaluar el grado de mejora de la disnea y el tiempo hasta el control de la disnea respectivamente en función de las variables independientes: sexo, edad, estado ECOG a su inclusión, si el paciente tenía antecedentes de EPOC, fibrosis pulmonar o ICC que pudieran influir sobre la respuesta al tratamiento de la disnea, si se trataba o no de un paciente oncológico, la puntuación de disnea basal de Mahler, la puntuación de disnea de Borg antes del tratamiento, la dosis total administrada al día de medicación de rescate para el tratamiento de la disnea, y el tratamiento administrado para el control de la crisis de disnea.

Las puntuaciones de las escalas visuales analógicas de la escala ESAS se analizaron de dos formas: se evaluó la proporción de pacientes con el síntoma controlado, si la puntuación de la escala era menor o igual a 4 puntos; se evaluó la media e intervalo de confianza de la media en cada EVA.

El nivel de significación estadística se estableció en 0,05. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL; EE. UU.).

### RESULTADOS

Se incluyeron 100 pacientes en el estudio; el 65 % hombres y 35 % mujeres. No hubo ningún dato ausente en ninguna de las variables del estudio.

El 55 % de los pacientes tenían antecedentes de enfermedad oncológica, y en el 45 % restante las patologías terminales fueron: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el 18 %, fibrosis pulmonar en el 15 % y en el 12 % insuficiencia cardiaca congestiva.

La edad media de los pacientes fue de 74,5 años (IC 95 % 72,4-76,6), con mediana de 76 años, edad mínima de 47 y máxima de 91 años. No se observaron diferencias significativas en la edad entre hombres y mujeres ( $p =$

0,280), pero sí observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad del paciente si este tenía antecedentes oncológicos ( $p = 0,002$ ), siendo de 6,3 años mayores que los pacientes no oncológicos (IC95 % 2,3-10,2).

Se muestran en la Tabla I las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, en función de si eran pacientes oncológicos o no oncológicos.

En los pacientes oncológicos, el órgano afectado por el tumor fue el pulmón en el 69,1 % ( $n = 38$ ), mama en el 10,9 % ( $n = 6$ ), colon y vejiga cada uno un 3,6 % ( $n = 2$ ), y un solo caso (1,8 %) con cáncer de esófago, hígado, leucemia, linfoma, recto, riñón y timo. El 12,7 % de los pacientes oncológicos ( $n = 7$ ) presentaban metástasis en el momento de su inclusión en el estudio.

### Síntomas presentes a la admisión del paciente en la unidad de hospitalización domiciliaria

Los pacientes presentaban 3,9 crisis de disnea al día (IC 95 % 3,6-4,1), sin diferencias por género ( $p = 0,797$ ) ni si el paciente era oncológico o no oncológico ( $p = 0,973$ ).

En la Tabla I se muestra la distribución de los pacientes en las categorías de las puntuaciones del índice de disnea de Mahler, en el momento de la inclusión del paciente en el estudio. La puntuación media del índice de disnea de Mahler fue de 1,03 (IC 95 % 0,84-1,22). No se observaron diferencias entre hombres y mujeres ( $p = 0,184$ ) ni entre pacientes oncológicos y no oncológicos ( $p = 0,073$ ).

La puntuación de la escala de disnea de Borg determinada en el momento en el que el paciente sufría una crisis fue

de 7,67 puntos (IC95 % 7,4-7,9). El 89 % de los pacientes tenían puntuaciones mayores o iguales a 7 puntos. No se observaron diferencias significativas en la puntuación de la escala de Borg entre hombres y mujeres, pero sí entre pacientes oncológicos y no oncológicos ( $p = 0,043$ ), siendo 0,57 puntos mayor en los pacientes oncológicos (IC 95 % 0,02-1,12).

En la Tabla II se muestran las puntuaciones medias de la escala ESAS en pacientes oncológicos y no oncológicos y los síntomas en los que se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los síntomas: dolor, cansancio, náuseas, depresión, ansiedad, somnolencia, anorexia, malestar, disnea e insomnio. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes oncológicos y no oncológicos en las puntuaciones medias de todos los síntomas excepto el insomnio.

En la Figura 1 se muestra la proporción de pacientes adecuadamente controlados en cada síntoma evaluado en la escala ESAS, en función de si se trata de pacientes oncológicos o no oncológicos, y en la última columna se muestra la proporción de pacientes en los que se encontraban todos los síntomas controlados en el momento de la admisión del paciente a la unidad de hospitalización domiciliaria.

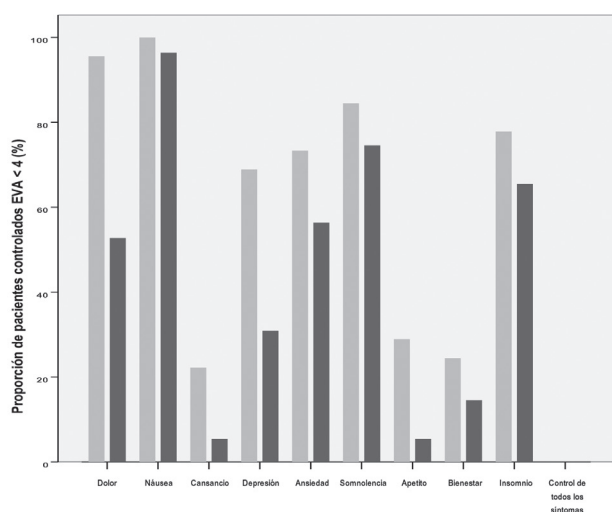
No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en la proporción de pacientes con cada síntoma controlado. Entre pacientes oncológicos y no oncológicos, se observaron diferencias significativas en la proporción de control del dolor ( $p < 0,0001$ ), cansancio ( $p = 0,013$ ), depresión ( $p < 0,001$ ) y apetito ( $p = 0,001$ ), siendo la proporción de pacientes controlados mayor en los pacientes no oncológicos.

TABLE I  
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SI TIENEN O NO ANTECEDENTES ONCOLÓGICOS

		<i>No oncológicos</i>		<i>Oncológicos</i>		<i>Total</i>	
		<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Sexo	Hombre	30	66,7	35	63,6	65	65
	Mujer	15	33,3	20	36,4	35	35
Estado funcional ECOG-PS	1	2	4,4	1	1,8	3	3
	2	9	20	12	21,8	21	21
	3	32	71,1	34	61,8	66	66
	4	2	4,4	8	14,5	10	10
Índice basal de disnea de Mahler	0	17	37,8	13	23,6	30	30
	1	20	44,4	27	49,1	47	47
	2	6	13,3	9	16,4	15	15
	3	2	4,4	4	7,3	6	6
	4	0	0	2	3,6	2	2

**TABLA II**  
PUNTUACIÓN DE LAS ESCALAS ESAS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS Y NO ONCOLÓGICOS

	<i>Paciente oncológico</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Desviación típ.</i>	<i>p</i>
Dolor	No	45	2,02	1,6	< 0,0001
	Sí	55	4,6	2,4	
Cansancio	No	45	5,33	2,2	< 0,0001
	Sí	55	7,04	1,6	
Náuseas	No	45	1,51	0,5	0,001
	Sí	55	2,16	1,2	
Depresión	No	45	3,80	2,3	0,003
	Sí	55	5,15	2,1	
Ansiedad	No	45	3,33	2,6	0,048
	Sí	55	4,36	2,6	
Somnolencia	No	45	2,44	1,7	0,022
	Sí	55	3,36	2,3	
Anorexia	No	45	5,40	2	< 0,0001
	Sí	55	6,84	1,6	
Malestar	No	45	5,13	1,3	< 0,0001
	Sí	55	6,29	1,8	
Insomnio	No	45	3,09	2,2	0,305
	Sí	55	3,56	2,4	



**Fig. 1.** Proportión de pacientes con síntomas controlados en la primera consulta a la unidad de hospitalización domiciliaria, en pacientes oncológicos y no oncológicos.

**Tratamientos para el control del dolor y de la disnea irruptiva**

El 71 % de los pacientes recibían tratamiento con opioides para el tratamiento del dolor. Se prescribió fentanilo o

morfina subcutánea para el control de la disnea irruptiva: fentanilo sublingual al 71 % de los pacientes, fentanilo intranasal al 18 % de los pacientes, fentanilo oral al 1 % de los pacientes y morfina subcutánea al 10 %. Las dosis de los principios activos se ajustaron en cada paciente.

En el 34 % de los pacientes fue necesario el aumento de la dosis de medicación prescrita para la disnea irruptiva. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes en los que se precisó un aumento de la dosis en función del principio activo o la vía de administración.

**Respuesta de la disnea irruptiva al tratamiento**

Se observó una mejoría estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) en la puntuación de la disnea en la escala de Borg tras el tratamiento, con una diferencia media de 4,2 puntos (IC 95 % 3,9-4,5). El 94 % de los pacientes respondieron al tratamiento de la disnea, mejorando esta dos o más puntos en la escala de Borg. No se observaron diferencias en la respuesta en función de la medicación administrada.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo transcurrido hasta el control de la disnea. En la Tabla III se muestran las medias y medianas del tiempo en minutos hasta el alivio de la crisis de disnea, que

TABLA III  
TIEMPO HASTA EL ALIVIO DE LA DISNEA DURANTE UNA CRISIS

Medicación para la disnea irruptiva	Media				Mediana			
	Minutos	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %		Minutos	Error típico	Intervalo de confianza al 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Fentanilo sublingual	10,063	0,615	8,858	11,267	10,000	0,654	8,718	11,282
Fentanilo intranasal	6,875	0,774	5,358	8,392	5,000	.	.	.
Morfina subcutánea	14,500	2,930	8,758	20,242	10,000	1,936	6,204	13,796
Fentanilo oral	20,000	0,000	20,000	20,000	20,000	.	.	.
Global	10,099	0,595	8,933	11,265	10,000	0,592	8,839	11,161

resultó significativamente menor en los pacientes tratados con fentanilo intranasal, seguido de fentanilo sublingual y morfina subcutánea: fentanilo intranasal *versus* sublingual,  $p = 0,01$ ; fentanilo intranasal *versus* morfina subcutánea,  $p = 0,005$ ; fentanilo sublingual *versus* morfina subcutánea,  $p = 0,056$ . En la Figura 2 se muestra la curva de supervivencia en función del tratamiento, ajustado por covariables.

No se observaron diferencias significativas entre los diferentes tratamientos para la disnea, en el grado de alivio de la disnea ni en el tiempo hasta su control en el análisis multivariante ( $p = 0,066$ ).

### Efectos adversos al tratamiento de la disnea irruptiva

El 42 % de los pacientes incluidos en el estudio presentaron, al menos, un acontecimiento adverso tras el tratamiento de la disnea irruptiva. Siete pacientes presentaron dos acontecimientos adversos. La suma total de acontecimientos adversos observados fue de 49. El 71,4 % de los acontecimientos adversos ( $n = 35$ ) fueron leves, y el 28,6 % ( $n = 14$ ) moderados o intensos. No se observó ningún acontecimiento adverso grave.

La proporción de pacientes que presentaron acontecimientos adversos tras el tratamiento de la crisis de disnea fue significativamente mayor si el paciente recibía tratamiento con opioides para la enfermedad de base, el 54,9 % ( $n = 39$ ) en comparación con el 10,3 % ( $n = 3$ ) si no recibían tratamiento con opioides ( $p < 0,0001$ ). La somnolencia fue el efecto adverso que se observó con más frecuencia (39 eventos), 23 eventos con fentanilo sublingual, 8 con fentanilo intranasal y 8 con morfina subcutánea, seguido de desorientación (3 eventos), estreñimiento (2), mareo (2) y sudoración (1), solo observados tras la administración de fentanilo sublingual, y xerostomía (1) tras administración de morfina subcutánea.

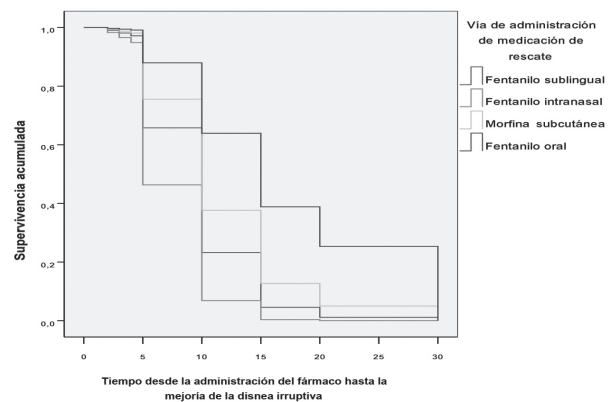


Fig. 2. Curvas de supervivencia del tiempo hasta el alivio de la crisis de disnea en función de la medicación administrada.

### Satisfacción del médico y del paciente con el tratamiento de la disnea irruptiva

El 87 % de los médicos y también de los pacientes calificaron su satisfacción con el tratamiento como buena, y el 13 % mala, sin diferencias en función del tipo de medicación administrada.

## DISCUSIÓN

El objetivo principal del estudio fue analizar la efectividad del tratamiento de la disnea irruptiva en pacientes terminales atendidos en nuestra unidad de hospitalización domiciliaria, y valorar el grado de satisfacción de estos pacientes tras el tratamiento administrado.

Observamos que la frecuencia diaria de aparición de crisis de disnea, de 3,9 crisis al día, y la intensidad media de 7,67 puntos, eran datos comparables a los descritos en otros estudios que evalúan la disnea irruptiva (12-15).

Tras la administración del tratamiento para la disnea irruptiva en una de las crisis, se observó una diferencia de 4,2 puntos sobre una escala de 10 puntos en los pacientes, variación similar a la observada en otros estudios (16-19). El 94 % de los pacientes respondieron al tratamiento, mejorando la disnea en dos o más puntos en la escala de Borg, sin que se demostraran diferencias en función del principio activo o la vía de administración. Consideramos esta proporción de respuesta muy satisfactoria, pero debido a que la disnea irruptiva aparece de forma brusca y tiene una duración limitada, inferior a los 30 minutos en general, era importante valorar también el tiempo hasta el alivio del síntoma. En el estudio se observó que el tiempo era significativamente menor en los pacientes tratados con fentanilo intranasal, seguido de fentanilo sublingual y morfina subcutánea (Tabla III y Figura 2). Aunque en el análisis multivariante no se observaron diferencias significativas entre tratamientos ( $p = 0,066$ ), se observó una tendencia a favor de los resultados observados en el análisis univariante.

El perfil de seguridad del tratamiento resultó completamente aceptable, observándose una mayor incidencia de efectos adversos en pacientes que ya recibían opioides para el tratamiento del dolor de la enfermedad de base, pero fue bien tolerado por todos los pacientes. El 87 % de los pacientes, y también el mismo porcentaje de médicos, calificaron como buena su satisfacción con el tratamiento de las crisis de disnea; en esta respuesta los pacientes integraron su opinión sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento, desde nuestro punto de vista estimamos que fue un porcentaje de satisfacción muy alto.

En el momento de la admisión del paciente a la unidad, se observó que los pacientes terminales oncológicos tenían un menor control de los principales síntomas en comparación con los pacientes no oncológicos mediante la esca-

la ESAS (Figura 1), siendo el cansancio, el apetito y el malestar los síntomas peor controlados en los dos tipos de pacientes. En ningún paciente había un control adecuado de todos los síntomas, en el momento del ingreso en la unidad de hospitalización a domicilio. Posteriormente al momento de la realización del estudio, la mayoría de los síntomas mejoraron de forma significativa.

Al tratarse de un estudio observacional, no aleatorizado, los resultados observados podrían estar afectados por factores no conocidos que no se distribuyeran homogéneamente entre los grupos de tratamiento comparados. Aunque la valoración del alivio de la disnea fue subjetiva (escala de Borg), actualmente es el método válido y recomendado para su medición en los ensayos clínicos (5).

En una revisión sistemática reciente sobre la disnea episódica o irruptiva en la que se incluyeron 27 estudios, en solo ocho se incluyó la exploración de la disnea irruptiva como objetivo principal. En general se observó que la disnea irruptiva está escasamente definida, a pesar de que su prevalencia es muy elevada (81-85 %), su frecuencia de aparición diaria es muy alta, y su intensidad es severa (20).

Aunque la disnea irruptiva es un síntoma muy común en los pacientes con enfermedad avanzada o terminal, la información sobre sus características y su manejo son muy limitadas (5,20). Además, al no existir una definición consensuada, su identificación y la comparabilidad de los resultados de su tratamiento resultan difíciles.

Se puede concluir con este estudio que, según nuestra experiencia, consideramos que los fentanilos de liberación rápida pueden ser una buena opción terapéutica para el control de la disnea irruptiva en pacientes terminales. Ya que el efecto de la morfina es mucho más lento, nos parece más adecuado el tratamiento de la DI con opioides que ejerzan su acción de forma más rápida, adaptándose a las características de las crisis de disnea. Como conclusión tras el análisis de los datos del estudio, insistimos en la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparen las diferentes opciones de tratamiento con opioides, entre los que se incluyan los de liberación rápida, que en principio se adaptarían mejor a las características de la disnea irruptiva, y que son opciones que se utilizan en la práctica clínica.

## AGRADECIMIENTOS-CONFLICTOS DE INTERÉS-FINANCIACIÓN

El estudio ha sido financiado por Kyowa Kirin Farmacéutica, SLU. E-C-BIO, SL realizó el trabajo de diseño del estudio, gestión de autorizaciones, control de calidad y análisis estadístico del estudio. Los autores declaran que no tienen conflictos de interés con los objetivos y resultados del estudio.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Estrategia en Cuidados Paliativos. Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
2. Bruera E, Sweeney C, Calder K, Palmer L, Isch-Tolley S. Patient preferences versus physician perceptions of treatment decisions in cancer care. *J Clin Oncol* 2001;19(11):2883-5. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.11.2883.
3. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;31(1):58-69. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.06.007.
4. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006;31(1):58-69.
5. Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, Shugarman LR, Wilkinson A, Mularski RA, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2008;148(2):147-59. DOI: 10.7326/0003-4819-148-2-200801150-00010.
6. Verger E, Conill C, Pedro A, Chicote S, Salamero M, de Azpiazu P, et al. Cuidados paliativos en pacientes oncológicos. Frecuencia y prioridad de síntomas. *Med Clin (Barc)* 1992;99(15):565-7.
7. Kirkova J, Davis MP, Walsh D, Tiernan E, O'leary N, LeGrand SB, et al. Cancer symptom assessment instruments: a systematic review. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1459-73. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.8332.
8. Dorman S, Byrne A, Edwards A. Which measurement scales should we use to measure breathlessness in palliative care? A systematic review. *Palliat Med* 2007;21(3):177-91. DOI: 10.1177/0269216307076398.
9. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser 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.
10. Carvajal A, Centeno C, Urdirroz J, Martínez M, Noguera A, Portela MA. Cross Cultural Adaptation of the Spanish Version of the Edmonton Symptom Assessment (ESAS). *European Journal of Palliative Care* 2007, 10<sup>th</sup> Congress of the European Association for Palliative Care, Budapest (Book of Abstract, Poster abstracts).
11. Callahan D. Death and the Research Imperative. *N Engl J Med* 2000;342(9):654-6. DOI: 10.1056/NEJM200003023420910.
12. Reddy SK, Parsons HA, Elsayem A, Palmer JL, Bruera E. Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 2009;12(1):29-36. DOI: 10.1089/jpm.2008.0158.
13. Heinzer MMV, Bish C, Detwiler R. Acute dyspnea as perceived by patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nurs Res* 2003;12(1):85-101. DOI: 10.1177/1054773803238742.
14. 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;30(5):395-7. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2005.10.002.
15. Gauna AA, Kang SK, Triano ML, Swatko ER, Vanston VJ. Oral transmucosal fentanyl citrate for dyspnea in terminally ill patients: an observational case series. *J Palliat Med* 2008;11(4):643-8. DOI: 10.1089/jpm.2007.0161.
16. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57(11):939-44. DOI: 10.1136/thorax.57.11.939.
17. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas BS, Mchugh A, Bui C. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ* 2003;327(7414):523-8. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.523.
18. Bruera E, Sweeney C, Willey J, Palmer JL, Strasser F, Morice RC, et al. A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea. *Palliat Med* 2003;17(8):659-63.
19. Simon ST, Bausewein C, Schildmann E, Higginson IJ, Magnussen H, Scheve C, et al. Episodic breathlessness in patients with advanced disease: A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2013;45(3):561-78. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.02.022.
20. Simon TS, Higginson IJ, Benalia H, Gysels M, Murtagh EM, Spicer J, et al. Episodic and continuous breathlessness: A new categorization of breathlessness. *J Pain Symptom Manage* 2013;45(6):1019-29. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.06.008.