

**Uso de Fentanilo de acción rápida para  
pacientes con disnea episódica en programa  
de Cuidados Paliativos de la Región de Murcia**

**Aprobado por: Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica**

**Consejería de Salud – Región de Murcia**

**10 de noviembre de 2023**

**Código: CRFT/PRO/FEN/DCP/112023**

## Índice

---

Título	1
Índice	2
Autores	3
Patología	4
Objetivos	4
Justificación	4
Alternativas terapéuticas	5
Criterios de inclusión y exclusión de pacientes	5
Tratamiento farmacológico	6
Seguimiento clínico	7
Bibliografía	7

## 1. Autores

---

- **María Adoración Lozano Gomariz**  
Coordinadora Regional de Cuidados Paliativos de Murcia ([madoracion.lozano@carm.es](mailto:madoracion.lozano@carm.es))
- **Juan Abellón Ruiz**  
Servicio de Gestión Farmacéutica ([juan.abellon@carm.es](mailto:juan.abellon@carm.es))

## 2. Patología

---

Disnea en pacientes con enfermedades avanzadas en situación de final de vida pertenecientes al programa de Cuidados Paliativos Domiciliario u Hospitalario de la Región de Murcia, en los que a pesar del tratamiento de la causa subyacente, el uso de medidas generales de soporte, y el tratamiento con otros opioides, no consiguen el alivio esperado.

## 3. Objetivos

---

- Disminuir la sensación de angustia que causa la disnea en estos pacientes de forma efectiva.
- Dar respuesta a las necesidades presentadas por los pacientes en situación de final de vida.
- Favorecer calidad de vida.
- Mejorar la calidad asistencial.

## 4. Justificación

---

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia ha resuelto la modificación en las condiciones de prescripción y dispensación en la prestación farmacéutica del SNS de los medicamentos que contienen fentanilo en sus presentaciones de administración nasal y bucal en el sentido del establecimiento de reservas singulares, consistentes en la imposición de visado de inspección para restringir su prescripción y dispensación a la indicación autorizada en la ficha técnica. En este nuevo contexto de dispensación de fentanilo de liberación rápida, se hace necesario generar una alternativa válida para aquellos pacientes en los que el uso de estos fármacos es indispensable para un adecuado manejo de síntomas y cuya utilización no se encuentra recogida en la ficha técnica, particularmente nos centraremos en el caso de la disnea en pacientes pertenecientes al programa de Cuidados Paliativos Domiciliario u Hospitalario.

Clásicamente se define la disnea como *«una experiencia subjetiva de dificultad para respirar que consiste en sensaciones cualitativamente diferentes que varían en intensidad»*. Esta experiencia es resultado de la interacción de factores fisiológicos, psicológicos y sociales, que pueden inducir

respuestas fisiológicas y conductuales. Se considera **refractaria** cuando persiste a pesar de un óptimo tratamiento de la etiología subyacente y el patrón de la misma puede ser continúa o episódica.

La disnea es probablemente el síntoma más frecuente y complejo, que provoca gran impacto emocional al paciente y su familia. Es una complicación frecuente en las enfermedades **respiratorias, cardiológicas, neurodegenerativas y oncológicas en fase terminal**. Los pacientes afectados por estas enfermedades pueden beneficiarse de los programas de cuidados paliativos<sup>1,2,3</sup>

El tratamiento paliativo de la disnea, independientemente de la enfermedad terminal, está basado en las medidas generales, el tratamiento de la causa responsable y el uso de los opioides<sup>4</sup>.

La morfina es el fármaco más ampliamente estudiado, aunque la codeína<sup>5</sup>, la dihidrocodeína<sup>6, 7, 8, 9</sup>, la hidromorfona<sup>10,11</sup> y la diamorfina<sup>12</sup> también han sido eficaces. El beneficio del fentanilo transmucoso o subcutáneo es menos claro; los datos disponibles son contradictorios<sup>13-18</sup>, lo que podría explicar la variabilidad de respuestas existente entre pacientes.

Los opioides han mostrado ser eficaces en pacientes con cáncer y enfermedades respiratorias en fase terminal. A pesar de esto, el mecanismo por el que los opioides reducen la disnea se desconoce. Se cree en la posibilidad de que la información sobre la disnea se realiza por vías neuronales también están implicadas en la transmisión del dolor, y que son inhibidas por los opioides<sup>19</sup>. Otros mecanismos propuestos incluyen la actuación a nivel de los receptores J pulmonares, y de los receptores carotídeos con aumento de la tolerancia a la tensión pulmonar y a la hipoxemia e hipercapnia<sup>20</sup>.

Un estudio observacional<sup>13</sup> no ciego y no controlado, llevado a cabo en pacientes ingresados en una unidad de cuidados paliativos, y que tenía como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del citrato de fentanilo transmucoso oral en pacientes terminales con disnea, incluyó cuatro pacientes que cumplían con los criterios de inclusión (mayores de 18 años, función cognitiva inicial satisfactoria y diagnósticos de insuficiencia cardiaca congestiva terminal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cáncer con disnea). Los pacientes fueron tratados, al inicio de la disnea, con citrato de fentanilo transmucoso oral y se calificó su disnea en una escala analógica visual de 10 puntos a intervalos de 15 minutos durante 60 minutos. Así mismo, se registraron a intervalos similares la frecuencia respiratoria y la saturación arterial de oxígeno. Se llevó a cabo una observación de los pacientes durante aproximadamente 48 horas. Los cuatro pacientes

experimentaron un alivio rápido de la disnea (primeros cinco minutos) no informándose de efectos adversos significativos.

Por otro lado, un ensayo clínico<sup>15</sup> cruzado, doble ciego, aleatorizado, llevado a cabo en 13 pacientes incluidos en un programa de cuidados paliativos de atención domiciliaria, evaluó la eficacia del citrato de fentanilo transmucoso en el tratamiento de la disnea de esfuerzo, en pacientes con cáncer avanzado, frente a placebo. El ensayo incluyó pacientes con disnea de esfuerzo moderada, con una intensidad de al menos 3 en una escala de 0 a 10. Además, la puntuación del índice de Karnofsky debía ser superior a 50, los niveles de hemoglobina en el último mes debían haber superado los 10 mg/dL y la saturación de oxígeno ser mayor del 90% (se excluyeron paciente con EPOC avanzada). La dosis de fentanilo utilizada fue de 200 mcg para pacientes que no estaban recibiendo tratamiento previo con opioides y 400 mcg para aquellos que usaban opioides para otros síntomas relacionados con el cáncer. Los resultados obtenidos no mostraron diferencias entre los dos tratamientos. No se observaron diferencias claramente significativas en la saturación de oxígeno, ni en la distancia recorrida en las diferentes secuencias planificadas, ni tampoco en la escalas de valoración sintomática. No se registraron diferencias entre los efectos adversos experimentados por los grupos activo y placebo, todos los cuales fueron leves y se resolvieron al finalizar el estudio. De este ensayo no se pueden extraer resultados concluyentes, dada la ausencia de significación estadística de los mismos. Los autores consideraron que sería de interés llevar a cabo una investigación con un mayor número de pacientes.

Un estudio retrospectivo<sup>17</sup> evaluó la eficacia del fentanilo intravenoso o subcutáneo continuo sobre la disnea en una cohorte de pacientes con cáncer avanzado y sin cáncer, ingresados en una unidad de cuidados paliativos. Entre enero y diciembre de 2014 ingresaron en dicha unidad un total de 656 pacientes (640 con cáncer avanzado). El 41,7% de estos pacientes (274) recibieron fentanilo intravenoso o subcutáneo como tratamiento opioide durante el ingreso, 72 de ellos por disnea. El fentanilo intravenoso o subcutáneo se consideró como opción de tratamiento en pacientes con disnea en reposo o disnea grave con un esfuerzo mínimo en las siguientes condiciones clínicas: (a) una disminución de la función renal (tasa de filtración glomerular estimada por MDRD por debajo de 40 ml/ min) en presencia de dosis crecientes de fentanilo transdérmico u otro opioide y (b) como alternativa al fentanilo transdérmico en pacientes al alta. La mediana de las dosis iniciales de fentanilo fue de 25 mcg/h. El porcentaje total de respondedores al fentanilo intravenoso o subcutáneo fue del 76%. Nueve pacientes experimentaron una respuesta parcial a fentanilo (12% de 72). El estudio presentó una tasa de deserción del 81,9%, siendo las principales razones para la

exclusión del estudio el empeoramiento de las situaciones clínicas, es decir, insuficiencia respiratoria y signos de muerte inminente, delirio o muerte. Sólo cuatro pacientes (5,5%) pudieron ser dado de alta durante el estudio sin disnea al mínimo esfuerzo. La mediana de las dosis de fentanilo intravenoso o subcutáneo de los pacientes que respondieron fue de 25 mcg/h, no hubo una diferencia significativa en las dosis de fentanilo entre los pacientes que respondieron y los que no respondieron. Los datos surgieron que el fentanilo subcutáneo-endovenos puede estar asociado con el alivio de la disnea en pacientes paliativos, sin presentar toxicidad significativa.

En una revisión<sup>18</sup> sobre la aplicación nasal de citrato de fentanilo para el control de los síntomas de la disnea en cuidados paliativos se concluye que la administración intranasal para el tratamiento de la disnea no es inferior al control de los síntomas por vía intravenosa, destacando que en la atención ambulatoria de pacientes paliativos la no invasividad de los tratamientos es una gran ventaja.

## 5. Alternativas terapéuticas

---

- Morfina de acción rápida, en dosis ajustada a medicación de base (1/6 ó 1/10 del total de dosis de opioide prescrito)
- Fentanilo de acción rápida en dosis óptima.
- Sedación paliativa, si precisara porque lo anterior no fuera efectivo.

## 6. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes

---

- INCLUSIÓN
  - Paciente en programa de Cuidados Paliativos con enfermedades respiratorias, cardiológicas, neurodegenerativas y oncológicas en fase terminal, que presentan disnea episódica.
  - Paciente con opioide de base.
  - Paciente no candidato a morfina oral (disnea muy severa que precisa respuesta rápida) o con nula respuesta a ésta.

- EXCLUSIÓN:
  - Paciente con intolerancia a fentanilo
  - Paciente con alergia a fentanilo

## 7.Tratamiento farmacológico: dosis, pautas del tratamiento y duración del mismo

---

### Manejo de la disnea episódica o disnea severa.

Abordar siempre:

- a. Factores etiológicos causantes
  - b. Intervenciones No farmacológicas
  - c. Necesidad de oxigenoterapia
1. Si tomaba opioide previo:
    - a. Aplicar dosis correspondiente de morfina de rescate, según titulación (1/6 ó 1/10 de la dosis basal), vía oral (en adelante: v.o.) ó vía subcutánea (en adelante s.c.) Posteriormente utilizar esta última dosis cada 4 horas si lo precisa por nueva crisis, pudiéndose administrar el rescate según necesidades.
    - b. Si persiste disnea episódica:
      - i. Valorar incrementar 30% la dosis basal y/o rotación opioide
      - ii. Aplicar apartado 3.
  2. Si no estaba tomando opioide previo
    - a. 5-10 mg de morfina s.c. cada 20-30 minutos hasta que se estabilice. Posteriormente 5-10 mg vía v.o. cada 4 horas. Dejar para disnea episódica 5 mg s.c. o 10 mg v.o., que se puede repetir cada hora.
    - b. Iniciar parche de fentanilo de 12mcgr/hr o el correspondiente a la titulación realizada (formulaciones de liberación prolongada)
    - c. Si persiste disnea: aplicar apartado 3.
  3. Si no pueden utilizar vías de administración convencionales o no se controla la disnea (apartado 1 y 2):

- a. Utilizar fentanilo de acción rápida adecuada a la situación clínica del paciente, por las diferentes formas de absorción mucosa (sublingual, transmucosa, intranasal). Si a los 30 min persiste, administra nueva dosis. Esta pauta se puede repetir cada 4 horas, un máximo de 4 veces al día
- b. Valorar añadir fentanilo en parche a la dosis adecuada a la situación clínica del paciente.
- c. Valorar continuar al siguiente eslabón terapéutico y plantear sedación paliativa, si lo precisa.

## 8. Seguimiento clínico

---

Los pacientes serán vigilados de forma estrecha por los profesionales de Cuidados Paliativos dentro del programa de seguimiento preestablecido.

Las náuseas, el estreñimiento y la somnolencia son efectos adversos frecuentes que pueden limitar la tolerabilidad. La monitorización estrecha y la titulación de la dosis individual son pasos clave. Se actuará preventivamente sobre las náuseas y el estreñimiento mediante información y prescripción de fármacos.

## 9. Bibliografía

---

<sup>1</sup> Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB. American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007;132 (3 Suppl):368S-403S.

<sup>2</sup> Radunović A, Mitsumoto H, Leigh PN. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neurol 2007;6:913-25.

<sup>3</sup> del Fabbro E, Dalal S, Bruera E. Symptom Control in Palliative Care-Part III: Dyspnea and Delirium. J Palliat Med 2006;2:422-436.

<sup>4</sup> Benítez-Rosario MA, González Guillermo, T. Síntomas respiratorios, disnea (2010). Tratamientos protocolizados en cuidados paliativos (155-168)

<sup>5</sup> Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL, Niewoehner DE. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. Br J Dis Chest. 1987 Jul;81(3):287-92. doi: 10.1016/0007-0971(87)90163-x. PMID: 3311120.

<sup>6</sup> Johnson MA, Woodcock AA, Geddes DM. Dihydrocodeine for breathlessness in "pink puffers". *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Feb 26;286(6366):675-7. doi: 10.1136/bmj.286.6366.675. PMID: 6402199; PMCID: PMC1547087.

<sup>7</sup> Chua TP, Harrington D, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Jan;29(1):147-52. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00446-9. PMID: 8996307.

<sup>8</sup> Bar-Or D, Marx JA, Good J. Breathlessness, alcohol, and opiates. *N Engl J Med*. 1982 Jun 3;306(22):1363-4. doi: 10.1056/NEJM198206033062214. PMID: 7070466.

<sup>9</sup> Woodcock AA, Gross ER, Gellert A, Shah S, Johnson M, Geddes DM. Effects of dihydrocodeine, alcohol, and caffeine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic obstructive lung disease and normal blood gases. *N Engl J Med*. 1981 Dec 31;305(27):1611-6. doi: 10.1056/NEJM198112313052703. PMID: 6796885.

<sup>10</sup> Kalluri M, Richman-Eisenstat J. Early and Integrated Palliative Care to Achieve a Home Death in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Pain Symptom Manage*. 2017 Jun;53(6):1111-1115. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.12.344. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28063858.

<sup>11</sup> Fong S, Richman-Eisenstat J, Kalluri M. Buccal Hydromorphone Syrup for Managing Dyspnea in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Hosp Palliat Care*. 2021 Aug;38(8):1046-1052. doi: 10.1177/1049909120969126. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33138638.

<sup>12</sup> Eiser N, Denman WT, West C, Luce P. Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J*. 1991 Sep;4(8):926-31. PMID: 1783082.

<sup>13</sup> 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 May;11(4):643-8. doi: 10.1089/jpm.2007.0161. PMID: 18454622.

<sup>14</sup> Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, Chisholm G, Morgado M, Reddy S, Bruera E. Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Feb;47(2):209-17. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.03.017. Epub 2013 Jul 3. PMID: 23830530; PMCID: PMC3808512.

<sup>15</sup> Pinna MÁ, Bruera E, Moralo MJ, Correas MÁ, Vargas RM. A randomized crossover clinical trial to evaluate the efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of dyspnea on exertion in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2015 May;32(3):298-304. doi: 10.1177/1049909113513063. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24259406.

<sup>16</sup> Pang GS, Qu LM, Tan YY, Yee AC. Intravenous Fentanyl for Dyspnea at the End of Life: Lessons for Future

Research in Dyspnea. *Am J Hosp Palliat Care*. 2016 Apr;33(3):222-7. doi: 10.1177/1049909114559769. Epub 2014 Nov 25. PMID: 25425740.

<sup>17</sup> Benítez-Rosario MA, Rosa-González I, González-Dávila E, Sanz E. Fentanyl treatment for end-of-life dyspnoea relief in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2019 Jan;27(1):157-164. doi: 10.1007/s00520-018-4309-8. Epub 2018 Jun 18. PMID: 29915993.

<sup>18</sup> Sitte T. Nasale Anwendung von Fentanylziträt zur Kupierung von Atemnot in der Palliativversorgung - Überblick und Fallbeispiel [Nasal application of fentanyl citrate as symptom control against breathlessness in palliative care--overview and case report]. *Wien Med Wochenschr*. 2009 Dec;159(23-24):566-70. German. doi: 10.1007/s10354-009-0724-2. PMID: 20151344.

<sup>19</sup> Muers MF. Opioids for dyspnea. *Thorax* 2002;57:922-3.

<sup>20</sup> Kallet RH. The role of inhaled opioids and furosemide for the treatment of dyspnea. *Respir Care* 2007;52:900-910.

---