

Midazolam en la sedación paliativa de pacientes con cáncer al final de la vida

Midazolam for palliative sedation of cancer patients in end-of-life care

Dunia Morales Morgado^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8499-0790>

Iván Ramón Concepción¹ <https://orcid.org/0000-0001-7541-1777>

Jorge Luis Soriano García¹ <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Mayté Lima Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6607-3913>

Noyde Batista Albuerne¹ <https://orcid.org/0000-0002-2234-5689>

Vilma Fleites Calvo¹ <https://orcid.org/0000-0001-7218-4118>

Masiel González Meisoza¹ <https://orcid.org/0000-0002-5433-014X>

Maritza González Blanco² <https://orcid.org/0000-0002-9495-2680>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Psicología Clínica. La Habana, Cuba.

*Autora para la correspondencia: duniammorg@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La sedación paliativa (SP) permite el control de síntomas refractarios al final de la vida en pacientes con cáncer terminal.

Objetivo: Evaluar el uso de midazolam en pacientes con cáncer avanzado y síntomas refractarios.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de 141 pacientes en el Servicio de Oncología del Hospital “Hermanos Ameijeiras” (2007-2017). Criterios de inclusión: confirmación histológica de cáncer y síntomas refractarios en etapa terminal, edad ≥ 18 años, y expectativa de vida < 2 semanas. Se obtuvo el consentimiento informado. Las dosis, formas y vías de administración del

midazolam fueron variables en dependencia de la severidad de los síntomas, experiencia del equipo médico, y preferencias de pacientes y/o familiares.

Resultados: Predominó el dolor con 31 pacientes (22 %), y el 42,5 % con dolor y delirio, como síntomas refractarios. El tiempo medio más corto para la sedación paliativa fue el delirio con 4,0 horas. La vía subcutánea fue la más empleada (46,8 %), y el 36,2 % de los pacientes tuvo un intervalo de hasta 24 horas de duración. La administración intravenosa continua permitió conseguir un tiempo medio para la sedación deseada más corto (6,6 horas). La sedación paliativa se realizó más frecuentemente en el hospital (73,0 %), que en la atención primaria.

Conclusiones: La sedación paliativa con midazolam tiene impacto en el control de los síntomas refractarios al final de la vida en pacientes con cáncer avanzado.

Palabras clave: sedación paliativa; síntoma refractario; cuidados paliativos; midazolam.

ABSTRACT

Introduction: Palliative sedation (PS) allows the control of end-of-life refractory symptoms in patients with terminal cancer.

Objective: Evaluate the use of midazolam in patients with advanced cancer and refractory symptoms.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted of 141 patients attending the Oncology Service of Hermanos Ameijeiras Hospital (2007-2017). Inclusion criteria: histological confirmation of cancer and end-stage refractory symptoms, age \geq 18 years and life expectancy $<$ 2 weeks. Informed consent was obtained. The doses, forms and routes of administration of midazolam varied in keeping with symptom severity, experience of the medical team and preferences of patients and/or relatives.

Results: The prevailing refractory symptoms were pain (31 patients, 22%) and pain and delirium (42.5%). The shortest mean time for palliative sedation was delirium with 4.0 hours. The subcutaneous route was the most common (46.8%), and 36.2% of the patients had an interval of up to 24 hours. Continuous intravenous administration achieved a shorter desired sedation mean time (6.6

hours). Palliative sedation was more commonly performed in the hospital (73.0%) than in a primary care setting.

Conclusions: Palliative sedation with midazolam has an impact on the control of end-of-life refractory symptoms in patients with advanced cancer.

Key words: palliative sedation, refractory symptom, palliative care, midazolam.

Recibido: 28/06/2020

Aceptado: 15/07/2020

Introducción

El cáncer es el principal problema de salud en el mundo y una de las primeras causas de mortalidad.⁽¹⁾ En los últimos años incrementó la mortalidad por cáncer en etapas avanzadas en países emergentes.⁽²⁾ En Cuba, es la segunda causa de mortalidad general, la primera, en años de vida potencialmente perdidos, y constituye, la de mayor impacto en la esperanza de vida al nacer.⁽³⁾ Los pacientes con cáncer avanzado experimentan alta carga de síntomas, y esto se relaciona con largos y repetidos períodos de hospitalización, por lo que son necesarias muchas intervenciones para mejorar los servicios de salud.⁽⁴⁾

Los cuidados paliativos se enfocan en mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer. Las terapias tienen impacto psicológico, sociocultural y sobre la dignidad en todos los sentidos.⁽⁵⁾ La búsqueda de patrones estables, permite identificar las características de calidad de vida, funcionamiento y gravedad de los síntomas en los pacientes con cáncer avanzado. Del mismo modo, se reconoce el momento de deterioro antes de la fase final, y su aceleración cercana a la muerte.⁽⁶⁾

La mayoría de los pacientes experimenta síntomas únicos o asociados a otros, cuya incidencia y gravedad varían de acuerdo con el tipo de cáncer avanzado, los tratamientos recibidos, toxicidades y comorbilidades. El buen manejo de síntomas se asocia a mejoría de calidad de vida del paciente y de la familia. Aun así, el tratamiento puede resultar insuficiente a pesar de estos beneficios. Síntomas

como delirio, ansiedad, dolor, disnea, angustia, agitación, o vómitos, se agravan, y no ceden a pesar de la instauración de terapias adicionales. Esto requiere de evaluaciones sucesivas con herramientas específicas para determinar la refractariedad clínica.⁽⁷⁾

Los pacientes con síntomas refractarios se benefician con servicios adicionales de soporte, y en este contexto, los equipos de cuidados paliativos multidisciplinarios han demostrado mejorar los resultados.⁽⁸⁾ Estos se rigen por pautas internacionales específicas, que incluyen la sedación paliativa (SP) para el control de los síntomas refractarios, y la mejoría del confort del paciente con cáncer terminal.⁽⁹⁾ Hay un amplio consenso ético de que al final de la vida la provisión del alivio suficiente de los síntomas es un objetivo primordial, que debe ser perseguido, incluso en el contexto de un índice terapéutico estrecho para los tratamientos paliativos necesarios.⁽¹⁰⁾

Sin embargo, las opiniones de los médicos en relación con la SP afectan su práctica. Lo cual muestra una tendencia a encontrar más dificultades para determinar qué son los cuidados paliativos convencionales, y se reconoce el miedo ante las repercusiones legales. Por lo que es necesario normalizar los métodos de aliviar el sufrimiento de los pacientes, hacer los criterios de SP más claros, y crear una base legal que respete los derechos de pacientes.⁽¹¹⁾

Las revisiones sobre cuidados paliativos en el final de la vida, demuestran la necesidad de realizar nuevas investigaciones para mejorar la calidad sobre el control de los síntomas refractarios.⁽¹²⁾ Estas identifican a la “muerte sin dignidad” con el “pobre control de los síntomas”, dentro de una área donde se necesita optimizar el cuidado de los pacientes.⁽¹³⁾

El midazolam es una benzodiazepina con propiedades de sedante, ansiolítico, relajante de músculo, y anticonvulsante. Por ser soluble en los lípidos, tiene acción rápida, y tiene la ventaja de utilizar vías múltiples de administración. Su corta vida media permite el empleo de este fármaco para el control de los síntomas refractarios en la SP.⁽¹⁴⁾

El equipo de investigación realizó una publicación anterior, con la experiencia preliminar sobre protocolos de SP en pacientes con diagnóstico de cáncer

avanzado.⁽¹⁵⁾ Esto motivó su continuación, con el objetivo de evaluar el uso de midazolam en pacientes con cáncer avanzado y síntomas refractarios.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo desde agosto de 2007 hasta diciembre de 2017, de las características de pacientes con diagnóstico de cáncer terminal que recibieron tratamiento con midazolam dentro del protocolo de sedación paliativa en el Servicio de Oncología del Hospital “Hermanos Ameijeiras” (HHA).

Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier sexo con confirmación histológica de cáncer.
- Síntomas refractarios, en etapa terminal de su enfermedad.
- Edad \geq 18 años.
- Expectativa de vida menor de 2 semanas.
- Que hubieran recibido tratamiento con midazolam.
- Consentimiento previo del paciente y/o familiares.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron del estudio pacientes que recibieron opioides, combinados a midazolam por dolor refractario.

Plan de tratamiento

El tratamiento consistió en la administración de ampollas de 2 mL de clorhidrato de midazolam (10 mg), producidos por los Laboratorios AICA, La Habana, Cuba. Las dosis, formas y vías de administración del midazolam fueron variables y dependieron de la severidad de los síntomas, de la experiencia del equipo médico responsable del caso, y de las preferencias de pacientes y/o familiares. No se tuvieron en cuenta los tratamientos, ni las medidas generales concomitantes (excepto si se utilizaron otros fármacos que pudiesen provocar alteraciones de la

conciencia). No hubo restricciones en la administración de líquidos por cualquier vía (parenteral y/o enteral).

Evaluación y análisis estadístico

Se utilizaron herramientas para medir el dolor como la escala visual análoga, y la escala funcional del estado paliativo (*PPS*, por sus siglas en inglés), que además permitió estimar la *SV* de pacientes con enfermedad terminal.⁽¹⁶⁾ Para determinar el nivel de sedación se empleó la escala Ramsay, y para medir los niveles de agitación y sedación, la escala de Richmond (*RASS*, por sus siglas en inglés). Conjuntamente, el índice pronóstico de *SV* en el contexto paliativo (*PaP score*, por sus siglas en inglés).⁽¹⁷⁾

La evaluación basal y evolutiva de cada caso consistió en el examen físico según los criterios de Ramsay:

- Nivel I - Paciente agitado, angustiado.
- Nivel II - Paciente tranquilo, orientado y colaborador.
- Nivel III - Paciente con respuesta a estímulos verbales.
- Nivel IV - Paciente con respuesta rápida a los estímulos dolorosos.
- Nivel V - Paciente con respuesta lenta a los estímulos dolorosos.
- Nivel VI - Paciente sin respuesta.

Las variables cualitativas se presentaron como n (%) y se compararon con el test de Chi cuadrado (X^2), y las cuantitativas como mediana y se comparan con el test de *Kruskal-Wallis*. En todos los casos el nivel de significación fue $p < 0,05$. Los cálculos se llevaron a cabo con el programa estadístico SPSS v20.0. La supervivencia (*SV*) de cada paciente fue calculada desde el inicio de la administración del midazolam hasta el fallecimiento.

Control semántico

El síntoma refractario fue el que no puede ser adecuadamente controlado, a pesar de los esfuerzos por hallar un tratamiento tolerable, que no comprometa la conciencia, y en un plazo razonable.

El síntoma de difícil control fue aquel que para su adecuado control precisa de una intervención terapéutica intensiva, más allá de los medios habituales, desde el punto de vista farmacológico, instrumental, o psicológico.

La expectativa de vida menor de 2 semanas que de aquellos pacientes que, luego de aplicarles la escala para determinar el índice pronóstico de SV en el contexto paliativo (PaP score), alcanzaron más de 11 puntos (anexo) y, por ende, fueron incluidos en el grupo C de esta clasificación.

Resultados

Durante el período comprendido entre agosto del 2007 hasta diciembre del 2017 en el servicio se incluyeron 141 pacientes. La mediana de edad fue de 60 años con ligero predominio del sexo femenino. Más del 60 % de los pacientes presentaron cáncer de colon, pulmón o mama, y más del 50 % tuvo enfermedad metastásica evolutiva diseminada a 2 o más sitios, los tumores primarios más frecuentes fueron pulmón e hígado (Tabla 1).

Tabla 1- Características de los pacientes con cáncer terminal que recibieron SP

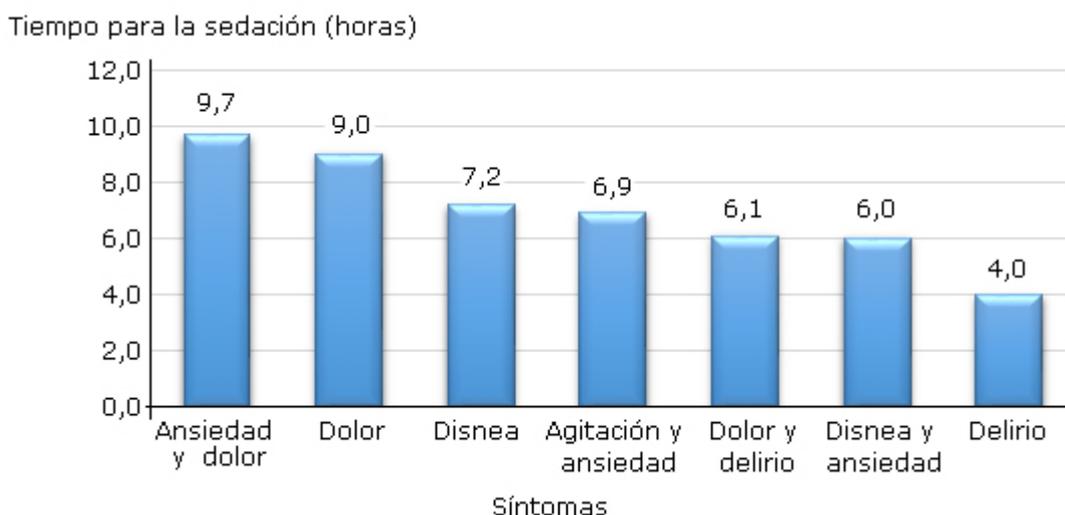
Características	Frecuencia	%
	141	100
<i>Edad (años)</i>		
Media ± DE	60,0 ± 12,4	
Mín. – Máx.	28 – 92	
<i>Sexo</i>		
Femenino	71	50,4
Masculino	70	49,6
<i>Color de la piel</i>		
Blanca	103	73,0
Mestiza	24	17,0
Negra	14	9,9
<i>Tumor Primario</i>		
Colon	33	23,4
Pulmón	29	20,6
Mama	27	19,1
Páncreas	21	14,4
Estómago	11	7,8
Sarcomas	3	2,1
Otros	17	12,1
<i>No. Sitios Metastásicos</i>		
1	62	44,0
2	41	29,1
>2	38	27,0
<i>Sitios Metastásicos</i>		
Pulmón	97	41,6
Hígado	91	39,0
Cerebro	21	9,0
Hueso	12	5,1
Otros	12	5,1

En cuanto a la presentación de un solo síntoma refractario, predominó el dolor con 31 pacientes (22 %), y el 42,5 % presentó la combinación de síntomas: dolor y delirio 24 (17 %) (Tabla 2).

Tabla 2- Características de la sedación. Frecuencia de síntomas refractarios

Síntomas	Frecuencia	%
Disnea	19	13,5
Agitación y ansiedad	23	16,3
Dolor	31	22,0
Delirio	6	4,3
Disnea y ansiedad	18	12,8
Ansiedad y dolor	20	14,2
Dolor y delirio	24	17,0

Se observó que el alivio del síntoma refractario que logró la sedación deseada con el tiempo medio más corto fue el delirio con 4,0 horas después del inicio de la SP con midazolam, y demoró más en alcanzar este parámetro, cuando se combinaron los síntomas refractarios de ansiedad y dolor, independientemente de la vía y la forma de administración (Fig. 1).



Prueba de Kruskal-Wallis; $p = 0,023$ (estadísticamente significativo).

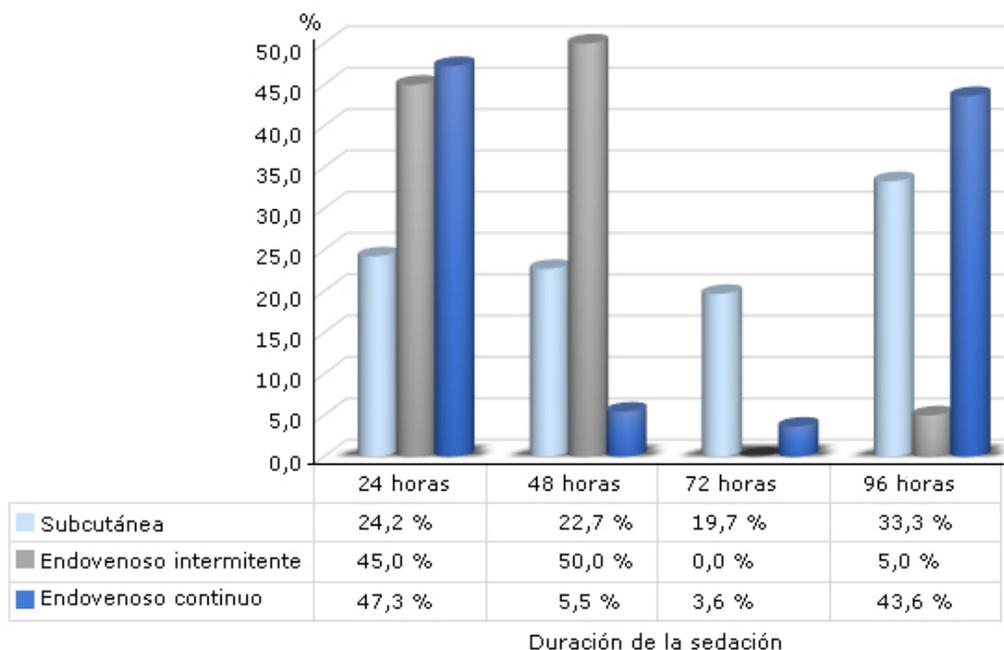
Fig. 1- Tiempo medio para la sedación según el síntoma que la motivó.

Los resultados muestran que la vía SC fue la más empleada (46,8 %), y el 36,2 % de los pacientes tuvo un intervalo de hasta 24 horas de duración de la SP (Tabla 3).

Tabla 3- Características de la sedación. Vía de administración y duración

Características	Frecuencia	%
<i>Vías de administración</i>		
Subcutánea	66	46,8
Endovenoso intermitente	20	14,2
Endovenoso continuo	55	39,0
<i>Duración de la sedación</i>		
24 horas	51	36,2
48 horas	28	19,9
72 horas	15	10,6
96 horas	47	33,3

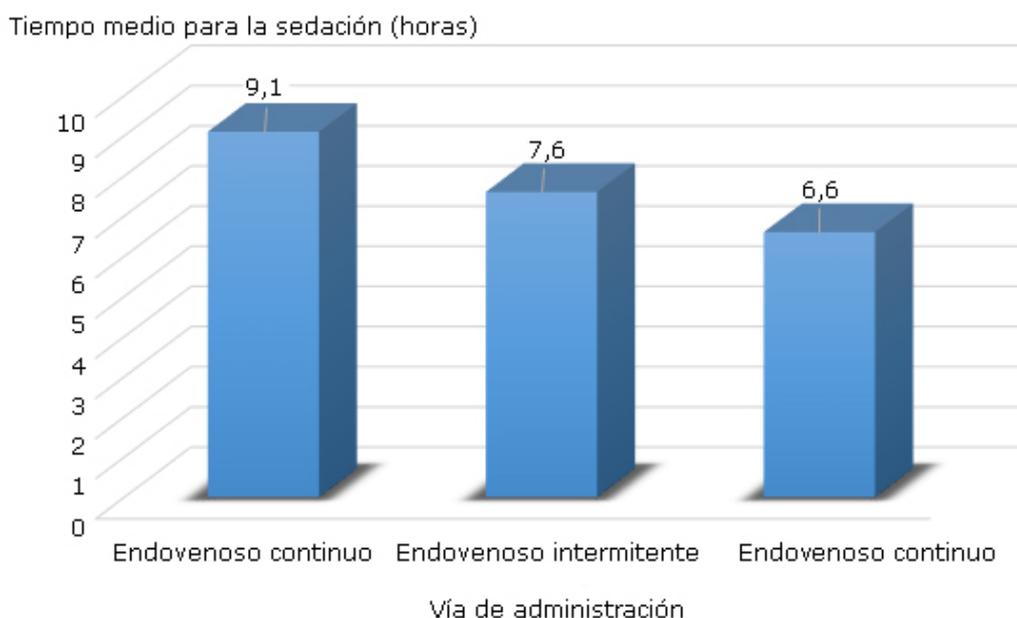
Se observó la media de duración de la sedación más alta, con midazolam EV intermitente a las 48 horas en el 50 % de los pacientes. En la misma vía y forma de administración, el 45 % de la muestra la obtuvo a las 24 horas. En general, la EV continua fue la segunda más elevada, con un 47,3 % a las 24 horas y un 43,6 % a las 96 horas (Fig. 2).



$\chi^2 = 36,393$ (6 gl); $p < 0,0001$ (estadísticamente significativo).

Fig. 2- Duración de la sedación y vías de administración.

En la figura 3 se observa la diferencia que existió entre cada una de las vías y formas utilizadas en la administración del midazolam, con respecto al tiempo medio para lograr la sedación deseada en el control de los síntomas refractarios. Se puede apreciar que la administración EV continua permitió conseguir un tiempo medio para la sedación deseada más corto (6,6 horas).



Prueba de Kruskal-Wallis; $p = 0,004$ (estadísticamente significativo).

Fig. 3- Tiempo medio para la sedación según la vía de administración.

La figura 4 muestra la SP realizada en la Unidad de Hospitalización del servicio a 103 pacientes para un 73 %, mientras que en el hogar fueron sedados 38 pacientes para un 27 %.

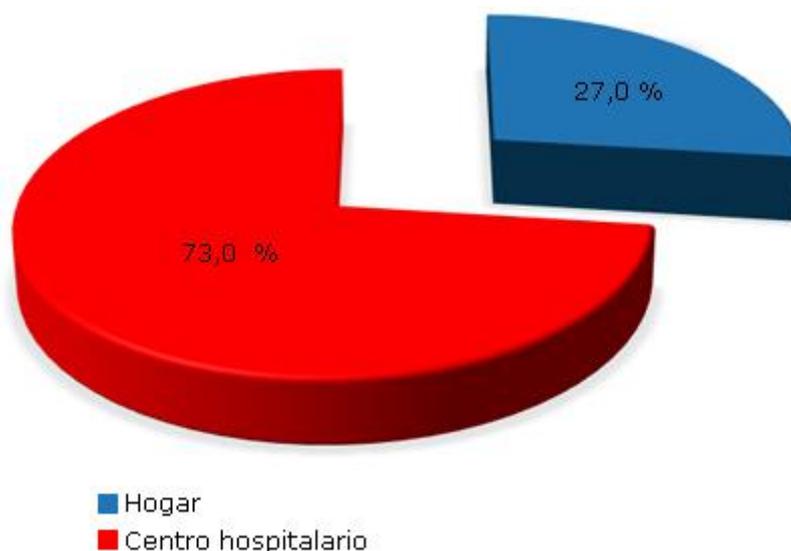


Fig. 4- Distribución según escenario de la SP.

Discusión

Este análisis retrospectivo y descriptivo utilizó la información más relevante durante el periodo de una década (2007 - 2017) sobre los patrones y la práctica de la SP al final de la vida. Asimismo, caracterizó a una población de cáncer avanzado, y mostró una cohorte más grande comparada en la que se analizó un intervalo más corto de tiempo, que fue publicado en 2011, en la misma institución. La utilización de SP ante síntomas refractarios en el cáncer terminal, cuenta con antecedentes, y un protocolo de actuación para el estudio actual. La práctica clínica se basó en un protocolo previamente diseñado para el manejo de la SP, lo cual permitió aprovechar las observaciones del estudio previo para establecer la sistemática de diagnóstico, enriquecer los aspectos relacionados con la toma de decisiones, adiestrar al personal sanitario, y personalizar el tratamiento para cada paciente.⁽¹⁵⁾

Además, se consultaron otras experiencias desde el enfoque de programas colaborativos de trabajo en diferentes países.⁽¹⁸⁾ Se comparó prospectivamente, con los resultados obtenidos, lo cual ayudó a mejorar el nivel de eficiencia de los cuidados. Se observó una relación de los procedimientos descritos en este trabajo con guías validadas sobre la administración de la SP.^(16,17,18,19) Además, se

contrastó el beneficio alcanzado con las revisiones que previamente habían servido para validar los procedimientos médicos, encontrándose correspondencia entre ellas.^(20,21,22)

En la etapa del estudio, se ofreció información sobre la edad de los pacientes, cuya mediana fue de 60 años pero con un incremento de la incidencia de los pacientes menores de 65 años que recibieron la SP dentro de los cuidados paliativos al final de la vida. Algo similar a la cohorte anterior, y comparable con los datos hallados en otras investigaciones.^(20,21,22)

Un estudio de las características socio-demográficas y clínicas de pacientes sedados, y de las decisiones médicas al final de la vida, mostró que a partir de 2013, los médicos utilizaron cuatro veces más la sedación continua, y más del 80 % lo hacían en los hospitales (fuera de las unidades de cuidados paliativos, o en hogares de ancianos). La sedación era más probable entre los pacientes menores de 65 años, y concluyó que el mayor uso de la SP profunda se debió más a cambios en la práctica médica, que a las características clínicas de los pacientes.⁽²³⁾

Estos datos muestran una similitud comparable con los del estudio, lo cual evidenció un incremento en la práctica de la SP a medida que transcurrió el tiempo, y se implementó el protocolo. Asimismo, coincidieron las edades más frecuentes en las dos investigaciones.

Sin embargo, a diferencia de la que encontró más pacientes fallecidos fuera del entorno hospitalario, en este estudio no sucedió igual. Debido a la falta de guías nacionales para la práctica de la SP en el contexto actual, el estudio se condujo según los protocolos asistenciales en la institución donde se realizó. Los pacientes incluidos en la SP extrahospitalaria representaron un por ciento bajo, pues solo se hizo teniendo en cuenta el deseo del paciente y sus familiares, así como las condiciones sociales, familiares, y la motivación del personal del área de salud correspondiente, los cuales fueron adiestrados y supervisados para realizar el protocolo del HHA en el domicilio del paciente.

La SP continua se reconoce actualmente sobre la base de la observación clínica. Sin embargo, hay investigaciones que buscan caracterizar el nivel de la conciencia durante la SP, mediante el monitoreo con la escala de sedación de Ramsay, y la medición gráfica objetiva del índice bi-espectral. A través de este método, un

estudio en el cual el delirio fue la razón más frecuente para la SP, se encontró que la mediana de tiempo para la sedación fueron 24,5 horas. El promedio para lograr la sedación deseada fue seis horas, y la titulación o ajuste de dosis para el máximo beneficio, sin efectos adversos en la mayoría de los casos. Además, la sedación deseada se alcanzó progresivamente en correlación a la escala clínica con la medición gráfica objetiva.⁽²⁴⁾

El estudio caracterizó a los pacientes según los resultados de la evaluación basal, y evolutiva de cada caso después de aplicar criterios de Ramsay. No obstante, se observó una mediana de tiempo para la sedación por vía subcutánea, similar a la del análisis anterior. Esta variable se comportó igual en ambos estudios, así como el tiempo para lograr la sedación deseada (6.6 horas), en congruencia con la otra investigación. Pero no se encontraron efectos adversos importantes, en los cuales se logró el control sin repercusión en el confort de los pacientes, ni en la obtención del alivio de los síntomas refractarios.

Otro trabajo valoró retrospectivamente la frecuencia de indicaciones clínicas y los resultados de SP para el cáncer avanzado en un centro hospitalario de atención terciaria utilizando infusión continua de midazolam o neurolepticos ante síntomas refractarios al final de la vida. Los pacientes que reciben SP son más jóvenes, y en un mayor número se observa el diagnóstico de carcinoma pulmonar. Las indicaciones más comunes para la SP son la disnea y el delirio, y los fármacos más utilizados son el midazolam o asociado a un neuroleptico.⁽²⁵⁾ Estos resultados fueron similares a los de este estudio. Lo cual es comprensible, por ser una localización de cáncer muy frecuente para ambos sexos, y porque su diagnóstico se realiza generalmente en etapas más avanzadas. Aunque, en el contexto analizado, solamente lo superó el adenocarcinoma de colon, que junto al resto de las localizaciones tumorales del aparato digestivo representan casi la mitad de los pacientes de la serie. Esto se debe fundamentalmente al incremento de la incidencia de tumores de esta área que ha recibido nuestro hospital en los últimos siete años.

Otro aspecto común, concerniente a ambos estudios fue la alta frecuencia de la disnea refractaria ya sea por la incidencia de tumores primarios de pulmón en progresión, como por otras localizaciones con la presencia de metástasis

pulmonares, y en muchos casos, se observó en asociación con la ansiedad resistente a los tratamientos, y que fue tributaria de SP. El dolor refractario también fue visto junto a las manifestaciones no controlables de delirio, el cual se observó en un menor número de los pacientes incluidos.

Una revisión sistemática encontró pruebas que soportan el uso de benzodiazepinas en la agitación persistente de pacientes con delirio final. De esta manera, reconoció la necesidad de que no exista probabilidad de recuperación del delirio, y la obtención de un máximo de confort, como justificación para la SP.⁽²⁶⁾ Un ensayo aleatorizado indicó que lorazepam combinado con haloperidol era más eficaz que solo haloperidol.⁽²⁷⁾ En estudios de pacientes con intranquilidad y agitación refractaria, las benzodiazepinas logran la sedación en tiempo óptimo.⁽²⁸⁾ En pacientes con sintomatología refractaria de delirio, el uso de midazolam en la SP está demostrado.⁽²⁹⁾

Entre las benzodiazepinas, midazolam y lorazepam son preferidos según una revisión sistemática para tratar la agitación en pacientes con delirio debido a su inicio de acción rápido, su corta vida media, y la disponibilidad de la vía parenteral. Múltiples estudios de cohorte respaldaron el uso de la infusión continua de midazolam para esta indicación.⁽²⁶⁾ La estimación de las diferencias mínimas clínicamente importantes en otro estudio, permitió recomendar un cuantioso grado de sedación para lograr la percepción de confort en el contexto de la intranquilidad persistente del delirio final.⁽³⁰⁾

En una cantidad significativa, se encontraron pacientes con más de dos síntomas refractarios, fundamentalmente, el dolor concomitante con delirio. Sin embargo, alcanzaron la sedación deseada después de la administración del midazolam en un tiempo más corto. Por lo que se logró la percepción de confort en menor tiempo, aunque la mediana de tiempo para la sedación no presentó diferencias significativas, entre la presentación de dolor como síntoma único, y el que se relacionó con el delirio.

Con respecto a la sintomatología refractaria en pacientes con cáncer terminal, se ha observado una incidencia diferente en cuanto a estas características clínicas. Por ejemplo, el estudio observacional multicéntrico nacional realizado en Corea del Sur, encontró una mayor incidencia de delirio, dolor y disnea, de mayor a

menor frecuencia. Tuvo una mediana para la duración de la SP de 3 días, y los médicos de familia realizaron más la sedación, seguido por los oncólogos médicos, otros internistas, y los cirujanos oncólogos.⁽³¹⁾

Además de los retos clínicos que representa la SP, los médicos tratantes encuentran otros desafíos no clínicos, como pueden ser: los conflictos y deseos opuestos entre paciente y familia, los desacuerdos dentro del equipo de cuidados, la destreza y gestión insuficiente de profesionales, entre otros.^(32,33) Podemos apreciar varias diferencias entre ambos estudios, teniendo en cuenta el escenario donde se realizó el tratamiento, que fue fundamentalmente en el área de salud. La realización del protocolo de SP fue proporcionalmente más frecuente a medida que aumentaban los años de experiencia práctica profesional, y presentó variabilidad marcada entre instituciones, lo cual tiene repercusión al momento de la toma de decisiones antes del inicio de la SP para considerar la refractariedad clínica. Otro estudio, realizado mediante cuestionario a profesionales vinculados con pacientes al final de la vida, demostró que los profesionales que trabajan en hospicios muestran mayor comprensión sobre este tema.⁽³⁴⁾

Esto refuerza una vez más, que desde un contexto ético-profesional, debemos justificar la indicación de la SP en un enfermo agónico, siempre que se cumplan los requisitos de: sintomatología intensa y refractaria al tratamiento; datos clínicos que indiquen una situación de muerte inminente o muy próxima; que haya un consenso entre el enfermo, o en su defecto la familia, con el equipo médico tratante, y que como resultado de un proceso, se haya otorgado un consentimiento informado; que haya pleno acuerdo en los miembros del equipo de profesionales que atienden al paciente; y por último y no menos importante, que el enfermo haya tenido oportunidad de satisfacer sus necesidades familiares, sociales y espirituales.⁽³⁵⁾

La situación antes mencionada, no se observó en la investigación, que utilizó el principio de proporcionalidad.⁽¹⁹⁾ El medio intrahospitalario fue mayoritariamente utilizado, con el objetivo de alcanzar un nivel de sedación suficientemente profundo, para aliviar el sufrimiento dentro del marco clínico y ético, ya que permite una mayor precisión diagnóstica, una monitorización mejor, y por ende, un manejo más controlado de los tratamientos. No obstante, el personal de

atención primaria que brindó los cuidados paliativos domiciliarios estaba previamente entrenado para estos fines, y recibió en cada caso, un adiestramiento específico sobre el protocolo de SP con midazolam según las características clínicas de cada paciente con cáncer terminal, y cuyos síntomas refractarios fueron diagnosticados por especialistas del servicio de oncología médica del HHA. Se utilizó la SP proporcional con el empleo de midazolam, en dosis iniciales mínimas o bajas, seguidas de dosis crecientes, y controladas, acorde a la respuesta de alivio a los síntomas refractarios.

En conclusión, con este trabajo, reafirmamos los resultados obtenidos preliminarmente por nuestro grupo de trabajo, que el midazolam permite el control de síntomas refractarios dentro del contexto de la SP en pacientes con diagnóstico de cáncer terminal al final de la vida. El uso de esta benzodiazepina para la SP requiere de un protocolo bien establecido, personal entrenado, y con experiencia de trabajo en equipo, bajo las normas de la ética médica que garanticen el tratamiento tanto en el hospital, como en el área de salud.

Referencias bibliográficas

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. CA: Cancer J Clin. 2019;69:7-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.03.55>.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: Cancer J Clin. 2018;68:394-424. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.03.55>.
3. Anuario Estadístico de Cuba 2019. Edición 2020. MINSAP, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Versión electrónica: La Habana. [acceso 30/04/2020]. Disponible en: [https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%**c3%b3**nico-Espa%**c3%b1**ol-2019-ed-2020.pdf](https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%c3%b3nico-Espa%c3%b1ol-2019-ed-2020.pdf)
4. Nipp RD, El-Jawahri A, Moran SM, D'Arpino SM, Johnson PC, Lage DE, et al. The relationship between physical and psychological symptoms and health care

- utilization in hospitalized patients with advanced cancer. *Cancer*. 2017;123:4720-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30912>.
5. Xiao J, Chow KM, Liu Y, Chan CWH. Effects of dignity therapy on dignity, psychological well-being, and quality of life among palliative care cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Psyco Oncology*. 2019;28(9):1791-802. DOI: <https://doi.org/10.1002/pon.5162>.
6. Verkissen MN, Hjermland MJ, Van Belle S, Kaasa S, Deliens L, Pardon K, et al. Quality of life and symptom intensity over time in people with cancer receiving palliative care: Results from the international European Palliative Care Cancer Symptom Study. *PLOS ONE*. 2019;14(10):e0222988. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0222988>.
7. Henson LA, Maddocks M, Evans C, Davidson M, Hicks S, Higginson IJ, et al. Palliative care and the management of common distressing symptoms in advanced cancer: pain, breathlessness, nausea and vomiting, and fatigue. *J Clin Oncol*. 2020;38(9):905-14. DOI: <http://doi.org/10.1200/JCO.19.00470>.
8. Heijltjes M, Thiel G, Rietjens J, der Heide A, Graeff A, Delden J, et al. Changing practices in the use of continuous sedation at the end of life. A systematic review of the literature. *J Pain Symptom Manage*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.06.019>.
9. Cherny NI, ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation. *Ann Oncol*. 2014;25(suppl3):iii143-152. DOI: <http://doi.org/10.1093/annonc/mdu238>.
10. American College of Physicians. American College of Physicians Ethics Manual. Third edition. *Ann Intern Med*. 1992;117:947-60. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-11-947>.
11. Maeda S, Morita T, Ikenaga M, Abo H, Kizawa Y, Tsuneto S, et al. Changes in opinions on palliative sedation of palliative care specialists over 16 years and their effects on clinical practice. *Support Care Cancer*. 2019;27(6):2211-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4497-2>.
12. Palliative and end of life care Priority Setting Partnership (PeolcPSP). Putting patients, carers and clinicians at the heart of palliative and end of life care

- research. 2015 [acceso 10/06/2020]. Disponible en:
https://palliativecarepsp.files.wordpress.com/2015/01/peolcsp_final_report.pdf
13. Parliamentary and Health Service Ombudsman. Dying without dignity. 2015 [acceso 10/06/2020]. Disponible en:
<https://www.ombudsman.org.uk/publications/dying-without-dignity-0>.
14. Prommer E. Midazolam: an essential palliative care drug. Palliative Care Social Practice. 2020;14:1-12. DOI: <https://doi.org/10.1177/2632352419895527>.
15. Soriano JL, Lima M, Batista N, Febles R, Morales D. Midazolam en la sedación paliativa terminal de pacientes con cáncer. Rev Cubana Medicina. 2011 [acceso 30/04/2020];50(4):359-75. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000400004.
16. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Zaninetta G, et al. A new palliative prognostic score: a first step for the staging of terminally ill cancer patients. Italian Multicenter and Study Group on Palliative Care. J Pain Symptom Manage. 1999;17:231-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(98\)00145-6](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(98)00145-6).
17. Ermacora P, Mazzer M, Isola M, Pascoletti G, Gregoraci G, Basile D, et al. Prognostic evaluation in palliative care: final results from a prospective cohort study. Support Care Cancer. 2019;27:2095-102. DOI:
<https://doi.org/10.1007/s00520-018-4463-z>
18. Hunter J, Orlovic M. End of life care in England. Institute for Public Policy Research. 2018 [acceso 20/04/2020]. Disponible en:
<https://www.ippr.org/files/2018-05/end-of-life-care-in-england-may18.pdf>.
19. Imai K, Morita T, Akechi T, Baba M, Yamaguchi T, Sumi H, et al. The principles of revised clinical guidelines about palliative sedation therapy of the Japanese Society for Palliative Medicine. J Palliat Med. 2020. DOI:
<https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0626>.
20. Butler C, Brigden C, Gage H, Williams P, Holdsworth L, Greene K, et al. Optimum hospice at home services for end-of-life care: protocol of a mixed methods study employing realist evaluation. BMJ Open. 2018;8:e021192. DOI:
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021192>.

21. Rodríguez P, Crokaert J, Gastmans C. Palliative sedation for existential suffering: a systematic review of argument-based ethics literature. *J Pain Symptom Manage.* 2018;55:1577-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.01.013>.
22. Abarshi E, Rietjens J, Robijn L, Caraceni A, Payne S, Deliens L, et al. International variations in clinical practice guidelines for palliative sedation: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care.* 2017;7:223-9. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2016-001159>.
23. Ziegler S, Schmid M, Bopp M, Bosshard G, Puhan MA. Continuous deep sedation until death - a swiss death certificate study. *J Gen Intern Med.* 2018;33(7):1052-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11606-018-4401-2>.
24. Monreal-Carrillo E, Allende-Pérez S, Hui D, García-Salamanca MF, Bruera E, Verástegui E, et al. Bispectral Index monitoring in cancer patients undergoing palliative sedation: a preliminary report. *Support Care Cancer.* 2017;25:3143-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3722-8>.
25. Prado BL, Gomes DBD, Usón Júnior PLS, Taranto P, França MS, Eiger D, et al. Continuous palliative sedation for patients with advanced cancer at a tertiary care cancer center. *BMC Palliative Care.* 2018;17(1):13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12904-017-0264-2>.
26. Hui D. Benzodiazepines for agitation in patients with delirium: Selecting the right patient, right time and right indication. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2018;12(4):489-94. DOI: <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000395>.
27. Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, Dibaj SS, Nguyen T, De La Cruz M, et al. Effect of lorazepam with haloperidol vs haloperidol alone on agitated delirium in patients with advanced cancer receiving palliative care: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318: 1047-56. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.11468>.
28. Bodnar J. A review of agents for palliative sedation/continuous deep sedation: Pharmacology and practical applications. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2017;31:16-37. DOI: <https://doi.org/10.1080/15360288.2017.1279502>.
29. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of oral risperidone, haloperidol, or placebo for symptoms of delirium among

- patients in palliative care: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2017;177:34-42. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.7491>.
30. Hui D, Hess K, Dibaj SS, Arthur J, Dev R, Dalal S, et al. The minimal clinically important difference of the Richmond agitation-sedation scale in patients with cancer with agitated delirium. *Cancer.* 2018;124:2246-52. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.31312>.
31. Kim YS, Song HN, Ahn JS, Koh SJ, Ji JH, Hwang IG, et al. Sedation for terminally ill cancer patients: A multicenter retrospective cohort study in South Korea. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(5):e14278. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014278>.
32. Ziegler S, Merker H, Schmid M, MA. The impact of the inpatient practice of continuous deep sedation until death on healthcare professionals' emotional wellbeing: a systematic review. *BMC Palliat Care.* 2017;16(1):30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12904-017-0205-0>.
33. Shen HS, Chen SY, Cheung DST, Wang SY, Lee JJ, Lin CC, et al. Differential family experience of palliative sedation therapy in specialised palliative or critical care units, *J Pain Symptom Manage.* 2018;55(6):1531-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.02.007>.
34. Lux MR, Protus BM, Kimbrel J, Grauer P. A survey of hospice and palliative care physicians regarding palliative sedation practices. *Am J Hosp Palliat Care.* 2017;34:217-22. DOI: <https://doi.org/10.1177/1049909115615128>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Dunia Morales Morgado: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, redacción, borrador original, revisión y edición.

Iván Ramón Concepción: Conceptualización, análisis formal, redacción, borrador original, revisión y edición.

Jorge Luis Soriano García: Conceptualización, análisis formal, metodología, administración del proyecto, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Mayté Lima Pérez: Conceptualización, análisis formal, metodología, supervisión clínica, visualización, redacción, borrador original, revisión y edición.

Noyde Batista Albuerne: Curación de datos, investigación, redacción, borrador original, revisión y edición.

Vilma Fleites Calvo: Curación de datos, investigación, revisión y edición.

Masiel González Meiso: Curación de datos, investigación, revisión y edición.

Maritza González Blanco: investigación, supervisión psicología, revisión y edición.