

7 Manejo de síntomas

Pregunta

- Para pacientes en los últimos días de vida, ¿qué fármacos son más efectivos para aliviar el dolor, la disnea, las náuseas y vómitos, la ansiedad, el delirium y los estertores?

7.1 Consideraciones generales

Recomendaciones

1. Para guiar las decisiones sobre manejo de síntomas se recomienda realizar una valoración sistemática de los síntomas principales, para disminuir el riesgo de infraestimación de alguno de ellos, y cuantificar su intensidad mediante escalas que permitan evaluar el resultado de las medidas aplicadas [BPC, nueva].
2. Se recomienda hacer una revisión rigurosa del tratamiento en la fase final de la vida del paciente y adaptarlo a los objetivos terapéuticos centrados en el bienestar y en el control de síntomas [BPC adaptada].
3. Se recomienda suspender todos aquellos tratamientos fútiles, que no aporten beneficio a la situación actual del paciente, y discutir los riesgos y beneficios de cualquier medicamento ofrecido, así como transmitir que la retirada de un fármaco se debe a la futilidad en la situación actual del paciente [BPC adaptada].
4. Se recomienda dejar instrucciones claras y por escrito del tratamiento, indicando pautas fijas y otras condicionadas a momentos de crisis [BPC adaptada].

Justificación

El GEG ha emitido recomendaciones de buena práctica clínica centradas en principios generales de prescripción en CP. Se han elaborado también una serie de consideraciones clínicas relevantes y relacionadas con la implementación de las recomendaciones.

Justificación detallada

Las recomendaciones emitidas se basan en los principios de prescripción en el ámbito de la atención paliativa.

De la evidencia a la recomendación

a) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** *grande*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no aplicable.
- **Información adicional:** las recomendaciones responden a principios generales de buena práctica de actuación y prescripción (adecuación y deprescripción) y el GEG considera que los efectos deseables son sustanciales.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** *pequeña.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no aplicable.
- **Información adicional:** el grupo no ha identificado efectos indeseables derivados de las recomendaciones emitidas.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** *muy baja.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha identificado evidencia científica específica para estas recomendaciones, que han sido elaboradas siguiendo la experiencia del GEG y adaptando las recomendaciones realizadas en la GPC del NICE (19).

d) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** *la incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado revisión sistemática del tema.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha identificado evidencia científica específica para estas recomendaciones.
- **Información adicional:** las recomendaciones responden a principios generales de buena práctica clínica y no se han identificado efectos indeseables asociados.

f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** *no aplica.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio que describa de forma explícita el uso de recursos (costes) o estudios de evaluación económica.
- **Información adicional:** el GEG concluyó que la implementación de estas recomendaciones no generaría costes adicionales, ya que estos puntos ya deberían constituir una práctica actual.

g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia de los recursos requeridos?

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio que describa de forma explícita el uso de recursos (costes) o estudios de evaluación económica.

h) La relación coste-efectividad, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *no aplica.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio de evaluación económica.
- **Información adicional:** se trata de práctica habitual que, en comparación con sus beneficios netos en salud, podría tener unos costes adicionales nulos, como se indica en el juicio previo del GEG sobre la magnitud de recursos.

i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** *aumenta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no aplicable.
- **Información adicional:** desde el punto de vista del GEG, la implementación de las recomendaciones podría aumentar la equidad en salud.

j) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado revisión sistemática sobre el tema.
- **Información adicional:** según la experiencia del GEG las recomendaciones podrían ser aceptables para los profesionales. En el caso de los pacientes y familiares, deberán de ir asociadas a un adecuado proceso comunicativo.

Algunos pacientes consideran la prescripción como una expresión de la relación médico-paciente. Consecuentemente, la retirada de fármacos puede ser malinterpretada por los pacientes y sus familias como un abandono del cuidado. Para evitar malentendidos, es necesaria una comunicación adecuada entre los profesionales, el paciente y los familiares cercanos. ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado una revisión sistemática sobre el tema.
- **Información adicional:** el GEG no ha identificado ningún factor relevante relacionado con la factibilidad de las recomendaciones.

k) Otras consideraciones

El GEG estima que la polimedición en los pacientes mayores con enfermedad avanzada constituye un grave problema sanitario, tanto por los efectos adversos asociados como por los costes sanitarios. La mayoría de pacientes que alcanza la etapa final de su vida tiene prescritos gran cantidad de medicamentos para enfermedades crónicas. Aunque no existe un consenso claro sobre qué fármacos son inadecuados en este periodo, algunos no se consideran apropiados, principalmente porque el tiempo necesario para producir beneficio es superior a la expectativa de vida del paciente y por los efectos adversos. Debe valorarse con el paciente y su familia/allegados la retirada de fármacos y transmitir que si se retira un fármaco es porque la situación del paciente lo requiere o por futilidad en la situación actual y en ningún caso por abandono.

Existen diferentes publicaciones que recomiendan la suspensión de determinados medicamentos cuando la esperanza de vida es limitada y el objetivo terapéutico no es la prevención ni la curación, sino el control de los síntomas. Recientemente se han publicado una lista de criterios explícitos (STOPP-Frail) que pueden ayudar al médico prescriptor a la toma de decisiones en la deprescripción de determinados fármacos en pacientes de edad avanzada y con enfermedad en fase terminal (111).

7.2 Dolor

Recomendaciones

1. Dentro de un enfoque global de los cuidados paliativos, se recomienda promocionar la valoración y el manejo correcto del dolor para que los pacientes lleguen a situación de últimos días con el dolor controlado, manteniendo la medicación con los ajustes de dosis que sean precisos. Se deben anticipar las posibles necesidades analgésicas del paciente y dejar prescrita medicación para su adecuado control con la finalidad de manejar la situación por los familiares, allegados y/o equipo sanitario en el momento necesario [BPC, nueva].
2. Se recomienda no prescribir analgésicos de forma rutinaria ya que, si bien es un síntoma muy frecuente, no todas las personas en situación de últimos días experimentan dolor [BPC, adaptada].
3. Se recomienda considerar un manejo no farmacológico del dolor en pacientes en situación de últimos días asociado a las medidas farmacológicas [BPC, adaptada].
4. El tratamiento farmacológico de elección cuando el dolor es moderado o grave, una vez descartadas las causas reversibles, serían los opioides. En los casos de dolor leve se sugiere utilizar fármacos de primer escalón excepto que se prevea una mala respuesta o problemas en la vía de administración, en cuyo caso se podría plantear un inicio con opioides a dosis bajas [BPC, nueva].
5. En caso de instauración de tratamiento opioide, el de elección en SUD es la morfina de acción rápida (oral o parenteral) [BPC, nueva].
6. Se recomienda no retirar o disminuir abruptamente la medicación opioide ya que, tanto esta disminución o retirada como el dolor mal controlado, son factores reconocidos de desorientación y de delirium en pacientes con enfermedad crónica avanzada [BPC, nueva].
7. En pacientes con dolor neuropático, se recomienda mantener la medicación basal en la medida de lo posible, si bien es frecuente que en SUD se pierda la vía oral, por lo que se tendrá esto en consideración de cara a la dosificación de opioide [BPC, nueva].

Justificación

Dada la ausencia de evidencia científica sobre la efectividad de los diferentes fármacos para el control de dolor en los últimos días de vida, el GEG ha formulado las recomendaciones basándose en los principios generales del control del dolor y el manejo en etapas previas de la atención paliativa, y en su experiencia clínica. Estas recomendaciones pretenden favorecer la evaluación y control adecuados del dolor en los últimos días de vida, teniendo en cuenta el importante impacto del dolor.

Justificación detallada

Magnitud de los efectos deseables esperados: solo se ha localizado un ECA que comparó la diamorfina con la morfina en pacientes oncológicos incluido en la GPC del NICE (22), que no es aplicable a nuestro contexto dado que la diamorfina no se comercializa ni se usa con esta indicación en España. Por lo tanto, aunque el GEG ha considerado sus resultados, no ha tenido impacto en la formulación de las recomendaciones. Aunque no existe evidencia científica específica en los últimos días de vida, el tratamiento adecuado del dolor puede favorecer la llegada al final de la vida con un nivel de confort y bienestar adecuados. Por lo tanto, el GEG considera que los efectos deseables son sustanciales.

Balance entre efectos deseables e indeseables: a pesar de la ausencia de evidencia científica en esta etapa de la atención, el GEG considera el balance beneficio-riesgo favorable al uso de fármacos del primer escalón de la OMS en casos de dolor leve y de opioides para el control del dolor moderado/grave en la SUD de vida. Las recomendaciones estándar de uso racional de opioides en el dolor crónico (115), teniendo en cuenta a la escalada de dosis, pero también en la desescalada o incluso discontinuación, son aplicables en SUD, y pueden ayudar a optimizar el balance beneficio-riesgo. Además, en SUD, algunos efectos adversos como la somnolencia (y/o sedación) pueden ser mejor tolerados. En cada caso, deben valorarse los beneficios y riesgos esperados de forma individualizada, y tener en cuenta las preferencias de los pacientes y sus familias.

De la evidencia a la recomendación

a) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** *grande.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** solo se ha localizado un ECA (116) que comparó la diamorfina con la morfina en pacientes oncológicos incluido en la GPC del NICE (22), que no es aplicable a nuestro contexto dado que la diamorfina no se comercializa ni se usa con esta indicación en España. Por lo tanto, aunque el GEG ha considerado sus resultados, no ha tenido impacto en la formulación de las recomendaciones.
- **Información adicional:** aunque no existe evidencia científica específica en los últimos días de vida, el tratamiento adecuado del dolor puede favorecer la llegada al final de la vida con un nivel de confort y bienestar adecuados. Por lo tanto, a pesar de no existir evidencia científica disponible, la experiencia y conocimiento disponible permiten esperar un razonable beneficio para el paciente.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** *pequeña.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha identificado ningún estudio en SUD.
- **Información adicional:** los efectos adversos más frecuentes de los analgésicos más habitualmente empleados son: náuseas y/o vómitos, estreñimiento, somnolencia/sedación, confusión, rigidez generalizada acompañada de mioclonías, dificultad o depresión respiratoria y delirium.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha identificado ningún estudio relevante en población en SUD.

d) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** *la incertidumbre o variabilidad probablemente no sean importantes.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha identificado ningún estudio.
- **Información adicional:** se han considerado el control del dolor, y la calidad de vida o bienestar como variables críticas para la toma de decisiones, y los efectos adversos, sedación y supervivencia como variables importantes.

Desde el punto de vista del GEG el dolor es uno de los síntomas más temidos en el final de la vida, y no se prevé variabilidad en como los pacientes valoran los desenlaces. Uno de los aspectos a tener en cuenta es que el uso de opioides puede causar somnolencia o sedación, y este puede ser uno de los temas que se prevé que pueda causar alguna variabilidad en las preferencias de los pacientes y sus familias.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha identificado ningún estudio en SUD.
- **Información adicional:** a pesar de la ausencia de evidencia científica en esta etapa de la atención, el GEG considera el balance beneficio-riesgo favorable al uso de fármacos del primer escalón de la OMS en casos de dolor leve y de opioides para el control del dolor moderado/grave en la SUD de vida. Las recomendaciones estándar de uso racional de opioides en el dolor crónico (115), teniendo en cuenta a la escalada de dosis, pero también en la desescalada o incluso discontinuación, son aplicables en SUD, y pueden ayudar a optimizar el balance beneficio-riesgo. Además, en SUD, algunos efectos adversos como la somnolencia (y/o sedación) pueden ser mejor tolerados. En cada caso, deben valorarse los beneficios y riesgos esperados de forma individualizada, y tener en cuenta las preferencias de los pacientes y sus familias.

f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** *costes y reducción de costes insignificante.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio que describa de forma explícita el uso de recursos (costes) o estudios de evaluación económica.
- **Información adicional:** el GEG considera que el coste del tratamiento no es elevado, y que la duración del tratamiento es corta.

g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia de los recursos requeridos?

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio que describa de forma explícita el uso de recursos (costes) o estudios de evaluación económica.

h) El coste-efectividad de la intervención, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha identificado ningún estudio de evaluación económica.
- **Información adicional:** el GEG considera que el incremento del coste está justificado en relación al beneficio (control del dolor).

i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** *probablemente aumenta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado una revisión sistemática sobre el tema.
- **Información adicional:** desde el punto de vista del GEG es importante promover el manejo correcto del dolor dentro del enfoque global de la atención paliativa, para garantizar que todos los pacientes puedan llegar a la SUD con el dolor controlado.

Al igual que en el resto de áreas clínicas de esta guía, puede haber diferencias en el control del dolor en enfermedades oncológicas frente a las no oncológicas. Además, puede haber poblaciones especialmente vulnerables debido a la dificultad de expresar el dolor (por ejemplo, personas con deterioro cognitivo, demencia, discapacidad, problemas para la comunicación, o edad avanzada). Por todo ello la implementación de las recomendaciones de esta guía pueden mejorar la equidad en el acceso al tratamiento del dolor en situación de últimos días y en sus resultados. Para conseguir esto es importante la utilización de las escalas más adecuadas para cada paciente, así como el ajuste de dosis de manera individual.

j) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado una revisión sistemática sobre el tema.
- **Información adicional:** desde el punto de vista del GEG los tratamientos para el adecuado control del dolor serán generalmente aceptables por los pacientes y familiares. Sin embargo, el GEG discute que los mitos y miedos que rodean al uso de opioides en profesionales, pacientes y familia pueden ser una de las principales barreras para un manejo adecuado del dolor. Otra barrera para su aceptabilidad podría ser la presencia de efectos adversos o la dificultad de su valoración en algunas situaciones (por ejemplo, en pacientes con demencia o delirium). El correcto uso de opioides (escalada proporcional a la intensidad del dolor, uso de antieméticos, entre otros) puede mejorar la tolerabilidad a los opioides y, por tanto, su aceptabilidad. Además, es importante tener en cuenta las preferencias de los pacientes y sus allegados, y las posibles preocupaciones o dudas que puedan surgir con respecto al efecto de los fármacos empleados para el control del dolor en los últimos días (por ejemplo, sedación, aceleramiento de la muerte).

Si bien se debe siempre perseguir un correcto control del dolor, también debemos explicar al paciente y a los cuidadores que uno de los efectos de la medicación opioide es el aumento del grado de sedación. El paciente puede libremente considerar que un

nivel mejor de control de dolor puede no ser deseable en esta situación si ello trae implícita una mayor sedación. Inversamente, algunos pacientes pueden aceptar un cierto nivel de sedación para obtener el adecuado control del dolor. Por otra parte, un aumento de los opioides por encima del nivel necesario o su empleo sistemático en ausencia de dolor como complemento para la sedación no son una estrategia correcta.

k) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** sí.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado una revisión sistemática sobre el tema.
- **Información adicional:** las principales cuestiones relacionadas con la factibilidad pueden ser las descritas previamente en relación a la aceptabilidad: formación de los profesionales y visión de los pacientes y sus familias. Paralelamente, se debe informar adecuadamente sobre el manejo del dolor (especialmente de opioides) y sobre los efectos secundarios esperables y las pautas de adecuación a pacientes y familiares. Otra cuestión importante que el grupo ha intentado enfatizar en las recomendaciones es que, en presencia de dolor, se debe valorar el establecimiento de pautas de rescate previas y formar al paciente y a los cuidadores y/o familiares para que puedan administrarlas sin necesidad de una presencia continua del personal sanitario, cuando ello es posible.

l) Otras consideraciones

El GEG está de acuerdo en la relevancia de los CP precoces y de la atención paliativa como un continuum que desemboca en una SUD, entendiendo que el correcto control del dolor debe comenzar en etapas previas a la SUD. Al igual que en el manejo de otros síntomas, la prescripción anticipada (prescripción de fármacos en previsión de la aparición síntomas, con el objetivo de favorecer un alivio rápido si el paciente desarrolla dichos síntomas), junto con formación específica a la familia/cuidadores para su manejo, son herramientas fundamentales para el control del dolor. Es decir, la etapa final de vida no debería ser sino una etapa más del continuum de los cuidados de las enfermedades avanzadas y progresivas. Por ello la buena práctica clínica en etapas anteriores suele repercutir en una mejor gestión de la SUD.

El GEG ha discutido sobre la relevancia de la formación en manejo del dolor para los profesionales sanitarios implicados en la atención en SUD, y aunque no ha generado una recomendación específica, ha concluido que las carencias actuales en formación reglada podrían suponer una barrera independiente para el correcto manejo del dolor en SUD. Además, se discute sobre la barrera que suponen las creencias de sanitarios, cuidadores y pacientes sobre las consecuencias de emplear dosis altas de opioides, tanto en un supuesto acortamiento del tiempo de supervivencia (no demostrado) (117, 118), como en un aumento de la sedación. Por ello se han considerado estas barreras en el análisis de la aceptabilidad y factibilidad.

El GEG considera que la valoración del dolor es fundamental para su control efectivo. Aunque no se ha llevado a cabo una revisión sistemática específica sobre el tema, se han realizado recomendaciones de buena práctica clínica, siguiendo las recomendaciones generales para la evaluación del dolor. Se considera que la escala visual analógica (EVA), o alguna de las otras escalas unidimensionales de valoración del dolor, siguen siendo de elección. En aquellas situaciones en las que estas escalas no son aplicables no existe un consenso claro sobre cual/es serían de elección, pero las más empleadas en CP son la escala de expresión facial, escala de Campbell o la PAINAD (*Pain Assessment in Advanced Dementia*) (escalas conductuales) (ver anexo 4). También consideramos que la familia/cuidadores pueden ser una fuente de información sobre dolor y otras fuentes de inquietud, cuando el deterioro del paciente impide una obtención directa de información o como complemento a esta.

Se expone la sensación basada en la experiencia clínica de los miembros del GEG de una tendencia importante a la indicación de opioides incluso en ausencia de dolor, especialmente en pacientes oncológicos, y por ese motivo se recomienda no prescribir analgésicos de forma sistemática, si no de forma individualizada en función de las necesidades actuales y/o anticipadas.

Se discute que en un dolor de inicio reciente o en una descompensación del dolor basal, aunque se trate de una SUD, debe explorarse la posibilidad de una causa reversible tratable (como la retención urinaria, angustia o la impactación fecal).

El GEG discute la indicación concreta de uno u otro grupo de fármacos. Finalmente, decide establecer los opioides como fármaco de elección en la SUD para el dolor moderado/grave, siempre sujeto al cumplimiento de las normas estándar de ajuste de tratamiento en función de la intensidad del dolor, balance riesgo-beneficio, efectos secundarios, y descarte previo de causas reversibles y posibilidad de manejo no farmacológico, por:

- la posibilidad de aumento progresivo de dosis según aumento de necesidades sin techo terapéutico,
- la disponibilidad de vías de administración alternativas a la oral, que es reducida en la mayoría de pacientes en SUD,
- la rapidez en lograr un correcto control del dolor.

Si bien no hay una evidencia concreta en situación de últimos días, el grupo considera que la medicación específica para el dolor neuropático debe mantenerse en la medida de lo posible si ya estaba pautada y era efectiva, salvo presencia de efectos adversos no tolerados o pérdida de la vía oral. El inicio de medicación específica para el dolor neuropático en situación de últimos días no parece razonable debido al largo tiempo de inicio de acción que presentan todos estos fármacos.

7.3 Disnea

Recomendaciones

1. Se recomienda mantener o iniciar el tratamiento específico si se conoce el problema que causa la disnea (por ejemplo, edema pulmonar o derrame pleural) y el balance beneficio-riesgo individualizado es favorable [BPC, adaptada].
2. Se recomienda realizar inicialmente un manejo no farmacológico de la disnea en una persona en los últimos días de vida, asociado a las medidas farmacológicas en caso de ser necesario [BPC, adaptada].
3. Se recomienda ofrecer una prueba terapéutica de oxigenoterapia independiente de la hipoxemia en caso de que las medidas no farmacológicas no produzcan un alivio de la disnea, y mantenerla si el paciente/familia perciben un beneficio [BPC, nueva].
4. Se recomienda añadir tratamiento sintomático si el control de la disnea es inadecuado con las medidas previas: morfina, midazolam, o la combinación de ambos [Débil a favor, adaptada].

Justificación

Se han emitido tres recomendaciones de buena práctica clínica orientadas a la indicación de tratamiento farmacológico y al inicio de medidas no farmacológicas. La recomendación sobre el uso de fármacos (opioides, benzodiacepina (BDZ) y su combinación) es débil a favor teniendo en cuenta la calidad de la evidencia y el balance beneficio-riesgo.

Justificación detallada

Certeza global en la evidencia sobre los efectos: la calidad global de la evidencia considerada es de moderada a muy baja, y procede de tres estudios (dos ECA y un estudio comparativo no aleatorizado) con limitaciones metodológicas. Los resultados no han podido meta-analizarse teniendo en cuenta la variabilidad en los diseños y variables de resultado. Las variables calidad de vida y supervivencia no se consideraron en ninguno de los estudios, mientras que la sedación solo se consideró en uno de los estudios.

Balance beneficio-riesgo: teniendo en cuenta que la disnea en los últimos días es un síntoma que genera un importante malestar en los pacientes y su relación e interacción con otros síntomas (como por ejemplo la ansiedad) es importante establecer medidas terapéuticas apropiadas y que permitan su control y con ello aliviar el sufrimiento, teniendo en cuenta intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Los opioides, BDZ y su combinación podrían ser opciones terapéuticas beneficiosas, pero siempre será necesario tener en cuenta los efectos adversos asociados.

De la evidencia a la recomendación

a) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** *variable*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** existe evidencia de dos ECA y un estudio comparativo no aleatorizado considerados en la GPC del NICE (22). No se ha localizado ningún estudio posterior que cumpla con los criterios de inclusión.

En la actualización de la búsqueda no se identificó ningún estudio primario adicional ni evaluación económica. Se identificaron dos revisiones Cochrane sobre

opioides para la disnea refractaria en pacientes con enfermedad avanzada y terminal (124) y sobre benzodiacepinas para el tratamiento de la disnea en enfermedades oncológicas y no oncológicas (125), pero solo se incluyó un único estudio con pacientes en situación terminal (Navigante et al., 2006) (126) (ya incluido en la GPC del NICE).

Morfina versus midazolam versus combinación de morfina y midazolam

Existe evidencia de moderada-baja calidad derivada del ECA realizado por Navigante et al. (126) (n=101, pacientes con cáncer hospitalizados y pronóstico de menos de una semana) que sugiere que la combinación de morfina y midazolam fue más beneficiosa clínicamente que ambos fármacos de forma individual para conseguir un alivio de la disnea a las 24 y 48 horas de su inicio. Sin embargo, en este mismo estudio no se encontraron diferencias entre la combinación de morfina y midazolam frente a la morfina sola en la intensidad de la disnea a las 24 o 48 horas.

Oxígeno versus aire

Existe evidencia de muy baja calidad de un ECA cruzado en pacientes con cáncer terminal (Booth et al., 1996 (127), n=38, media de supervivencia 19 días) que sugiere que no hay diferencias entre oxígeno y aire proporcionados por cánula nasal en la intensidad de la disnea (medida a los 15 minutos de la administración). No se reportaron efectos adversos en ninguno de los grupos.

Oxígeno versus morfina o hidromorfona versus aire

Existe evidencia de muy baja calidad de un estudio prospectivo no aleatorizado [Clemens et al., 2009 (128)]; en personas con enfermedad incurable (n=46) a las que se les proporcionaron las intervenciones secuencialmente, que sugiere que los opioides son más beneficiosos en comparación con el oxígeno o el aire en la reducción de la disnea. También existe evidencia de muy baja calidad del mismo estudio, que sugiere que no hay diferencias entre el oxígeno y aire en la reducción de la disnea.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** *pequeña.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** los estudios incluidos no reportaron efectos adversos.
- **Información adicional:** los efectos indeseables son los derivados de los efectos secundarios de opioides y BDZ, principalmente la disminución del nivel de alerta y la posibilidad de depresión del centro respiratorio. Esto se reduce con la utilización de opioide y BDZ en dosis bajas y siempre proporcionales al grado de disnea y sufrimiento.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** *baja.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** la calidad global de la evidencia considerada es de moderada a muy baja, y procede de tres estudios [dos ECA (126, 127) y un estudio comparativo no aleatorizado (128)] con limitaciones metodológicas. Los resultados no han podido meta-analizarse teniendo en cuenta la variabilidad en los diseños y variables de resultado. Las variables calidad de vida y supervivencia no se consideraron en ninguno de los estudios, mientras que la sedación solo se consideró en uno de los estudios.

d) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** *la incertidumbre o variabilidad probablemente no sean importantes.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado una revisión sistemática sobre el tema.
- **Información adicional:** se consideraron variables de resultado claves el control de síntomas y la calidad de vida. También se consideraron importantes los eventos adversos, sedación y el tiempo de supervivencia.

Desde el punto de vista del GEG la incertidumbre o variabilidad probablemente no sean importantes, teniendo en cuenta que es un síntoma limitante que causa elevado sufrimiento y de difícil control, siendo la segunda causa de sedación paliativa en algunas series (113).

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** teniendo en cuenta que la disnea en los últimos días es un síntoma que genera un importante malestar en los pacientes y su relación e interacción con otros síntomas (como por ejemplo la ansiedad) es importante establecer medidas terapéuticas apropiadas y que permitan su control y con ello aliviar el sufrimiento, teniendo en cuenta intervenciones farmacológicas y no farmacológicas. Los opioides, BDZ y su combinación podrían ser opciones terapéuticas beneficiosas, pero siempre será necesario tener en cuenta los efectos adversos asociados.

f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** *costes y reducción de costes insignificante.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio que describa de forma explícita el uso de recursos (costes) o estudios de evaluación económica.
- **Información adicional:** los fármacos y medidas recomendadas no tienen un coste elevado ni una duración prolongada.

g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio que describa de forma explícita el uso de recursos (costes) o estudios de evaluación económica.
- **Información adicional:** el coste de los fármacos y medidas recomendadas es razonable teniendo en cuenta que el mal control de la disnea puede originar la utilización de tratamientos específicos o la realización de pruebas diagnósticas o incluso el ingreso hospitalario.

h) La relación coste-efectividad, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio de evaluación económica.
- **Información adicional:** se podría considerar que la relación coste efectividad favorece a la intervención, al no tener un coste o duración elevada.

i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** *probablemente aumenta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado una revisión sistemática sobre el tema.
- **Información adicional:** la equidad dependerá de que los profesionales que atienden al paciente en SUD apliquen estas medidas que se pueden aplicar en cualquier ámbito asistencial. La implementación de las recomendaciones podría aumentar la equidad.

j) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado una revisión sistemática sobre el tema.
- **Información adicional:** la disnea y la taquipnea asociada originan un gran malestar y sufrimiento a los pacientes y familiares y su presencia se identifica con mal final de la vida. Debido a ello, el GEG considera que la aceptabilidad de los tratamientos por parte de pacientes y familias será buena salvo que se produzca la aparición de efectos secundarios, sobre todo disminución del nivel de alerta o sedación no deseada. A este respecto la utilización de dosis proporcionadas es clave.

k) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado una revisión sistemática sobre el tema.
- **Información adicional:** no se han identificado factores que puedan afectar de forma sustancial a la factibilidad de las recomendaciones.

l) Otras consideraciones

El GEG discute que a pesar de la ausencia de evidencia científica está de acuerdo en que el tratamiento de la disnea en la SUD es similar al de etapas anteriores de la atención paliativa y debe basarse en:

- Medidas no farmacológicas (que hay que aplicar siempre y desde el inicio) (ver anexo 4).
- Tratamiento específico de la etiología, que implicará en ocasiones la realización de pruebas. Su aplicación dependerá de una valoración cuidadosa e individualizada de beneficios/inconvenientes en esta fase de SUD, así como de la aceptación por parte del paciente/familia.
- Administración de oxígeno solo si produce una mejoría de la disnea, independientemente de datos objetivos como la hipoxemia o la taquipnea.

- Tratamiento paliativo sintomático (que es el que se desarrolla en esta pregunta clínica) que incluye oxígeno, opioides y benzodiazepinas. Su aplicación será progresiva en función de la intensidad de la disnea y grado de control.
- Sedación paliativa. De aplicación en disnea refractaria a las medidas anteriores.

En cuanto al tratamiento etiológico (por ejemplo, antibióticos, corticoesteroides, broncodilatadores) el GEG está de acuerdo en que, aunque su beneficio (eficacia) se puede extrapolar de estudios realizados en pacientes con mayor supervivencia, el beneficio real para el paciente en SUD puede ser menor que en fases previas de su enfermedad, así como pueden cambiar los deseos/valores del paciente y su familia. El GEG considera que algunas intervenciones invasivas como la toracocentesis no son apropiadas en el escenario de SUD, y en el caso del uso de ventilación no invasiva con presión positiva u oxígeno a altoflujo, su balance beneficio-riesgo podría ser desfavorable en la mayoría de los pacientes.

7.4 Náuseas y vómitos

Recomendaciones

1. Se recomienda evaluar las causas de las náuseas y vómitos en situación de últimos días de manera proporcionada. Entre las causas podrían incluirse [BPC, adaptada]:
 - Algunos fármacos.
 - Quimioterapia y radioterapia.
 - Causas psicológicas.
 - Causas bioquímicas, por ejemplo, hipercalcemia.
 - Presión intracraneal elevada.
 - Trastornos de la motilidad gastrointestinal.
 - Obstrucción intestinal.
2. Se recomienda considerar medidas no farmacológicas para tratar las náuseas y vómitos en personas en situación de los últimos días de vida [BPC, adoptada].
3. Para el tratamiento de las náuseas y vómitos en personas con obstrucción intestinal se sugiere, además del resto de medidas farmacológicas y no farmacológicas [Débil a favor, adaptada]:
 - Butilbromuro de hioscina o escopolamina como tratamiento antisecretor de primera línea.
 - Octreótido si los síntomas no mejoran a las 24 horas del tratamiento con butilbromuro de hioscina.
4. En el resto de situaciones clínicas se sugiere emplear la medicación antiemética estándar en la atención paliativa: neurolepticos, antihistamínicos, procinéticos, antagonistas 5 HT3, corticoides y benzodiazepinas [BPC, nueva].

Justificación

Se han emitido dos recomendaciones de buena práctica clínica orientadas a la evaluación de las causas de náuseas y vómitos y al inicio de medidas no farmacológicas. En casos de obstrucción intestinal se ha emitido una recomendación débil a favor teniendo en cuenta la calidad de la evidencia; para el resto de escenarios clínicos se ha realizado una recomendación de buena práctica clínica debido a la ausencia de estudios en la situación de últimos días.

Justificación detallada

Calidad de la evidencia (certeza): no se han encontrado ECAs para los antieméticos estándar en SUD. Globalmente la calidad de la evidencia es muy baja para todas las variables evaluadas, y centrada en la efectividad de la hioscina butilbromuro y el octeótido en personas con obstrucción intestinal. Ningún estudio incluyó resultados sobre el efecto de los tratamientos en calidad de vida y la sedación se valoró en dos estudios, pero con medidas subrogadas (somnolencia y fatiga). Las muestras de los estudios eran pacientes con cáncer y obstrucción intestinal no candidatos a cirugía, en uno de ellos los pacientes no se encontraban en los últimos días de vida (aunque se incluyó porque se recogieron los resultados hasta el último día de vida). El tamaño muestral de dos de los estudios incluidos era muy pequeño (n=15 y n=17), y en el que incluyó una muestra mayor (n=68) hubo una

alta tasa de abandonos. Además, los datos no han podido agregarse debido a las diferencias en las dosis y pautas de tratamiento.

Balance entre los efectos deseables e indeseables esperados: la evidencia sobre la eficacia de los dos fármacos evaluados no es concluyente. Dos de los ECA incluidos encontraron un beneficio clínico del octreótido en comparación con la hioscina butilbromuro en el control de las náuseas y la frecuencia de los vómitos, aunque uno de ellos solo mostró beneficios cuando se empleó en el ámbito domiciliario y no en el hospitalario. El tercer ECA no encontró diferencias entre los dos fármacos en el control de las náuseas. En cuanto a la seguridad, en dos de los estudios no se encontraron diferencias en los síntomas boca seca y mareo.

Desde el punto de vista del GEG la medicación antiemética en los últimos días presenta un balance beneficio-riesgo favorable (y en el caso específico de obstrucción intestinal tanto la hioscina butilbromuro como el octreótido).

De la evidencia a la recomendación

a) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** *grande*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** la GPC del NICE incluyó 3 ECA (132-135) que compararon hioscina butilbromuro frente a octreótido (ambos por vía subcutánea) en pacientes oncológicos con obstrucción intestinal. En la actualización de la búsqueda no se identificó ningún estudio primario adicional ni evaluación económica.

Se identificaron 5 revisiones Cochrane sobre diferentes fármacos (levopremomazina, droperidol, corticoides, haloperidol y olanzapina) para el tratamiento de las náuseas/vómitos en atención paliativa (136-140) pero ninguna de ellas abordó específicamente los últimos días de vida, ni incluyeron estudios que cumplieren los criterios de inclusión/exclusión de esta revisión.

De los estudios incluidos en la GPC del NICE, uno de ellos (n=15) mostró mayor beneficio clínico del octreótido tanto en el ámbito hospitalario como en el domiciliario (134, 135). Sin embargo, otro estudio (n=17) encontró beneficios en el manejo de las náuseas para el octreótido en el ámbito domiciliario, pero no en el hospital (133). El tercer estudio (n=68), realizado únicamente en el ámbito domiciliario, no encontró diferencias clínicas entre ambos fármacos en el efecto en las náuseas y los vómitos (132).

- **Información adicional:** desde el punto de vista del GEG y su experiencia en la práctica clínica, la medicación antiemética estándar en CP es efectiva en SUD.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** *pequeña*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** dos de los estudios incluidos analizaron las diferencias entre el butilbromuro de hioscina y el octeótido, y no encontraron diferencias entre ambos en los efectos adversos boca seca y sedación/mareo (133-135).
- **Información adicional:** desde el punto de vista del GEG los fármacos más frecuentemente empleados en la práctica clínica son generalmente bien tolerados.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** *muy baja.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se han encontrado ECAs para los antieméticos estándar en SUD. Globalmente la calidad de la evidencia es muy baja para todas las variables evaluadas, y centrada en la efectividad de la hioscina butilbromuro y el octeótrido en personas con obstrucción intestinal. Ningún estudio incluyó resultados sobre el efecto de los tratamientos en calidad de vida y la sedación se valoró en dos estudios, pero con medidas subrogadas (somnia y fatiga). Las muestras de los estudios son pacientes con cáncer y obstrucción intestinal no candidatos a cirugía, en uno de ellos los pacientes no se encontraban en los últimos días de vida (aunque se incluyó porque se recogieron los resultados hasta el último día de vida).

El tamaño muestral de dos de los estudios es muy pequeño (n=15 y n=17), y en el que incluyó una muestra mayor (n=68) hubo una alta tasa de abandonos. Además, los datos no han podido agregarse debido a las diferencias en las dosis y pautas de tratamiento.

d) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** *la incertidumbre o variabilidad probablemente no sean importantes.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado una revisión sistemática sobre el tema.
- **Información adicional:** se consideraron variables de resultado claves el control de las náuseas, número de episodios de vómitos y calidad de vida. También se consideraron como variables importantes los eventos adversos, la sedación y el tiempo de supervivencia.

El GEG considera que la variabilidad sobre cómo los pacientes valoran los resultados probablemente no sea importante.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** la evidencia sobre la eficacia de los dos fármacos evaluados no es concluyente. Dos de los ECA incluidos encontraron un beneficio clínico del octeótrido en comparación con la hioscina butilbromuro en el control de las náuseas y la frecuencia de los vómitos, aunque uno de ellos solo mostró beneficios cuando se empleó en el ámbito domiciliario y no en el hospitalario. El tercer ECA no encontró diferencias entre los dos fármacos en el control de las náuseas. En cuanto a la seguridad, en dos de los estudios no se encontraron diferencias en los síntomas boca seca y mareo.
- **Información adicional:** desde el punto de vista del GEG la medicación antiemética en los últimos días presenta un balance riesgo-beneficio favorable (y en el caso específico de obstrucción intestinal tanto la hioscina butilbromuro como el octeótrido).

f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** *variable.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio que describa de forma explícita el uso de recursos (costes) o estudios de evaluación económica.
- **Información adicional:** el octreótido es más caro que la hioscina de butilbromuro y, por lo tanto, debido a que la evidencia sugiere que podrían ser igual de efectivos y seguros, se ha recomendado la opción menos costosa como primera línea de tratamiento.

g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio que describa de forma explícita el uso de recursos (costes) o estudios de evaluación económica.
- **Información adicional:** se han tenido en cuenta los costes unitarios de los diferentes fármacos.

h) La relación coste-efectividad, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio de evaluación económica.
- **Información adicional:** en los casos de obstrucción intestinal se ha recomendado la opción menos costosa como primera línea, al presentar un balance beneficio-riesgo similar.

i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** *probablemente aumenta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado una revisión sistemática sobre el tema.
- **Información adicional:** no se ha identificado ningún aspecto específico que pueda afectar a la equidad. Dependerá que los profesionales que atienden al paciente en SUD apliquen los tratamientos que permitan controlar las náuseas y vómitos, que se pueden emplear en cualquier ámbito asistencial.

j) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado una revisión sistemática sobre el tema.
- **Información adicional:** teniendo en cuenta el malestar que producen los síntomas evaluados, el GEG considera que el uso de medidas no farmacológicas y de fármacos puede ser aceptable para la mayoría de pacientes y familiares.

Aunque desde el punto de vista del GEG los fármacos habitualmente empleados para el control de las náuseas y los vómitos son bien tolerados, es importante tener en cuenta que algunos de ellos pueden producir sedación (por ejemplo, agentes antipsicóticos).

k) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *sí*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado una revisión sistemática sobre el tema.
- **Información adicional:** no se han identificado factores que puedan afectar de forma sustancial a la factibilidad de las recomendaciones.

l) Otras consideraciones

Aunque el tratamiento de las náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia y radioterapia está apoyado en evidencia derivada de ensayos controlados aleatorizados, no existe evidencia de buena calidad para otras indicaciones de náuseas y vómitos, especialmente en la situación de últimos días. Por ello, una de las aproximaciones más extendidas en otras guías es la recomendación de diferentes tratamientos según la causa de las náuseas y/o vómitos, por ejemplo (20, 141, 142).

Por ello, el GEG enfatiza la importancia de una adecuada valoración de los mecanismos etiológicos y los factores implicados para poder iniciar un tratamiento individualizado, considerando los riesgos y beneficios de la medicación. A la hora de la selección de un fármaco determinado es importante considerar que puede ser efectivo para más de un síntoma que esté experimentando el paciente.

Se resalta la importancia de la prevención de la aparición de náuseas y vómitos vigilando, sobre todo en los casos en los que las causas puedan ser potencialmente evitables o tratables, los efectos secundarios de los tratamientos, la presencia de íleo adinámico, estreñimiento u obstrucción intestinal. Al igual que en el resto de síntomas en el final de la vida, será importante considerar medidas no farmacológicas.

En aquellos casos en los que los pacientes llegan a los últimos días con algún tratamiento antiemético, puede producirse un empeoramiento debido a la progresión de la enfermedad. En estos casos puede ser necesario valorar un aumento de dosis o el cambio a otras alternativas terapéuticas o cambio en la vía de administración.

7.5 Ansiedad y delirium

Recomendaciones

1. Se recomienda evaluar la presencia de ansiedad y delirium (con o sin agitación) en todo paciente en situación de últimos días [BPC, nueva].
2. Se recomienda explorar y manejar de manera proporcionada a la situación de últimos días y deseos del paciente y sus allegados, las posibles causas de ansiedad o delirium, por ejemplo, dolor, retención urinaria o impactación fecal [BPC, adaptada].
3. Se recomienda aplicar medidas no farmacológicas de prevención y manejo de la ansiedad y el delirium. Se recomienda realizar soporte y educación a la familia [BPC, adaptada].
4. Se recomienda considerar el uso de benzodiazepinas para controlar la ansiedad [BPC, adaptada].
5. Se recomienda considerar el uso de un medicamento antipsicótico clásico para controlar el delirium, y en caso de ausencia de respuesta su combinación con benzodiazepinas [BPC, adaptada].

Justificación

Se han emitido cinco recomendaciones de buena práctica clínica orientadas a mejorar la evaluación y la aplicación de medidas no farmacológicas. Dado que no se han localizado estudios que evalúen la efectividad y seguridad de los fármacos para el tratamiento de la ansiedad y el delirium en situación de últimos días, se recomiendan los fármacos más empleados en la práctica clínica y con más experiencia en su uso en esta fase.

Justificación detallada

No aplicable.

De la evidencia a la recomendación

a) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

- **Juicio:** *grande*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se han identificado estudios.
- **Información adicional:** el GEG está de acuerdo en la importancia del manejo de estos síntomas y realizar recomendaciones, a pesar de la ausencia de evidencia científica. Por lo tanto, se han recomendado los fármacos más empleados en la práctica clínica y con más experiencia en su uso.

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

- **Juicio:** *variable*.
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se han identificado estudios.
- **Información adicional:** los fármacos recomendados pueden causar sedación no deseada. Los antipsicóticos pueden provocar síntomas extrapiramidales, particularmente relevantes en subgrupos de pacientes (como pacientes con Parkinson). Los riesgos en cada caso deberán ser comunicados al paciente y su familia y ser tenidos en cuenta en la toma de decisiones.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio que cumpliera los criterios de inclusión sobre el manejo de la ansiedad y el delirium en la situación de últimos días.

En la GPC del NICE (22) tampoco localizaron ningún estudio para el manejo de estos síntomas, al igual que otras revisiones recientes (151-153).

d) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** *la incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado una revisión sistemática del tema.
- **Información adicional:** se consideraron variables de resultado claves el control de los síntomas, número de episodios y calidad de vida. También se consideraron como variables importantes los eventos adversos, la sedación y el tiempo de supervivencia.

Desde el punto de vista del GEG la variabilidad en como los pacientes valoran los resultados probablemente no sea importante, teniendo en cuenta la naturaleza de los síntomas.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** el GEG está de acuerdo en que es importante el manejo de estos síntomas debido a su importante impacto y en que el balance beneficio-riesgo de los fármacos más empleados es favorable. Además, el adecuado manejo de la ansiedad y el delirium puede prevenir estados de agitación.

f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** *costes y reducción de costes insignificante.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio que describa de forma explícita el uso de recursos (costes) o estudios de evaluación económica.
- **Información adicional:** se han considerado los costes unitarios de los principales fármacos recomendados, y no hay diferencias sustanciales en los costes de los fármacos más frecuentemente empleados.

g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio que describa de forma explícita el uso de recursos (costes) o estudios de evaluación económica.

h) La relación coste-efectividad, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio de evaluación económica.
- **Información adicional:** los recursos necesarios son insignificantes, por lo que tendrían una relación de coste-efectividad favorecedora a la intervención.

i) ¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?

- **Juicio:** *aumenta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado revisión sistemática del tema.
- **Información adicional:** no se ha identificado ningún aspecto específico que puedan afectar a la equidad. Dependerá que los profesionales que atienden al paciente en SUD apliquen los tratamientos que permitan controlar la ansiedad, el delirium y la agitación, que se pueden emplear en cualquier ámbito asistencial. La implementación de las recomendaciones podría aumentar la equidad.

j) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado revisión sistemática del tema.
- **Información adicional:** teniendo en cuenta el malestar que producen los síntomas evaluados, el grupo considera que el uso de medidas no farmacológicas y de fármacos puede ser aceptable para la mayoría de pacientes y familiares.

k) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado revisión sistemática del tema.
- **Información adicional:** no se han identificado factores que puedan afectar de forma sustancial a la factibilidad de las recomendaciones.

l) Otras consideraciones

EL GEG discute sobre la relevancia de las medidas no farmacológicas en la prevención y control de la ansiedad, el delirium y la agitación. También en que deben ser tenidos en cuenta aquellos factores que pueden desencadenar estos síntomas y en las medidas para la prevención de accidentes o autolesiones no intencionadas.

7.6 Estertores

Recomendaciones

1. Se recomienda, cuando una persona entra en situación de últimos días, evaluar la aparición de estertores para valorar el inicio de un manejo precoz [BPC, adaptada].
2. Se recomienda informar sobre las causas de los estertores y resolver las dudas que puedan surgir, incidiendo en que, aunque el ruido puede ser angustiante, es poco probable que cause molestias a la persona enferma por el bajo nivel de conciencia [BPC, adaptada].
3. Se recomienda iniciar medidas no farmacológicas para aliviar los estertores, para reducir cualquier malestar en las personas al final de la vida y en su entorno [BPC, adaptada].
4. Se recomienda considerar tratamiento farmacológico de los estertores cuando la aplicación de las medidas no farmacológicas y un correcto proceso comunicativo con el paciente y su familia son insuficientes [BPC, adaptada].
5. Se sugiere el uso de butilbromuro de escopolamina como primera opción, aunque la atropina o bromhidrato de escopolamina pueden emplearse como alternativas [Débil a favor, adaptada].

Justificación

Se ha emitido una recomendación débil a favor sobre el empleo de fármacos para los estertores en la SUD, teniendo en cuenta la calidad de la evidencia, muy baja según GRADE, y el balance riesgo-beneficio de los tratamientos. Esta recomendación se acompaña de una serie de recomendaciones de práctica clínica enfocadas a la identificación y manejo temprano de los estertores, a la mejora del proceso comunicativo y a la puesta en marcha de medidas no farmacológicas.

Justificación detallada

Certeza global en la evidencia: se consideró evidencia de calidad moderada a muy baja de cinco ECA (n=524) (155-159) y tres estudios de cohortes (n=374) (160-163) en personas en los últimos días de vida con cáncer avanzado (n=822) y enfermedades no oncológicas (n=76). A pesar de que dos de los ECA fueron mejores teniendo en cuenta su diseño y tamaño muestral, el resto de ECA fueron pequeños o ensayos piloto y los estudios observacionales fueron retrospectivos. La variable de resultado crítica, mejoría de los estertores, fue considerada en los 8 estudios (n=898). Ninguno de los estudios consideró la variable calidad de vida. Los resultados no pudieron metanalizarse debido a la variabilidad en las variables de resultado, en el diseño y tiempos de seguimiento. Las escalas empleadas para la valoración de los estertores en los estudios en algunos casos se describieron de forma pobre y son subjetivas.

Balance entre los efectos deseables e indeseables esperados: el GEG, tras revisar la evidencia científica disponible ha concluido que los fármacos revisados son igual de eficaces para el manejo de los estertores, y no pudo priorizar un fármaco sobre el otro (se ha recomendado como primera opción el butilbromuro de escopolamina por ser uno de los más empleados). Desde el punto de vista del GEG en general los fármacos evaluados son bien tolerados, y algunos efectos secundarios, como la reducción del nivel de alerta pueden

ser beneficiosos en la SUD. Aunque la efectividad de los fármacos es modesta, no existen otros tratamientos (salvo las medidas no farmacológicas).

De la evidencia a la recomendación

a) ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables esperados?

– **Juicio:** *moderada*.

– **Evidencia procedente de la investigación:** se consideró evidencia de calidad moderada a muy baja de cinco ECA (n=524) (155-159) y tres estudios de cohortes (160-163) (n=374) en personas en los últimos días de vida con cáncer avanzado (n=822) y enfermedades no oncológicas (n=76). La variable de resultado crítica mejoríade los estertores fue considerada en los ocho trabajos (n=898). Cuatro estudios no encontraron diferencias en la mejoría de ruidos respiratorios entre medicamentos (155, 158, 160, 161), un estudio encontró resultados favorables al placebo (159), un estudio encontró resultados favorables a la atropina (158) y dos estudios encontraron resultados favorables al glicopirronio (157, 163). Un ECA (n=130) encontró que, en personas con cáncer, la atropina era menos sedante que el butilbromuro de hioscina o el bromhidrato de hioscina (158). Ningún estudio informó sobre calidad de vida.

La evidencia no permite establecer la superioridad del bromuro de atropina, bromuro de glicopirronio, escopolamina bromhidrato y butilbromuro de escopolamina para el tratamiento de los estertores en los últimos días, y la magnitud de los efectos es globalmente modesta. El octreótrido solo fue evaluado en un pequeño ensayo (n=21) que lo comparó con escopolamina bromhidrato y obtuvo peores resultados en el control de los estertores (155).

b) ¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables esperados?

– **Juicio:** *pequeña*.

– **Evidencia procedente de la investigación:** la escopolamina bromhidrato ha sido asociada a un peor perfil de seguridad teniendo en cuenta el nivel de consciencia (podría producir una mayor disminución de consciencia), y también se ha asociado a la aparición de agitación, y por lo tanto deberá tenerse en cuenta a la hora de su prescripción.

– **Información adicional:** aunque no han sido informados en los estudios, existen otros efectos adversos comunes a los anticolinérgicos que deberán ser tenidos en cuenta como la sequedad bucal o la retención urinaria. Además, la atropina podría afectar a la contractilidad cardíaca y provocar arritmias.

El GEG considera que los fármacos recomendados son generalmente bien tolerados.

c) ¿Cuál es la certeza global en la evidencia sobre los efectos?

– **Juicio:** *muy baja*.

– **Evidencia procedente de la investigación:** se consideró evidencia de calidad moderada a muy baja de cinco ECA (n=524) (155-159) y tres estudios de cohortes (160-163) (n=374) en personas en los últimos días de vida con cáncer avanzado (n=822) y enfermedades no oncológicas (n = 76). A pesar de que dos de los ECA fueron mejores teniendo en cuenta su diseño y tamaño muestral, el resto de los ECA fueron pequeños o ensayos piloto y los estudios observacionales fueron retrospectivos. La variable de resultado crítica mejoría de los estertores fue considerada en los ocho trabajos (n=898). Ninguno de los estudios consideró la variable calidad de vida. Los

resultados no pudieron metanalizarse debido a la variabilidad en las variables de resultado, en el diseño y tiempos de seguimiento.

Las escalas empleadas para la valoración de los estertores en los estudios en algunos casos se describieron de forma pobre y son subjetivas (habitualmente cumplimentadas por enfermería).

d) ¿Existe incertidumbre o variabilidad importante sobre cómo los pacientes valoran los desenlaces principales?

- **Juicio:** *la incertidumbre o la variabilidad probablemente no sean importantes.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado revisión sistemática del tema.
- **Información adicional:** se han considerado las siguientes variables críticas para la toma de decisiones: control de síntomas, calidad de vida/bienestar/confort y reducción del ruido respiratorio. Como variables importantes para la toma de decisiones se han considerado: eventos adversos, supervivencia, sedación.

El GEG considera que no existirían diferencias sustanciales en cómo los pacientes valoran los desenlaces principales.

e) El balance entre los efectos deseables e indeseables esperados, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *probablemente favorece a la intervención.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** el GEG, tras revisar la evidencia científica disponible ha concluido que los fármacos revisados son igual de eficaces para el manejo de los estertores, y no pudo priorizar un fármaco sobre el otro.

Desde el punto de vista del GEG en general los fármacos evaluados son bien tolerados, y, algunos efectos secundarios, como la reducción del nivel de alerta pueden ser beneficiosos en la SUD. Aunque la efectividad de los fármacos es modesta, no existen otros tratamientos (salvo las medidas no farmacológicas).

- **Información adicional:** dada la incertidumbre en los efectos del tratamiento farmacológico, el balance beneficio-riesgo deberá valorarse de forma individualizada, considerando principalmente el impacto de los estertores en el paciente y sus familiares, el estado global de paciente y los tratamientos que esté recibiendo. Sin embargo, en general el balance beneficio-riesgo es favorable en la mayoría de los casos.

f) ¿Cuál es la magnitud de los recursos requeridos (costes)?

- **Juicio:** *costes y reducción de costes insignificante.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio que describa de forma explícita el uso de recursos (costes) o estudios de evaluación económica.
- **Información adicional:** los costes unitarios de los fármacos recomendados son similares, y por tanto el grupo de trabajo no considera relevante hacer una mención especial al respecto.

g) ¿Cuál es la certeza en torno a la evidencia sobre los recursos requeridos?

- **Juicio:** *no hay estudios incluidos.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio que describa de forma explícita el uso de recursos (costes) o estudios de evaluación económica.

h) La relación coste-efectividad, ¿favorece a la intervención o a la comparación?

- **Juicio:** *no aplica.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha localizado ningún estudio de evaluación económica.
- **Información adicional:** siendo tan insignificante la magnitud de recursos se asume que la estrategia de intervención es coste-efectiva.

i) ¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?

- **Juicio:** *aumenta.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado revisión sistemática del tema.
- **Información adicional:** no se ha identificado ningún aspecto específico que pueda afectar a la equidad. Dependerá de que los profesionales que atienden al paciente en SUD apliquen los tratamientos que permitan controlar los estertores, que se pueden emplear en cualquier ámbito asistencial.

j) ¿Es aceptable la opción para los agentes implicados?

- **Juicio:** *probablemente sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado revisión sistemática del tema.
- **Información adicional:** los estertores suelen aparecer cuando el nivel de conciencia del paciente disminuye y no existe evidencia que los asocie a malestar en los pacientes. Sin embargo, sí que suele ser un síntoma asociado a un importante malestar en los familiares (164), y por ello podrían aceptar las intervenciones propuestas por los profesionales para el tratamiento de las secreciones respiratorias. Desde el punto de vista del GEG, la mayoría de los pacientes también aceptarían el tratamiento para el control de los estertores.

Alguna de las opciones farmacológicas puede empeorar el nivel de conciencia, la agitación, o producir sequedad de boca, y por ello estos efectos adversos deberán tenerse en cuenta en la estimación del balance beneficio-riesgo individualizado y en la toma de decisiones compartida con el paciente y sus familias. También será importante la evaluación de estos síntomas una vez instaurado el tratamiento.

k) ¿Es factible la implementación de la opción?

- **Juicio:** *sí.*
- **Evidencia procedente de la investigación:** no se ha realizado revisión sistemática del tema.

- **Información adicional:** no se ha identificado ningún aspecto específico que puedan afectar a la implementación de las recomendaciones.

l) Otras consideraciones

El GEG considera relevante enfatizar la importancia de la comunicación y toma de decisiones compartida sobre el manejo de los estertores, que deberá comenzar lo antes posible en el proceso de SUD. También considera relevante enfatizar la importancia del manejo no farmacológico y de su inicio precoz.

Los cuidados no farmacológicos son importantes como intervención única o como adyuvantes al tratamiento farmacológico. Aunque no se ha realizado una revisión sistemática sobre su efectividad como parte de esta guía, las intervenciones no farmacológicas más recomendadas son la colocación en posición lateral y la retirada de secreciones manualmente o con aspiración poco profunda (esta última medida deberá ponerse en marcha con cautela debido a que puede provocar malestar). Aunque se han publicado dos estudios observacionales que no encontraron mejoras en la reducción de los estertores relacionadas con la hidratación (164), desde el punto de vista del GEG, el adecuado manejo de líquidos y alimentación, puede ser una estrategia que ayude a prevenir y reducir las secreciones.

En cuanto a los fármacos, en España el fármaco más usado en la práctica clínica es el butilbromuro de escopolamina y por lo tanto existe más experiencia en su uso. La atropina y la escopolamina bromhidrato son menos usados, pero pueden ser una opción para el manejo de los estertores teniendo en cuenta la evidencia científica disponible. La GPC del NICE también recomienda el bromuro de glicopirronio, pero en España en la actualidad solo se comercializa de forma inhalada, y por lo tanto no se recomienda.

Todos los fármacos recomendados suponen un uso *off-label*, puesto que ninguno de ellos tiene recogida esta indicación en su ficha técnica.

Un enfoque que está siendo investigado recientemente es la instauración de tratamiento farmacológico de forma profiláctica, antes de la aparición de las secreciones. En la búsqueda se ha identificado un ECA y un protocolo de ECA que investigan esta aproximación (165, 166). Aunque este estudio no se ha incluido en la revisión realizada al no cumplir criterios de inclusión (todos los estudios analizados incluyen pacientes con secreciones respiratorias), este enfoque todavía no cuenta con la evidencia suficiente en la actualidad que la respalde.