
Tesis doctoral

Epidemiología de las crisis de disnea en los pacientes con cáncer de pulmón en situación de enfermedad avanzada.

Joaquim Julià i Torras



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la licència [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](#)

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia [Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional \(CC BY-NC-ND 4.0\)](#)

This doctoral thesis is licensed under the [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International \(CC BY-NC-ND 4.0\)](#)

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS CRISIS DE DISNEA EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN EN SITUACIÓN DE ENFERMEDAD AVANZADA

Autor:

Joaquim Julià i Torras

TESIS DOCTORAL

Universitat Internacional de Catalunya, 2022

Directores:

Dr. Josep Porta i Sales

Dra. Deborah Moreno Alonso

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Línea de investigación: Paliación en el final de la vida y en la cronicidad. Comunicación con el paciente.



Amb tot i amb tothom

Agradecimientos	7
Resumen	9
Abstract	11
Lista de abreviaturas	13
Lista de tablas	14
1. Introducción	17
1.1. Aspectos preliminares	17
1.2. Revisión sistemática de la literatura sobre los accesos de disnea ("episodic dyspnea") en el paciente con cáncer (manuscrito en revisión)	20
2. Objetivos e hipótesis de trabajo	27
2.1. Objetivo principal	27
2.2. Objetivos secundarios	27
2.3. Hipótesis de trabajo	27
3. Metodología	31
3.1. Definición de la disnea intermitente en pacientes oncológicos: estudio Delphi de consenso entre expertos españoles (estudio INSPIRA).	31
3.1.1. Diseño del estudio	31
3.1.2. Grupo nominal	31
3.1.3. Cuestionario	32
3.1.4. Participantes	32
3.1.5. Consideraciones éticas	33
3.1.6. Análisis estadístico	33
3.2. Prevalencia, características clínicas y manejo de las crisis de disnea en pacientes ambulatorios con cáncer de pulmón: un estudio multicéntrico nacional (estudio INSPIRA-DOS).	33
3.2.1. Diseño del estudio	33
3.2.2. Variables del estudio	34
3.2.3. Tamaño de la muestra	34
3.2.4. Análisis estadístico	34

4. Resultados	39
4.1. Publicaciones del compendio	39
4.2. Resultados de los estudios	39
4.2.1. Terminología y definición en castellano para los accesos de disnea en pacientes oncológicos.	39
4.2.1.1. Terminología para denominar los accesos de disnea y su definición.	40
4.2.1.2. Características de las crisis de disnea.	40
4.2.2. Prevalencia, características clínicas y manejo de las crisis de disnea en pacientes ambulatorios con cáncer de pulmón avanzado: un estudio multicéntrico nacional. Estudio INSPIRA-DOS.	41
4.2.2.1. Disnea basal y crisis de disnea.	41
4.2.2.2. Tratamiento de las crisis de disnea.	41
4.2.2.3. Factores de riesgo asociados a la crisis de disnea.	42
5. Discusión	45
5.1. Terminología y definición de crisis de disnea	45
5.2. Prevalencia de las crisis de disnea, características clínicas y factores de riesgo	47
5.2.1. Prevalencia	47
5.2.2. Características clínicas	48
5.2.3. Factores de riesgo	50
5.3. El tratamiento farmacológico y no farmacológico	51
5.4. Limitaciones y fortalezas	52
5.5. Futuras líneas de investigación	54
6. Conclusiones	59
7. Referencias bibliográficas	63
8. Tablas	73
9. Anexos	93
9.1. Anexo 1. Primer artículo del compendio	93
9.2. Anexo 2. Segundo artículo del compendio.	107

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han contribuido a la inspiración, motivación y elaboración de esta tesis doctoral por lo que es fácil que no todas queden reflejadas en estas palabras: les pido disculpas de manera anticipada y les agradezco enormemente su contribución.

En el momento de escribir estas líneas mi trayectoria en los Cuidados Paliativos se acerca a los 20 años. En la prehistoria de esta trayectoria, en mi aprendizaje como residente de Medicina Interna en el Hospital Mútua de Terrassa y ya antes, como estudiante de Medicina en Vall d'Hebron, se forjó de alguna manera en mí una forma de integrar el conocimiento gracias a la práctica con los pacientes, la lectura de la bibliografía y el modelaje al lado de los expertos. Gracias, especialmente, a Pepe Alegre, Pedro Almagro, Manolo Álvarez, Xavier Martínez, Carlos Sánchez, Joan Moré y Javier Garau. Todos ellos contribuyeron a estimular en mí el ansia por el conocimiento y el rigor. Gracias también a los residentes mayores (hermanos mayores) Maria, Eli y Juanjo, entre otros.

Descubrí los Cuidados Paliativos gracias a Romà Bastús, oncólogo médico del Hospital Mútua de Terrassa, quien con su manera de acompañar al paciente con cáncer y su exquisito control de síntomas influyó decisivamente en mi vocación. Debo agradecer a Enric Duaso su apuesta por mí como primer médico de Cuidados Paliativos de Mútua de Terrassa y por supuesto a Antonia, enfermera, con quien hicimos equipo, tándem... ¡familiar en aquellos años pioneros. Años que no se entienden sin la ayuda y complicidad de Carme Sala y Ani Libran (ai Ani!, perquè?) al otro lado de la plaza.

Sin duda mi primer gran mentor en Cuidados Paliativos ha sido y es Jordi Trelis. Gracias Jordi por abrirme las puertas de tu equipo en el ICO Badalona, por estar en las buenas y en las malas, por respetar mis silencios y desconexiones. Gracias también por tu respaldo en los retos que me ha ido planteando la vida profesional. Sé que siempre estás. Mercè, Emilio, Montse... gracias por hacer equipo, por dejarme que os acompañase en las visitas a pacientes y familias: cuánto he aprendido a vuestro lado, cuánto os admiro...

Trabajar en Cuidados Paliativos del ICO supone una responsabilidad especial. Recoger el testigo de personas que son padres de los Cuidados Paliativos en Catalunya como Xavier Gómez-Batiste, Albert Tuca, el propio Jordi Trelis o Josep Porta ha sido abrumador y no creo haber estado a su altura, es imposible. Pero a pesar de todo, lo estamos intentando: Gala, Pep, Jesús, Agnès, Marga, Deborah y todos, gracias por permitirme acompañaros en el intento. Lo haremos sin Jose (¡ay Jose!, ¿por qué?) pero lo haremos. Las dificultades del entorno son enormes, los retos mayúsculos, pero tenemos el deber moral de dejar a nuestros sucesores unos servicios de Cuidados Paliativos en el ICO dignos de nuestros predecesores. Y enseñaremos y aprenderemos con los demás, como nos han enseñado Lourdes, Eulalia y Cristina: gracias por confiar en mí en tantos proyectos docentes.

Josep Porta ha sido el impulsor de esta tesis doctoral. Como dice Deborah: gràcies professor! Gracias por tu idea, por tu tesón, por confiar en mí, por tu generosidad y paciencia, por descubrirme nuevos mundos, por compartir siempre tu conocimiento. Gracias por abrirme las puertas en la Cátedra WeCare de la Universitat Internacional de Catalunya: sin duda un regalo que dudo que merezca pero que trabajaré con ilusión. Y lo haré junto con Cristina Monforte y Albert Balaguer a quienes admiro desde el primer momento y de quien me nutro a cada minuto a su lado. Gracias Deborah por tu acompañamiento en la revisión sistemática y en la tesis, por tu complicidad y buen rollito.

I arriba el moment més difícil dels agraïments, tot i que haurien de ser els més fàcils per ser les persones més estimades. Treballar amb famílies és un dels grans aprenentatges de la nostra professió. Som espectadors de les seves dinàmiques, de les seves tristesses, dels seus enuigs, il·lusions i alegries. I, per sobre de tot, som espectadors de l'amor, força motriu imparabile a les nostres vides. Gràcies als meus pares (ai papa!, perquè?) que m'han acompanyat i donat TOT per facilitar arribar a ser el que soc. Gràcies a la meva família per ser-hi, més lluny o més a prop, però ser-hi sempre. Gràcies a la meva família de Tordera per fer-me'n sentir un més, per facilitar la vida diària i per no parar de donar sense demanar res a canvi.

Guillem, Aina i Damià: sou trossets de mi amb vida i personalitat pròpia. Tot i que la meva feina i aquesta tesi doctoral m'ha pres temps al vostre costat, espero que allò que parlem sovint de l'esforç i la dedicació us sigui d'inspiració en els temps que us ha tocat viure. Ja sabeu que ho sou tot per mi i que tot té sentit per vosaltres i amb vosaltres. Per molts anys puguem estimar-nos junts i pugui veure com camineu, trieu, estimeu, gaudiu i viviu.

I sempre hi ha la persona més especial. La que les Cures Pal·liatives van creuar en el meu camí. La que he triat i m'ha triat. La que està al meu costat i es desvia. La que s'alegra i plora amb mi. La que m'equilibra per fer-me trobar el punt just o em desequilibra per fer-me'l perdre. La que entén el que faig, perquè ho faig i com ho faig. La que m'esperona per tirar endavant. La meva companya de vida, la de l'estima més profunda. No podia imaginar tanta complicitat, confiança i amor, Emma.

Tordera, maig de dos mil vint-i-dos.

Introducción

La disnea se ha reconocido recientemente como un síndrome relativamente frecuente, que tiene lugar en varias enfermedades y que conlleva un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes. La disnea no es un fenómeno clínico único ni uniforme: se distingue una disnea de carácter continuo que se ha convenido en denominar disnea basal y otra que cursa en accesos. El grado de evidencia sobre la nomenclatura, conceptualización y aspectos clínicos es muy limitada, ya que se basa en pocos estudios (n = 12) y un número restringido de trabajos (n = 2) acumulan la gran mayoría de pacientes (86%). En el ámbito anglosajón el término consensuado para denominar los accesos de disnea en el paciente oncológico es "episodic dyspnea", aunque no existe dicho consenso en castellano. Los accesos de disnea se definen en general (no exclusivamente en cáncer) como un acceso de ahogo intenso, transitorio y en los que puede o no identificarse un factor desencadenante, y habitualmente asociado a un alto impacto emocional. La información disponible sobre los accesos de disnea en pacientes con cáncer es escasa, dispersa y en ocasiones se debe inferir de información tangencial proporcionada en algunos estudios.

Objetivos

Se propone establecer una definición específica de consenso de los accesos de disnea en el paciente con cáncer en lengua castellana y realizar un estudio epidemiológico para conocer su prevalencia, características clínicas y manejo terapéutico en pacientes con cáncer de pulmón avanzado.

Metodología

Para establecer la definición de consenso se realizó un estudio con metodología Delphi modificada a dos rondas entre expertos españoles de distintas especialidades relacionadas con el tratamiento médico del cáncer de pulmón. Para establecer la epidemiología de las crisis de disnea se realizó un estudio transversal multicéntrico en pacientes ambulatorios adultos con cáncer de pulmón avanzado atendidos en diez hospitales españoles.

Resultados

Se consensua denominar crisis de disnea a los accesos de disnea en el paciente oncológico. Se define la crisis de disnea como la aparición o incremento, en un paciente oncológico, de una dificultad respiratoria transitoria y desproporcionada, ocasionada por un desencadenante conocido (esfuerzo, factores emocionales, ambientales o comorbilidades) o desconocido, con la presencia o no de disnea de reposo.

En el estudio epidemiológico se incluyeron 366 pacientes. Un total de 135 (35,5%) refirieron disnea basal mientras que 117 refirieron crisis de disnea (90% de los pacientes con disnea basal y 31,9% del total). Los pacientes refirieron una media de un episodio de crisis de disnea al día con una intensidad media de 7 (en una escala visual numérica del 0 al 10). Un 89% identificaron al menos un desencadenante de la crisis de disnea: la actividad física fue el más referido (n = 101; 96,2%) seguido de factores emocionales (n = 42; 40,8%). Los pacientes con crisis de disnea usaron más opioides, broncodilatadores y esteroides que los pacientes sin crisis de disnea de manera estadísticamente significativa. La presencia de enfermedad vascular pulmonar se asocia al riesgo de crisis de disnea (OR = 3,5) aunque sin alcanzar significación estadística. Los pacientes con crisis de disnea tenían un riesgo mayor de requerir tratamiento continuo (OR = 9,89; p<0,001) o intermitente con oxígeno (OR = 3,61; p <0,007).

Conclusiones

El término consensuado para denominar los accesos de disnea es “crisis de disnea”. La crisis de disnea se define como “la aparición o incremento, en un paciente oncológico, de una dificultad respiratoria transitoria y desproporcionada, ocasionada por un desencadenante conocido (esfuerzo, factores emocionales, ambientales o comorbilidades) o desconocido, con la presencia o no de disnea de reposo”. La prevalencia de las crisis de disnea en los pacientes con cáncer de pulmón avanzado es alta, especialmente en aquellos pacientes que presentan disnea basal, precisan oxigenoterapia y tienen antecedentes de afectación ventilatoria y/o de la circulación pulmonar previas.

Introduction

Dyspnea has recently been recognized as a relatively common syndrome that occurs in several diseases and has a high impact on the quality of life of patients. Dyspnea is not a uniform clinical phenomenon: there exists one form of dyspnea that is continuous that has been agreed to be called background dyspnea, and another form of dyspnea that occurs in attacks and has received attention recently. The degree of evidence on the nomenclature, conceptualization and clinical aspects is very limited, since it is based on few studies (n = 12) and a restricted number of works (n = 2) accumulated most of the patients (86%). In English language, the agreed term for episodes of dyspnea in cancer patients is “episodic dyspnea”, although there is no such consensus in Spanish. Dyspnea attacks are generally defined (not exclusively in cancer) as an intense, transient shortness of breath in which a triggering factor may or may not be identified, and usually associated with a high emotional impact. The information available on episodic dyspnea in cancer patients is scarce, scattered and must sometimes be inferred from tangential information provided in some studies.

Objectives

It is proposed to establish a specific consensus definition of episodes of dyspnea in cancer patients in Spanish language and to carry out an epidemiological study to determine its prevalence, clinical characteristics, and therapeutic management in patients with advanced lung cancer.

Methodology

To establish the consensus definition, a study was carried out using the modified Delphi methodology in two rounds among Spanish experts from different specialties related to the medical treatment of lung cancer. To establish the epidemiology of dyspnea crises, a multicenter cross-sectional study was conducted in adult outpatients with advanced lung cancer treated in ten Spanish hospitals.

Results

It is agreed to call “crisis de disnea” (dyspnea crisis) to refer to episodic dyspnea in Spanish in cancer patients. “Crisis de disnea” is defined as the appearance or increase, in a cancer patient, of transient and disproportionate respiratory distress, caused by a known trigger (exertion, emotional, environmental factors or comorbidities) or unknown, with the presence or not of dyspnea at rest.

A total of 366 patients were included in the epidemiological study: 135 (35.5%) reported background dyspnea while 117 reported episodic dyspnea (90% of patients with background dyspnea and 31.9% of the whole sample). Patients reported an average of one episode per day with a mean intensity of 7 (on a verbal numerical scale from 0 to 10). At least one trigger was identified by 89% of patients: physical activity was the most reported (n = 101; 96.2%) followed by emotional factors (n = 42; 40.8%). Patients with episodic dyspnea used more opioids, bronchodilators, and steroids than patients without episodic dyspnea. The presence of pulmonary vascular disease is associated with the risk of episodic dyspnea (OR = 3.5) although without reaching statistical significance. Patients with episodic dyspnea had a higher risk of requiring continuous (OR = 9.89, $p < 0.001$) or intermittent oxygen treatment (OR = 3.61, $p < 0.007$).

Conclusions

The agreed term in Spanish for episodic dyspnea is “dyspnea crisis”. Dyspnea crisis is defined as “the appearance or increase, in a cancer patient, of transient and disproportionate respiratory distress, caused by a known trigger (exertion, emotional, environmental factors or comorbidities) or unknown, with the presence or not of dyspnea at rest”. The prevalence of dyspnea crises in patients with advanced lung cancer is high, especially in those patients who present with baseline dyspnea, require oxygen therapy, and have a history of prior ventilatory and/or pulmonary circulation involvement.

LISTA DE ABREVIATURAS

CENTRAL: Cochrane Central Register for Controlled Trials.

CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature.

CRO: Contract Research Organization.

DE: Desviación Estándar.

ECS-CP: Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP).

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica.

ENV: Escala Numérica Verbal.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

EVA: Escala Verbal Analógica.

IC: Insuficiencia Cardíaca.

MICE: Multivariate Imputation by Chained Equations.

OR: Odds Ratio.

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis.

RAND/UCLA: RAND / University of California – Los Angeles.

RIC: Rango Intercuartílico.

SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire.

WOS: Web of Science.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Aseveraciones terminológicas para denominar los accesos de disnea y determinar sus características. Resultados.

Tabla 2. Definición propuesta para las crisis de disnea.

Tabla 3. Variables del estudio epidemiológico.

Tabla 4. Número de participantes y tasa de respuesta por especialidad.

Tabla 5. Características de los pacientes incluidos en el estudio epidemiológico.

Tabla 6. Características de las crisis de disnea y su tratamiento.

Tabla 7. Tratamiento habitual de los pacientes incluidos.

Tabla 8. Modelo de regresión logística.

Tabla 9. Definiciones de consenso y definiciones operacionales de las crisis de disnea.

Tabla 10. Propuesta de clasificación pronóstica de las crisis de disnea en pacientes oncológicos.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Aspectos preliminares

La disnea se define como una sensación subjetiva de malestar respiratorio que consiste en sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad; esta experiencia deriva de interacciones entre múltiples factores fisiológicos, psicológicos, sociales y ambientales que pueden inducir respuestas secundarias a nivel fisiológico y de comportamiento (1). La disnea puede aparecer de forma aguda, habitualmente como respuesta a un proceso también agudo y que suele remitir tras el tratamiento adecuado del proceso que la ha causado o bien espontáneamente o puede evolucionar y establecerse como un síntoma crónico.

La disnea crónica se ha definido como la persistencia de disnea a pesar de un tratamiento óptimo de la causa fisiopatológica que la produce y que puede conducir a una discapacidad (2). Se ha estimado que la disnea crónica es un síntoma que experimenta aproximadamente el 10% de la población general (3) y que tiene un impacto importante en la calidad de vida del paciente (4,5). La disnea crónica, independientemente de su intensidad, se ha referido en la literatura como “disnea persistente” (6), “disnea refractaria” (7), “disnea en reposo” (8) así como “background dyspnea” en la literatura anglosajona. A continuación, la referiremos como “disnea basal” de acuerdo con el término usado por autores españoles que forma parte del primer artículo del presente compendio (9). La disnea basal suele estar infracomunicada por los pacientes, infradiagnosticada por los clínicos y consecuentemente infratratada (10). A diferencia de otros trastornos crónicos como el dolor, hasta recientemente (3) no ha sido considerada un síndrome, es decir, una constelación de manifestaciones subjetivas del paciente junto a hallazgos clínicos causados por una enfermedad de base que puede estar acompañada de alteraciones de laboratorio o imágenes. En este sentido, la disnea basal se ha relacionado con empeoramiento de los componentes de calidad de vida físicos y emocionales (5), un peor nivel de actividad física (11), depresión y ansiedad (12), menor actividad sexual (13) y peor pronóstico de supervivencia (14). Todo ello suele conducir a un mayor uso de recursos sanitarios en los pacientes con disnea basal (especialmente en las situaciones de enfermedad más sintomática o más avanzada) ya sea en el incremento en hospitalizaciones, consultas a servicios de urgencias, visitas en consultas externas como en el consumo de farmacia (15). Se ha estimado que estos costes aumentan en más de un 250% si se incluyen los costes derivados del cuidado que proviene del entorno socio-familiar (16). La disnea basal forma parte de la sintomatología de enfermedades de diversa índole como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (17), la insuficiencia cardíaca (IC) (18), las enfermedades intersticiales pulmonares (19), algunas enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (20) y el cáncer (21) siendo más frecuente y más intensa al final de la vida (22).

La fisiopatología de la disnea basal es compleja y se han descrito al menos tres componentes que coexisten: el trabajo ventilatorio excesivo, el “hambre de aire” y la sensación de opresión torácica (23), que a continuación se resumen. El trabajo ventilatorio excesivo había sido considerado como el único mecanismo responsable de la sensación de disnea hasta los años 80 del siglo pasado (24). En los sujetos sanos se produce una adaptación de la intensidad de la ventilación a las necesidades metabólicas que no se traducen en sensaciones de dificultad respiratoria, aunque se perciba esfuerzo respiratorio. En los pacientes con enfermedad pulmonar o de la musculatura respiratoria, en que la mecánica de ventilación no puede satisfacer las necesidades metabólicas, rápidamente se produce la sensación de esfuerzo respiratorio que urge a disminuir o cesar la actividad (25). Se postula como principal mecanismo de la instauración de la sensación de trabajo respiratorio excesivo el incremento de la descarga corolaria al córtex somatosensorial (26), es decir, una copia eferente de la información desde el centro respiratorio del mesencéfalo al córtex somato-sensorial (26). El “hambre de aire” es la sensación consciente de necesitar más aire o la urgencia de respirar que surge cuando la ventilación pulmonar es insuficiente (27). A medida que la demanda de ventilación excede la capacidad de proporcionarla se desarrolla un desequilibrio entre la orden motora de respirar y el feed-back aferente de los mecanorreceptores del sistema respiratorio. El “hambre de aire” se desencadena predominantemente por hipoxia y/o hipercapnia y ello ocurre a elevados niveles de esfuerzo de forma fisiológica en personas sanas y a mucho menor nivel de esfuerzo en personas con patologías cardiopulmonares o neurodegenerativas (28). A nivel del sistema nervioso central, el “hambre de aire” se relaciona con la activación de áreas encefálicas, predominantemente la ínsula anterior derecha, la ínsula anterior izquierda, el área suplementaria motora, el córtex prefrontal o el cerebelo (29). Finalmente, la sensación de opresión torácica se relaciona más específicamente con la broncoconstricción que tiene lugar en contextos de inflamación bronquial como en las crisis de asma en relación con las estimulación de los receptores de las vías aéreas (30).

En los pacientes con cáncer, la presencia de disnea es frecuente. En el estudio clásico de Reuben y Mor (31) se describió que el 70,2% de los pacientes en las últimas 6 semanas de vida experimentaban disnea. Otros estudios han mostrado una prevalencia entre el 16% y el 73% (32,33). Esta variabilidad se explica con relación a la extensión de la enfermedad, la presencia de otras comorbilidades que contribuyen a la disnea del paciente y la localización del tumor primario o su afectación torácica. En el paciente oncológico la disnea ocurre, no solo por afectación torácica, sino por otras situaciones como la presencia de caquexia (34), ascitis (35) o como efecto secundario de algunos tratamientos como la quimioterapia (36), la radioterapia (37) o la inmunoterapia (38). La disnea, en general, es un síntoma muy incapacitante que genera un sufrimiento que tiene un alto impacto en las esferas física, psicológica, social y espiritual del paciente (39). Tanto es así, que se ha sugerido un modelo integrativo centrado en el paciente para el abordaje de la evaluación y tratamiento de la disnea denominado “disnea total” (40). Este modelo, basado en el conocido arquetipo de “dolor total” acuñado por Cicely Saunders (41), pretende ejemplificar y promover una estrategia global de manejo de la disnea que abarca los cuatro dominios del sufrimiento del paciente (físico, emocional, social y espiritual) con intervenciones apropiadas en cada dominio de manera personalizada. La presencia de disnea es un factor sólidamente establecido de mal pronóstico de la supervivencia en el paciente oncológico (42–44).

En cuanto a los pacientes con cáncer de pulmón avanzado la disnea es un síntoma preeminente. Se relaciona principalmente con la afectación torácica de la enfermedad y puede deberse a uno o varios mecanismos simultáneamente, tales como la ocupación parenquimatosa pulmonar, la afectación pleural, la afectación pericárdica, la afectación intersticial en forma de linfangitis carcinomatosa, la obstrucción de las vías aéreas o la invasión y/o obstrucción de grandes vasos pulmonares entre otras causas (45). Adicionalmente, estos pacientes suelen tener comorbilidades que cursan con disnea crónica como la EPOC, la apnea obstructiva del sueño, las bronquiectasias o las enfermedades intersticiales pulmonares entre otras (46). Además, no es infrecuente que sufran complicaciones que cursan con disnea como el tromboembolismo pulmonar (47) o enfermedades prevalentes en edades avanzadas como la IC (18) así como los potenciales efectos secundarios relacionados con el tratamiento antitumoral mencionados anteriormente (36-38).

Los pacientes oncológicos, al igual que los no oncológicos, describen varios tipos de disnea: continua en el tiempo o basal, accesos intensos de disnea sobre la disnea basal o únicamente accesos intermitentes de disnea sin disnea basal (48). Estos accesos de disnea, también han recibido múltiples denominaciones en la literatura, que incluyen términos como “aguda” (49), “episódica” (50), “intermitente” (51), “en crisis” (52) o “irruptiva” (53). Referente a los accesos de disnea, en 2014, Simon et al. (54) publicaron un estudio internacional con metodología Delphi buscando una definición de consenso para los accesos de disnea que denominaron “episodic dyspnea” (disnea episódica); es interesante destacar que en tal nomenclatura y la subsiguiente definición no hubo participación de informantes hispano hablantes y ello ha mantenido discrepancias respecto al concepto y denominación de la disnea episódica en los clínicos e investigadores hispanohablantes.

Los mismos autores (55) publicaron una revisión sistemática en 2013 sobre los accesos de disnea. En dicha revisión se incluyeron artículos sobre cinco tipos de enfermedades en estadios avanzados (EPOC, IC, ELA, enfermedad intersticial pulmonar y cáncer pulmonar -primario o metastásico). Además de que los autores enfatizaron la escasez de información disponible, es interesante destacar que solo se incluyeron siete artículos con información sobre pacientes con cáncer de los 27 artículos incluidos en dicha revisión. Posteriormente, se han publicado algunos estudios relacionados con la epidemiología de los accesos de disnea en cáncer (56) o su tratamiento (53,57,58) así como su definición (9) (artículo que forma parte del compendio de la presente tesis doctoral). Por otra parte, la información sobre la disnea en accesos en patología oncológica se halla dispersa en revisiones sistemáticas que incluyen muestras mixtas de pacientes con y sin cáncer (55,59,60) o como información tangencial en revisiones más generales sobre la disnea en cáncer (61).

En síntesis, la disnea en general se ha reconocido recientemente como un síndrome relativamente frecuente, que acontece en diferentes entidades nosológicas y que conlleva un alto impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, así como en los costes para el sistema sanitario. Así mismo, se han postulado los aspectos fisiopatológicos implicados en su aparición y que ayudan a su mejor comprensión y potencial manejo. En esta última década, se ha evidenciado que la disnea no es un fenómeno clínico único ni uniforme; así pues, se distinguen una disnea de carácter continuo que se ha convenido en denominar disnea basal y otra que cursa en accesos, de carácter intermitente,

y que en la literatura anglosajona se ha consensuado denominar “episodic dyspnea”, pero sin un acuerdo sobre dicha denominación en los hispanohablantes. Por otra parte, la información disponible sobre la disnea en accesos en pacientes con cáncer es escasa, dispersa y en ocasiones se debe inferir de información tangencial proporcionada en algunos estudios. Todo lo anterior hace necesario revisar y actualizar la potencial información disponible sobre la disnea intermitente o en accesos en pacientes diagnosticados de cáncer.

1.2. Revisión sistemática de la literatura sobre los accesos de disnea (“episodic dyspnea”) en el paciente con cáncer (manuscrito en revisión)

A continuación, resumimos la información obtenida de la revisión sistemática de la literatura realizada sobre los accesos de disnea en pacientes con cáncer.

El objetivo de la revisión era analizar y sintetizar la información relativa a la terminología, definición y características de los accesos de disnea en pacientes oncológicos.

Metodológicamente se siguieron las guías Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) (62) y la revisión se registró en la base de datos internacional de revisiones sistemáticas registradas prospectivamente PROSPERO (número: CRD42019126708). La revisión de la literatura se llevó a cabo en las siguientes bases de datos: MEDLINE Pubmed, CINAHLPlus, Web of Science (WoS), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Scopus y OpenAire. Todas las publicaciones fueron evaluadas desde el origen hasta el 30 de junio de 2021.

Para la revisión, se incluyeron todo tipos de estudios (escritos en inglés o castellano) que incluyesen pacientes con cáncer (o con otras patologías si la información de aquellos con cáncer pudo ser identificada), con información sobre definición, terminología y características clínicas de los accesos de disnea en cáncer (frecuencia, duración, intensidad, patrón temporal o síntomas relacionados) y publicados como artículos a texto completo. Dado que el objetivo de la revisión fue obtener el máximo de información posible no se establecieron restricciones relacionadas con el diseño del estudio o medidas de evaluación del síntoma. Se excluyeron los estudios de pacientes con exacerbación de enfermedades crónicas diferentes al cáncer, que no aportaran información sobre las características clínicas de los accesos de disnea, o en que la información de los pacientes oncológicos estuviese agregada a la de otras enfermedades. Tras implementar la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos, y una vez descartados los duplicados y excluidos con razones los estudios que no cumplían los criterios de inclusión, se incluyeron finalmente 12 artículos. La extracción, análisis de datos y síntesis de los hallazgos se realizó usando el método integrativo descrito por Whitemore y Knalf (63).

En cuanto a los 12 artículos finalmente incluidos, seis eran de diseño cualitativo, tres cuantitativos, uno de revisión no sistemática de la literatura y dos estudios con metodología Delphi. Dichos estudios reportaron información sobre 1.065 pacientes, siendo las tres patologías más frecuentes el

cáncer de pulmón (n=311; 29,2%), el cáncer gastrointestinal (n=309; 29%) y el cáncer de mama (n=101; 9,5%). Es significativo mencionar que el 86,7% (921 de los 1.062) de los pacientes procedían de dos estudios epidemiológicos (56,64). Los criterios de inclusión de los pacientes fueron muy heterogéneos y solo tres estudios utilizaron como criterio de entrada la puntuación en una escala visual analógica (EVA) de 11 puntos (0 = no disnea; 10 = la mayor disnea imaginable), pero con un punto de corte diferente en cada estudio: $\geq 1/10$ (39), $\geq 3/10$ (65), $\geq 4/10$ (66).

Respecto a la terminología de los accesos de disnea, el término más utilizado en inglés fue disnea episódica (“episodic dyspnea”) (9,48,54,56,64,66–70) mientras que otros estudios la denominaban como ataque de disnea (“dyspnea attack”) (65) o disnea irruptiva (“breakthrough dyspnea”) (39).

En referencia a como se definen los accesos de disnea, Simon et al. (54) publicaron una definición de consenso de disnea episódica (“episodic dyspnea”) genérica, ya que se planteó para pacientes con diversas enfermedades avanzadas. Otros autores (39,48,56,64,66–69) propusieron definiciones operativas en sus trabajos. En síntesis, las definiciones recogidas en la literatura convergen en considerar y caracterizar los accesos de disnea como una percepción de ahogo de: a) alta intensidad y b) limitada en el tiempo. Ocasionalmente algunas definiciones incluyen: c) la presencia de desencadenantes conocidos o desconocidos y d) el alto impacto emocional que ocasionan.

Desde la perspectiva clínica, la frecuencia de los accesos de disnea se reporta en tres de los estudios revisados (39,56,64) que incluyen 991 (93.1%) de los 1,065 pacientes incluidos. La frecuencia de los accesos de disnea en la población oncológica, en general, se describe entre el 20%-30%, mientras que en aquellos pacientes que presentan disnea basal, su frecuencia se incrementa hasta el 70,9% (56). Estos estudios describen como factores de riesgo de presentar accesos de disnea el diagnóstico concomitante de EPOC (OR = 3,428) (56) – (OR = 2,07) (64) enfermedad cardiovascular (OR = 1,63) (64) y cáncer de pulmón (OR = 2,35) (57); mientras que recibir tratamiento antitumoral (OR = 0,639) y tener un diagnóstico de tumor gastrointestinal (OR = 0,342) se describieron como factores protectores.

La intensidad de los accesos de disnea se describe como alta y los estudios que aportan esta información la cifran en medias de entre 5 y 7 en la escala visual analógica de disnea de 11 puntos (0 = no disnea; 10 = la mayor disnea imaginable) (39,56,64,65,69). Respecto a la duración, se reporta una duración media de 10 minutos o menos (39,56,65,69), aunque hay un estudio domiciliario que comunica una duración media de 28 minutos (64). El número de episodios diarios es muy variable y solo dos estudios (39,69), que incluyeron 80 pacientes, dieron información al respecto: uno informó que el 55,7% (39) de pacientes comunicaron cinco o menos episodios diarios mientras que el otro estudio (69) indicó que el 40% referían entre uno y diez episodios al día.

El factor desencadenante de un acceso de disnea más frecuentemente comunicado fue la actividad física de cualquier índole, siendo descrita entre el 63,6% al 100% de los pacientes (48,56,64,65). Mientras que los factores emocionales son reconocidos por varios autores como factor desencadenante, su frecuencia ha sido poco comunicada y se ha descrito en el 9,1% (65) y el 62% (48) de los

casos. Otros factores desencadenantes mencionados por los autores incluyen factores ambientales en el 27,3% (65) y el 62% (48) de los casos. Por el contrario, otros estudios también informaron de un número significativo de pacientes que no pudieron identificar ningún desencadenante, en el 11% (56) y el 38,5% (48) de los casos, respectivamente.

Los estudios incluidos en la revisión sistemática también evidenciaron el alto impacto de los accesos de disnea en la calidad de vida de los pacientes. Así pues, la interferencia en las actividades de la vida diaria se describió para el 70,4% (56) y el 67% (64) de los casos. Diferentes tipos de restricciones en la movilidad, capacidad de comer y de hablar, se relacionaron con el déficit funcional (65). Además, se informó (65,66,68) de un intenso impacto emocional entre los pacientes: percepciones negativas de ellos mismos, sentimientos de desesperanza y pérdida de control, miedo, ansiedad o pánico, preocupaciones e incluso deseo de adelantar la muerte. La presencia de accesos de disnea influyó en la pérdida de rol, menor comunicación y asilamiento y en el sentirse como una carga para sus familias (65,68).

Adicionalmente, cuatro estudios (56,64,65,68) informaron sobre las medidas terapéuticas utilizadas en el manejo de los accesos de disnea. En síntesis, los pacientes usaban al menos una medida farmacológica (opioides y esteroides principalmente) o no farmacológica (68). Las medidas no farmacológicas más descritas fueron la evitación o la reducción de la actividad física y el uso de oxígeno (65). Específicamente respecto al tratamiento farmacológico, se describió que el 53,7% de los pacientes recibieron uno o más fármacos para aliviar los accesos de disnea, siendo la morfina el más comúnmente utilizado (59%) (56).

En conclusión, la revisión sistemática de la literatura sobre los accesos de disnea en pacientes con cáncer nos indica:

1. El grado de evidencia sobre los aspectos analizados respecto a su nomenclatura, conceptualización y aspectos clínicos es muy limitada, ya que se basa en pocos estudios ($n = 12$) y un número restringido de trabajos ($n = 2$) que acumulan la gran mayoría (86%) de pacientes.
2. En el ámbito anglosajón el término más usado para denominar los accesos de disnea en el paciente oncológico es “episodic dyspnea”, aunque no existe dicho consenso en castellano.
3. Los accesos de disnea se conceptualizan (definen) en general y no exclusivamente en cáncer, como un acceso de ahogo intenso, transitorio y en los que puede o no identificarse un factor desencadenante, y habitualmente asociado a un alto impacto emocional. Lo anterior está en consonancia con los estudios epidemiológicos disponibles.
4. La limitada información describe los accesos de disnea en cáncer como un fenómeno relativamente frecuente, afectando aproximadamente un 20% de pacientes con cualquier tipo de neoplasia, y unas tres veces y media más frecuente en aquellos que presentan disnea basal.
5. Los pacientes con cáncer de pulmón tienen un riesgo dos veces y media mayor de presentar accesos de disnea que otros pacientes oncológicos.

A tenor de la evidencia disponible proponemos contribuir a ampliar el conocimiento sobre los accesos de disnea en el paciente oncológico y específicamente en el paciente con cáncer de pulmón avanzado, para lo cual se propone la hipótesis de trabajo y objetivos que se mencionan a continuación.

Dados los resultados de la revisión sistemática de la literatura expuestos previamente, se propone en esta tesis doctoral establecer una definición específica de los accesos de disnea en el paciente con cáncer en lengua castellana y realizar un estudio epidemiológico para conocer su prevalencia, características clínicas y manejo terapéutico en pacientes con cáncer de pulmón avanzado.

2.OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.1. Objetivo principal

Determinar la prevalencia de los accesos de disnea en pacientes con cáncer de pulmón en situación de enfermedad avanzada en España.

2.2. Objetivos secundarios

1. Consensuar una nomenclatura y definición operativa en castellano para los accesos de disnea en pacientes oncológicos.
2. Describir las características clínicas y el manejo terapéutico actual en España de los accesos de disnea en pacientes ambulatorios con cáncer de pulmón en situación de enfermedad avanzada.
3. Identificar los posibles factores de riesgo asociados a una mayor frecuencia de padecer accesos de disnea en pacientes ambulatorios con cáncer de pulmón en situación de enfermedad avanzada en España.

2.3. Hipótesis de trabajo

- Para establecer la prevalencia de los accesos de disnea en pacientes con cáncer de pulmón en situación avanzada es necesario acordar el término para denominarla y consensuar una definición específica en lengua castellana para los pacientes oncológicos.
- La prevalencia de los accesos de disnea en pacientes ambulatorios diagnosticados de cáncer de pulmón en situación avanzada en España es mayor o igual al 30% y mayor o igual al 70% en aquellos con disnea basal.

3. METODOLOGÍA

3. METODOLOGÍA

3.1. Definición de la disnea intermitente en pacientes oncológicos: estudio Delphi de consenso entre expertos españoles. ([Artículo en Anexo 1](#))

3.1.1. Diseño del estudio

Se utilizó el método Delphi modificado a dos rondas. El método Delphi (71) consiste en una técnica de comunicación estructurada que permite a un grupo de expertos comparar opiniones sobre temas controvertidos o complejos para los que la actual evidencia científica se considera inadecuada. El proceso está estructurado en rondas en que los participantes indican su nivel de acuerdo con unas aseveraciones relacionadas con el tema de interés a estudio. Los participantes manifiestan su opinión y pueden justificar también sus opiniones si así lo desean. Cuando se completa una ronda, cualquier aseveración que no haya recibido suficiente consenso se somete a otra ronda para intentar conseguir un consenso más amplio después de su revisión.

El presente estudio se realizó en cinco etapas: constitución de un grupo nominal, desarrollo del cuestionario, selección de los participantes, realización de las rondas Delphi y recolección y análisis de datos. Tuvo lugar entre marzo y junio de 2017.

3.1.2. Grupo nominal

El grupo nominal acordó centrar el tema del estudio a través del método Delphi en una enfermedad específica como es el cáncer, particularmente en el cáncer de pulmón. La razón para esta decisión fue evitar introducir factores de confusión en los participantes que pudiesen desviar su atención en las respuestas. Se asumió que la definición de consenso debería ser validada en caso de su aplicación a otras enfermedades (por ejemplo, la EPOC).

Para asegurar que se recogía información de un amplio número de especialidades que habitualmente tratan el cáncer de pulmón, se incluyeron en el grupo nominal expertos de las siguientes especialidades y áreas de conocimiento: oncología médica, oncología radioterápica, neumología, medicina paliativa y unidades del dolor. Todos los miembros del grupo nominal tenían una amplia experiencia clínica (mayor a cinco años) en el tratamiento de la disnea en pacientes con cáncer de pulmón. El grupo nominal fue el responsable de desarrollar la metodología del estudio, la preparación del cuestionario y del protocolo del estudio, la verificación del análisis estadístico y la interpretación de los resultados.

3.1.3. Cuestionario

Se elaboró un cuestionario que fue administrado electrónicamente. Incluyó un total de 16 ítems: 15 aseveraciones (Tabla 1) más una propuesta de definición de los accesos de disnea (Tabla 2). Los ítems se dividieron en tres categorías: a) terminología para denominar los accesos de disnea, b) características de los mismos y c) definición de los accesos de disnea. Las aseveraciones reflejaron temas controvertidos en relación con los accesos de disnea y fueron desarrolladas a través de una profunda revisión de la literatura, especialmente de otro estudio Delphi sobre el tema (54).

El grado de acuerdo se evaluó en una escala tipo Likert de 9 puntos siendo 1 el mayor grado de desacuerdo y el 9 el mayor grado de acuerdo con la aseveración presentada. Las puntuaciones entre 1 y 3 se consideraron como indicativas de desacuerdo con la aseveración, puntuaciones entre 4 y 6 no indicaron ni acuerdo ni desacuerdo mientras que puntuaciones entre 7 y 9 fueron consideradas como indicadores de acuerdo. Se permitió a los participantes realizar aportaciones libres en forma de comentarios para cualquiera de las aseveraciones analizadas por el grupo nominal.

3.1.4. Participantes

Se invitó a participar a especialistas de los campos de la oncología médica, oncología radioterápica, neumología, medicina paliativa y terapia del dolor con al menos una experiencia de 5 años en el tratamiento de pacientes con cáncer. Dado que el método Delphi es un método predictivo sistemático que se lleva a cabo mediante un panel de expertos no se requiere una proporcionalidad de colectivos o filiaciones (en este caso especialidades) entre los participantes. Los especialistas candidatos a participar en el panel se reclutaron de las 17 comunidades autónomas de España y fueron identificados de la siguiente manera: a) a través de una búsqueda bibliográfica para identificar autores españoles de estudios sobre disnea en paciente oncológico, b) a propuesta de las juntas directivas de las sociedades científicas españolas de las especialidades participantes y c) a propuesta de los miembros del grupo nominal en base a su reconocido conocimiento de la materia. Los especialistas en terapia del dolor se incluyeron ya que, más allá del tratamiento del dolor, están muy estrechamente relacionados en la asistencia a estos pacientes en muchos territorios de España.

Se invitó a participar a 20 expertos de cada disciplina. En el caso que la tasa de respuesta fuera inferior al 20% para una disciplina determinada, se invitó a participar a 10 expertos adicionales en dicha disciplina. Se contactó a los participantes a través de un correo electrónico que explicaba los objetivos del estudio y el diseño. En una primera fase se pidió a 10 participantes de cada disciplina que completaran el cuestionario como prueba piloto. Las respuestas de estos primeros 10 participantes se incluyeron en el análisis final.

3.1.5. Consideraciones éticas

La participación en el estudio fue voluntaria y no remunerada. Las instrucciones del cuestionario explicitaban que el acto de retornar el cuestionario completado se consideraba un consentimiento a participar. Aunque no se recogieron datos de pacientes en ningún momento, el estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación clínica del Hospital Universitari de Bellvitge (referencia PR032/17).

3.1.6. Análisis estadístico

De acuerdo con el RAND/University of California - Los Angeles (RAND/UCLA) Appropriateness Method User's Manual (72) se hipotetizó que el 80% de las valoraciones repetidas estarían dentro de la misma región (valores de 1 a 3, de 4 a 6 y de 7 a 9) de la mediana observada. Si no se pudiese rechazar la hipótesis con un test binomial en el nivel 0,33, la indicación sería calificada como acuerdo. Según esta definición, el punto de corte utilizado para el consenso fue del 66%.

Por tanto, se consideró que una aseveración había alcanzado el acuerdo cuando más del 66% de los especialistas hubiesen indicado un nivel de acuerdo igual o superior a 7 en una escala Likert de 9 puntos. De manera similar, el desacuerdo con la aseveración se consideró cuando más del 66% de los participantes indicaron un nivel de acuerdo igual o inferior a 3 en la escala. Se consideró un grado de acuerdo indeterminado (ni acuerdo ni desacuerdo) para los valores entre 4 y 6. Las aseveraciones con una alta dispersión de opiniones (rango intercuartílico [RIC] superior a 4) fueron consideradas como indeterminadas. Las aseveraciones en que no se consiguió un consenso (en el acuerdo o en el desacuerdo) en la primera ronda fueron evaluadas de nuevo en una segunda ronda del Delphi.

La invitación al estudio, el diseño de la encuesta electrónica y el análisis estadístico fueron realizados por una Contract Research Organization (CRO).

3.2. Prevalencia, características clínicas y manejo de las crisis de disnea en pacientes ambulatorios con cáncer de pulmón: un estudio multicéntrico nacional (estudio INSPIRA-DOS). [\(Artículo en Anexo 2\)](#)

3.2.1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio transversal multicéntrico en pacientes adultos afectados de cáncer de pulmón avanzado. Se incluyeron de forma consecutiva pacientes ambulatorios con un diagnóstico anatómo-patológico de cáncer en estadio III-IV (73) en el momento de la inclusión y visitados en consultas externas de oncología médica o cuidados paliativos de los diez hospitales participantes en España.

Todos los participantes recibieron información sobre el protocolo del estudio y sus objetivos. Aquellos que estuvieron de acuerdo en participar fueron invitados a firmar el consentimiento informado previamente a la inclusión. Se excluyeron del estudio aquellos que cumplieren al menos uno de los siguientes criterios: a) fallo cognitivo (definido como tres o más errores en la versión española Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ), b) cualquier exacerbación aguda de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o IC (74,75) o c) una hemoglobina inferior o igual a 8 gramos por decilitro en el análisis de sangre más reciente (76). El estudio fue aprobado por el comité de ética de cada uno de los centros participantes.

3.2.2. Variables del estudio

Las variables del estudio se muestran en la Tabla 3. La presencia o ausencia de disnea fue evaluada para la semana previa de la visita. Se consideró que el paciente tenía crisis de disnea cuando las características de la misma coincidían con la definición acordada en el primer estudio de la presente tesis doctoral (9): “la aparición o incremento, en un paciente, oncológico de una dificultad respiratoria transitoria y desproporcionada, causada por un desencadenante conocido o desconocido, con o sin la presencia de disnea en reposo”.

Se registraron datos referidos al tratamiento farmacológico y no farmacológico para la semana previa a la visita. Los datos provenientes de la historia clínica del paciente fueron registrados por personal clínico entrenado para el estudio (médicos y enfermeras). Los datos no provenientes de la historia clínica (ver Tabla 3) se recogieron a través de entrevistas llevadas a cabo en las consultas externas por el personal entrenado para el estudio, independientemente que fuese la primera visita o una visita sucesiva.

3.2.3. Tamaño de la muestra

Se asumió una prevalencia de la disnea del 56% (77) para los pacientes con cáncer de pulmón en estadio III-IV. Se calculó que se necesitarían 351 pacientes para estimar la prevalencia de la disnea episódica con un 95% de intervalo de confianza, una precisión del 6% y una tasa de reposición del 25%.

3.2.4. Análisis estadístico

Las variables categóricas se muestran como frecuencias absolutas y porcentajes con un intervalo de confianza del 95%. Las variables continuas se presentan como medias con desviaciones estándar (DE) o como medianas con RIC. Los datos de variables categóricas se compararon usando bien el test de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. Las variables continuas se compararon usando el test de la t de student o el test de Mann-Whitney según si su distribución fue normal o no normal. La normalidad fue comprobada con los test de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk. Para identificar

las posibles variables asociadas con el riesgo de sufrir crisis de disnea, se ajustaron los modelos de regresión logística multivariada para probar las posibles asociaciones entre los pacientes que informaron crisis de disnea y los principales factores de confusión: sexo, edad, comorbilidades y variables relacionadas con el cáncer, incluyendo tratamientos actuales. Los resultados del modelo de regresión logística se muestran como odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%. Para las variables con datos ausentes, se utilizó la imputación multivariada a través de ecuaciones encadenadas (MICE de las siglas en inglés, Multivariate Imputation by Chained Equations) para incluirlas en el modelo. Se usó la técnica del “Predictive Mean Matching” para las variables continuas, la regresión logística para las variables binarias y la regresión multinominal logística para las variables categóricas. Se consideraron valores de p inferiores a 0,05 como estadísticamente significativos. Se realizaron los análisis con el paquete informático R versión 3.

4 . RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Publicaciones del compendio

Publicación 1

Joaquim Julià-Torras, Miguel Ángel Cuervo-Pinna, Luis Cabezón-Gutiérrez, Pedro C. Lara, Marisol Prats, César Margarit, Josep Porta-Sales. Definition of Episodic Dyspnea in Cancer Patients: A Delphi-Based Consensus among Spanish Experts: The INSPIRA Study. *Journal of Palliative Medicine*. 2019 Apr; 22 (4): 413-419. DOI: 10.1089/jpm.2018.0273. PMID: 30452307.

- Impact Factor: 2.238 (2019-2020). Cuartil: Q1.
- Área temática: Anesthesiology and Pain Medicine.

Publicación 2

Joaquim Julià-Torras, Juan Manuel Almeida, Álvaro Gándara del Castillo, Jesús González-Barboteo, Diana Carolina Forero, Salvador Alegre, Miguel Ángel Cuervo-Pinna, Judit Serna, Nerea Muñoz-Unceta, Alberto Alonso-Babarro, Queralt Miró Catalina, Deborah Moreno-Alonso, Josep Porta-Sales. Prevalence, Clinical Characteristics, and Management of Episodic Dyspnea in Advanced Lung Cancer Outpatients: a Multicenter Nationwide Study. *The INSPIRA-DOS Study. J Palliat Med*. 2022; 25 (8): 1197-1207.

- Impact Factor: 2.947 (2020-2021). Cuartil: Q1.
- Área temática: Anesthesiology and Pain Medicine.

4.2. Resultados de los estudios

4.2.1. Terminología y definición en castellano para los accesos de disnea en pacientes oncológicos.

Se invitó a participar en el estudio Delphi a 151 expertos en el tratamiento de la disnea en pacientes oncológicos. Completaron el cuestionario 68 participantes en la primera ronda y 61 participantes en la segunda ronda (ver Tabla 4). La tasa de respuesta fue del 40,4%. En la primera ronda, se consiguió el consenso en nueve de las aseveraciones (ocho en el acuerdo y una en el desacuerdo). Las

siete aseveraciones restantes pasaron a la segunda ronda donde se llegó a consenso en tres aseveraciones más (una en el acuerdo y dos en el desacuerdo). Los expertos no llegaron al consenso en las cuatro aseveraciones restantes. Así, después de dos rondas, se llegó al consenso en 12 de las 16 aseveraciones (75,9%): nueve en el acuerdo (9/16: 56.3%) y 3 en el desacuerdo (3/16: 18.8%).

4.2.1.1. Terminología para denominar los accesos de disnea y su definición.

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Los expertos consensuaron que el término más adecuado para denominar los accesos de disnea era “crisis de disnea” (media: 7; RIC: 2). Se consensuó en el desacuerdo en el uso del término “disnea intermitente” (2,51; 1). No se llegó a consenso sobre los términos “disnea irruptiva” (5,08; 4) o “disnea episódica” (4,93; 3). Tampoco se consiguió un consenso con relación a si el término “disnea episódica” es apropiado para todas las exacerbaciones de disnea (4,18; 3) ni a que el término “disnea basal” sea equivalente a “disnea de reposo” (5,59; 5). Los panelistas consensuaron en el desacuerdo que “exacerbación de disnea” fuera equivalente a “disnea de esfuerzo” (2,93; 3).

Los expertos consensuaron definición de crisis de disnea propuesta por el grupo nominal: “aparición o incremento, en un paciente oncológico, de una dificultad respiratoria transitoria y desproporcionada, ocasionada por un desencadenante conocido (esfuerzo, factores emocionales, ambientales o comorbilidades) o desconocido, con la presencia o no de disnea de reposo” (media: 7.49; RIC: 1) (Tabla 2).

4.2.1.2. Características de las crisis de disnea.

Los resultados de este apartado se recogen en la Tabla 1. Los expertos consensuaron en no estar de acuerdo en que la presencia de disnea en reposo sea necesaria para que tenga lugar la disnea al esfuerzo (media: 3,07; RIC: 2). Sin embargo, llegaron a consenso que la exacerbación de la disnea puede ser impredecible (8.12; 1) o predecible (7.45; 2). Así mismo, los expertos también consensuaron que la crisis de disnea puede estar desencadenada por factores emocionales (7,84; 2), esfuerzo (8,26; 1), factores ambientales (7,84; 2) o comorbilidades (8,13; 1). También acordaron que la diferencia entre la crisis de disnea y la disnea secundaria al esfuerzo fisiológico reside en la diferencia entre la intensidad de disnea percibida y la intensidad de disnea esperada para un esfuerzo determinado.

4.2.2. Prevalencia, características clínicas y manejo de las crisis de disnea en pacientes ambulatorios con cáncer de pulmón avanzado: un estudio multicéntrico nacional. Estudio INSPIRA-DOS.

Se invitó a participar en el estudio a 426 pacientes de los que fueron incluidos 366 (85.9%). Los motivos de exclusión fueron: la presencia de fallo cognitivo (n = 28), la presencia de disnea aguda (n = 11) y el rechazo a la participación (n = 21). Se incluyeron pacientes desde el 20 de abril de 2018 hasta el 12 de diciembre de 2019. Las características de los pacientes incluidos se resumen en la Tabla 5.

4.2.2.1. Disnea basal y crisis de disnea.

De los 366 pacientes incluidos, un total de 135 (35.5%) refirieron disnea basal con una intensidad mediana de 4 en una escala numérica verbal (ENV) del 0 al 10 (RIC: 3-5) mientras que 117 refirieron crisis de disnea (90% de los pacientes con disnea basal y 31,9% del total). Como se muestra en la Tabla 5, el estado funcional fue significativamente peor entre los pacientes que refirieron crisis de disnea. Los pacientes con crisis de disnea presentaban caquexia con mayor frecuencia y recibían menos tratamiento antitumoral. La presencia de comorbilidades intratorácicas (EPOC, enfermedad vascular pulmonar o IC) fueron de manera estadísticamente significativa más frecuentes en los pacientes con crisis de disnea. Los pacientes en tratamiento de soporte (sin tratamiento antitumoral) presentaron significativamente una mayor frecuencia de crisis de disnea con respecto a aquellos que recibían tratamiento antitumoral ($p < 0,001$).

Globalmente, los pacientes refirieron una mediana de un episodio de crisis de disnea al día con una intensidad mediana de 7 (en una ENV del 0 al 10). El 75% de los pacientes con crisis de disnea tenían una intensidad media superior a 5/10. Un 89,9% de los pacientes con crisis de disnea (105 de 117) identificaron al menos un desencadenante de las crisis de disnea. La actividad física fue el desencadenante más frecuentemente referido (n = 101; 96,2%) seguido de factores emocionales en 42 casos (40,8%). Las características clínicas y el tratamiento de las crisis de disnea se reflejan en la Tabla 6.

4.2.2.2. Tratamiento de las crisis de disnea.

En la Tabla 7 se muestran los tratamientos usualmente utilizados por los participantes. Un total de 154 pacientes (42,1%) estaban en tratamiento con opioides basales, principalmente morfina (n = 84; 22,9%) y fentanilo transdérmico (n = 52; 14,2%). Los pacientes con crisis de disnea utilizaron más frecuentemente opioides ($p = 0,035$), broncodilatadores inhalados ($p = 0,007$), esteroides orales ($p = 0,001$) y oxígeno ($p < 0,001$) que el resto de los pacientes (ver Tabla 6). Las crisis de disnea fueron tratadas farmacológicamente en 79 pacientes (67% de los pacientes con crisis de disnea), con medidas no farmacológicas en 86 (84,6% de los pacientes con crisis de disnea) y con ambas estrategias en 77 (65,8% de los pacientes con crisis de disnea). Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Los pacientes utilizaron los fármacos que tenían prescritos para las crisis de disnea 5 minutos de mediana después del inicio de la crisis de disnea mientras que activaron medidas no farmacológicas 2 minutos de mediana después del inicio de la crisis de disnea ($p = 0,013$). Los efectos beneficiosos en el control de las crisis de disnea fueron más rápidos cuando se utilizaron medidas no farmacológicas para su control (mediana = 5 minutos) respecto al uso de fármacos (mediana = 10 minutos); estas diferencias fueron relevantes aunque no estadísticamente significativas ($p = 0,075$). La mediana de tiempo hasta la resolución de la crisis de disnea fue de 15 minutos cuando se trató con fármacos mientras que fue de 6,5 minutos cuando se trató con estrategias no farmacológicas ($p = 0,107$).

4.2.2.3. Factores de riesgo asociados a la crisis de disnea.

Según el modelo de regresión logística (Tabla 8), la presencia de enfermedad vascular pulmonar se asoció a un aumento del riesgo de crisis de disnea (OR = 3,50) aunque sin alcanzar significación estadística. Los pacientes con crisis de disnea tenían un riesgo mayor de requerir tratamiento continuo (OR = 9,89; $p < 0,001$) o intermitente con oxígeno (OR = 3,61; $p < 0,007$).

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral aporta nueva y valiosa información sobre el fenómeno clínico de las crisis de disnea en los pacientes con cáncer.

- La primera aportación hace referencia a una denominación genuina en lengua castellana de crisis de disnea conocida como “episodic dyspnea” en la literatura anglosajona. Más allá de la nomenclatura, se aporta una definición específica, para pacientes oncológicos, que puede facilitar la identificación clínica de aquellos que experimentan crisis de disnea, al disponer de criterios más claros y concretos a la hora de su incesión en estudios, tanto epidemiológicos como clínicos.
- La segunda aportación hace referencia a la epidemiología de las crisis de disnea en los pacientes con cáncer de pulmón avanzado. Se corrobora su alta prevalencia, especialmente en aquellos pacientes que presentan disnea basal, precisan oxigenoterapia y tienen antecedentes de afectación ventilatoria y/o circulación pulmonar previas. Lo anterior aporta datos relevantes a la hora de considerar los factores implicados en la génesis y terapéutica de las crisis de disnea en la población estudiada.

En esta sección se discuten los aspectos relevantes de ambas aportaciones, la definición y los hallazgos epidemiológicos.

5.1. Terminología y definición de crisis de disnea

Respecto a la nomenclatura, el aspecto más relevante recae en el acuerdo y consenso prontamente alcanzado en nuestro estudio con metodología Delphi (9) incluido en el presente compendio, en que la denominación por parte de los clínicos e investigadores de habla hispana debe ser “crisis de disnea”. El término “disnea episódica” (que sería el equivalente al inglés “episodic dyspnea”) fue específicamente sometido a consideración sin llegar a consensuarse como el término designado por parte de los expertos. Es de interés señalar que en dos estudios cualitativos (39,65) se destaca que muchos pacientes tienen dificultades para denominar el fenómeno, lo que podría explicar en parte la diversidad de terminología utilizada previamente en la literatura, así como la dificultad para obtener datos fácilmente comparables entre los estudios. Los estudios de Simon et al. (48,54,68) y Weingärtner et al. (69) que incluyeron pacientes en situaciones con distintas enfermedades en situación avanzada, probablemente fueron determinantes para la adopción del término “episodic dyspnea” en inglés. En cualquier caso y como conclusión, sería apropiado considerar que para el futuro y mejor entendimiento entre clínicos e investigadores de habla hispana se use el término crisis de disnea, aun siendo conscientes de la notable influencia que la literatura anglosajona tiene en las ciencias de la salud.

La definición de crisis de disnea aportada en el presente compendio (primera tanto en lengua castellana como en especificidad para el paciente oncológico) comparte ciertas similitudes con las otras utilizadas en la literatura (Tabla 9) en cuanto a una percepción de falta de aire de inicio brusco, frecuentemente intenso y transitorio, con un mayor o menor impacto emocional y su relación con desencadenantes. Nuestra definición subraya la diferencia entre la intensidad de disnea esperable en una determinada situación y la intensidad real experimentada por el paciente. Esta diferencia de intensidades se correlaciona con el modelo fisiopatológico de la disnea conocido como “mismatch theory” (78) donde se postula que la sensación de disnea percibida por el córtex cerebral se relaciona con la diferencia entre la intensidad esperada y la real teniendo en cuenta la información recibida de los receptores periféricos. Este diferencial entre la intensidad de la disnea esperada y la real se ha considerado como el punto clave que hace consciente al paciente de la alarma de dicha sensación de falta de aire y la verbalización de la intensidad de la experiencia, su impacto físico, emocional y repercusión funcional. Esta experiencia subjetiva, anteriormente mencionada, es esencial para que el paciente pueda relatar, verbalizar la crisis de disnea y posteriormente el clínico evaluarla (79,80). Aspectos objetivos como la alteración en las concentraciones de los gases sanguíneos o la frecuencia respiratoria no se correlacionan con la percepción de disnea, aunque sí con la insuficiencia respiratoria (81).

Se han utilizado otras definiciones operativas de crisis de disnea en los estudios analizados en la revisión sistemática de la literatura realizada en el presente compendio que se resumen en la Tabla 9. Todas ellas ponen de manifiesto algunas de las características clínicas ya comentadas (alta intensidad y corta duración, especialmente) sin aportar información adicional a la incluida en las definiciones de consenso (9,54).

La determinación del punto de corte, como expresión unidimensional del impacto de cualquier fenómeno subjetivo, en este caso la disnea, se ha considerado ampliamente apropiado (82). En este sentido, Selby et al. (83) determinaron que una puntuación de 4 o 5 en una EVA de 11 puntos (siendo 0 = ausencia del síntoma y 10 = la máxima intensidad percibida) era el punto de corte para designar que el síntoma era moderado, mientras que puntuaciones superiores a 7 indicaban que el síntoma era intenso. En nuestro estudio epidemiológico (84) la mediana de la intensidad de las crisis de disnea fue de 7/10 y el 75% de los pacientes comunicaban una intensidad \geq a 5/10. Lo anterior apoyaría que en los ensayos clínicos un criterio de inclusión fuese que el paciente comunicase una crisis de disnea de intensidad \geq a 5/10. Ello contrasta con los puntos de corte usados en algunos ensayos clínicos sobre el beneficio del fentanilo en el tratamiento de las crisis de disnea en pacientes con cáncer. En la mayoría de ellos (50,53,58,85) se incluyeron pacientes con una intensidad de crisis de disnea superior a 3/10 mientras que en otros dos estudios se incluyeron pacientes sin considerar un punto de corte en la intensidad de la crisis de disnea (58,86). En cualquier caso, estudios específicos en este sentido ayudarían a dilucidar cuál podría ser el punto de corte más apropiado en una EVA, en términos de sensibilidad y especificidad para la inclusión de pacientes con cáncer en los futuros ensayos clínicos.

Es interesante anotar que Mularski et al. (52) hacen referencia a “dyspnea crisis” como “un malestar respiratorio en reposo, persistente e intenso que tiene lugar en pacientes con enfermedades avan-

zadas, frecuentemente con expectativa de vida limitada y que sobrepasa la capacidad del paciente y sus cuidadores de conseguir el alivio del síntoma”. Esta “dyspnea crisis” según la definición ofrecida hace referencia a la crisis (como percepción de peligro o riesgo) global en paciente y familia suscitada ante la presencia de una crisis de disnea en un paciente con enfermedad avanzada (tal como se ha consensado en nuestro estudio). Lo anterior alerta de no confundir lo que en español es crisis de disnea con la acepción en inglés de “dyspnea crisis”. Otra cuestión es que esta perspectiva pueda complementar las definiciones presentadas (9,54) y pudiese abrir oportunidades para desarrollar una definición más holística de las crisis de disnea, pero en cualquier caso son conceptos distintos.

En conclusión, la definición que se aporta: “aparición o incremento, en un paciente oncológico, de una dificultad respiratoria transitoria y desproporcionada, ocasionada por un desencadenante conocido (esfuerzo, factores emocionales, ambientales o comorbilidades) o desconocido, con la presencia o no de disnea de reposo” (9) podría hacerse operativa con los siguientes criterios de inclusión para crisis de disnea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado: a) episodios de intensidad \geq a 5 en una EVA, b) transitorios, c) con desencadenantes conocidos o no y d) con o sin disnea basal.

5.2. Prevalencia de las crisis de disnea, características clínicas y factores de riesgo

5.2.1. Prevalencia

Los datos aportados en la presente tesis doctoral son los primeros provenientes de un estudio epidemiológico realizado exclusivamente en pacientes con cáncer de pulmón avanzado en el contexto ambulatorio, aportando datos sobre la prevalencia de las crisis de disnea en esta población.

La frecuencia absoluta de las crisis de disnea ha sido descrita en poblaciones de pacientes con distintas enfermedades avanzadas (55,69,77) que incluían pacientes con cáncer y en poblaciones de pacientes oncológicos con diferentes localizaciones tumorales (39,56,64,87). Realmente, el objetivo de los primeros estudios sobre crisis de disnea (39,69,77) fue principalmente caracterizar el fenómeno independientemente de la enfermedad basal y más allá de determinar su epidemiología.

El primer estudio incluyendo solo pacientes con cáncer avanzado fue el de Reddy et al. (39). Dicho estudio, independientemente de los resultados obtenidos, ofrece serias limitaciones, especialmente debido a que, sobre un tamaño muestral estimado de 200 pacientes, al final solo fueron incluidos 70 a lo largo de un periodo de inclusión de 41 meses. Por lo tanto, la información ofrecida debería ser considerada con cautela. Por otra parte, Mercadante et al. (56) aportan información en un interesante estudio descriptivo multicéntrico italiano que incluyó un total de 921 pacientes oncológicos (un 22,6% de ellos con cáncer de pulmón) procedentes de servicios de oncología, servicios de atención domiciliaria, unidades de cuidados paliativos y centros socio-sanitarios. El criterio único de inclusión fue que los pacientes describiesen, en las 24 horas previas, “episodios de falta de aire

o de ahogo". El periodo de inclusión decidido por protocolo fue de 6 meses; la frecuencia absoluta de crisis de disnea fue del 20,4% y del 70,9% en aquellos pacientes con disnea basal. Mercadante et al. (64) publicaron los resultados del subgrupo de pacientes en seguimiento domiciliario (n = 347; 23% con cáncer de pulmón) incluidos en el estudio previamente mencionado (56); la frecuencia absoluta de crisis de disnea fue de 27,9% y 79,5% en aquellos con disnea basal. Estos mismos autores, publicaron una serie (87) de 439 pacientes oncológicos (22,5% de los cuales con cáncer de pulmón) ingresados en una unidad de cuidados paliativos agudos, dónde ingresan pacientes en estadios iniciales de cáncer para tratamiento antitumoral y control del dolor; la frecuencia absoluta de crisis de disnea fue del 6,1% y del 90% en los pacientes con disnea basal. En nuestro estudio (84) la prevalencia observada de crisis de disnea fue del 31,9% y de un 90% de los pacientes con disnea basal. Aunque los porcentajes son diferentes, posiblemente atribuible a las diferencias en las muestras, se observa la coincidencia en las tendencias de un alto incremento de porcentaje de pacientes con crisis de disnea si ya refieren disnea basal previa.

Es razonable pensar que las diferencias entre las frecuencias (absolutas) de las crisis de disnea reportadas en los estudios antes mencionados, pueden atribuirse tanto a la tipología de pacientes incluidos: tipo de neoplasia, proporción de pacientes con cáncer de pulmón y con enfermedad avanzada, así como el lugar de reclutamiento y otros posibles factores. Por otra parte, en ninguno de los estudios previos al nuestro, se realizó un cálculo del tamaño muestral para estimar la prevalencia en una población muy específica y con criterios de inclusión uniformes. En cualquier caso, consideramos los estudios de Mercadante et al. (56,64,87) informativos de la situación de las crisis de disnea en los pacientes oncológicos en general, con resultados seguramente atribuibles a la alta tasa de reclutamiento en breves periodos de tiempo.

5.2.2. Características clínicas

Los datos que aporta esta tesis doctoral muestran que los pacientes experimentan una mediana de un episodio de crisis de disnea por día, aunque un 25% informan de dos o más episodios diarios. Estos datos son similares a los publicados por Weigärtner et al. (77) en el subgrupo de pacientes con cáncer de pulmón. En cuanto a la intensidad, nuestra cohorte muestra que las crisis de disnea son intensas con una mediana de 7 (en una EVA del 0 al 10); así mismo, otros estudios muestran que las crisis de disnea son intensas con medias de entre 7,1 y 7,7 (56,64,87).

En general, la mayoría de los estudios que reportan la duración de las crisis de disnea indican que éstas son breves. En nuestro estudio (84) la duración mediana de las crisis de disnea fue de 15 minutos tras tratamiento farmacológico y 6,5 minutos tras medidas no farmacológicas. Otros autores indican que, en pacientes con diversas patologías, un 84% de las crisis duraron menos de 10 minutos (69) y específicamente en pacientes con cáncer de pulmón, el 79,9% refirieron duraciones inferiores a los 10 minutos (77). Considerando que la población de pacientes en nuestro trabajo es ambulatoria con un relativo buen estado funcional (ECOG entre 0-2: 83,2%), esperábamos observar un número mayor de episodios diarios de crisis de disnea. Este hallazgo quizás pueda ser explicado

por la amplia variabilidad interpersonal en relación con la percepción de la sensación de disnea. Así pues, algunos autores (88) informan como a veces un observador externo puede considerar una crisis de disnea de alta intensidad, mientras que los pacientes la considerarían como una fluctuación normal de su disnea basal y no la informarían como una crisis de disnea. Stowe et al. (66) en una muestra de pacientes con cáncer de pulmón avanzado, informaron como los pacientes tenían dificultades para cuantificar la frecuencia, duración e intensidad relativa de las crisis de disnea. Consecuentemente, varios factores pueden explicar por qué algunos pacientes tienden a minimizar las crisis de disnea: a) su corta duración al controlarse únicamente con la cesación de la actividad física desencadenante, b) la normalización de las crisis de disnea de moderada o baja intensidad al considerarlas fluctuaciones de su disnea basal y c) la mencionada dificultad para cuantificar el fenómeno de las crisis de disnea.

En cuanto a los factores desencadenantes, los más frecuentes en nuestros pacientes fueron la actividad física seguida de los factores emocionales. Esta distribución es acorde con los datos publicados previamente en la literatura (55,56,69). Este hallazgo podría relacionarse con el relativo bajo número de crisis de disnea diarias de los pacientes de nuestro estudio, en el sentido de la auto restricción de su actividad, aspecto que, si bien podemos especular, al tratarse de una cohorte de pacientes ambulatorios, queda pendiente de dilucidar. Posiblemente, un futuro estudio con metodología cualitativa aportaría más y mejor luz sobre dichos aspectos. Las crisis de disnea desencadenadas por factores emocionales resultaron altamente prevalentes (40,8%) en nuestra cohorte. En la literatura, se han descrito numerosas emociones como factores potencialmente desencadenantes de crisis de disnea (55) como el pánico, el enfado o la ansiedad (68) y se han asociado tanto a crisis de disnea predecibles como impredecibles (68), siendo estas últimas las que se han descrito que conllevan mayor ansiedad y pánico (89). Dunger et al. (89) describieron dos tipos diferentes de crisis de disnea: "física" y "psicológica". Esta clasificación es la traducción del modelo de los estudios fisiológicos (90), que compartimentan la experiencia de la disnea en intensidad y malestar en base a un modelo dual con una primera vía que incluye áreas talámicas ventroposteriores y córtex somatosensitivo que procesan los aspectos motores de la disnea y una segunda vía con áreas talámicas mediodorsales, ínsula, amígdala y córtex cingulado para procesar los aspectos afectivos de la disnea. La activación del córtex insular anterior derecho, el córtex cingulado anterior y la amígdala derecha se ha asociado con la dimensión emocional de la disnea que reposa en el procesamiento cerebral de los estímulos periféricos (90). El reconocimiento de los factores emocionales como desencadenantes o amplificadores de las crisis de disnea es esencial para seleccionar el tratamiento farmacológico y manejo no farmacológico óptimos para prevenir una posible crisis de disnea.

Desde un punto de vista clínico, la capacidad de determinar tipos específicos de crisis de disnea y entender su predictibilidad, factores desencadenantes potenciales y duración podrían ayudar a personalizar mejor su manejo clínico e identificar perfiles específicos de pacientes para su inclusión en ensayos clínicos. La clasificación de los pacientes en función del tipo de crisis de disnea y su pronóstico podría ser de interés de manera similar a los sistemas desarrollados para clasificar las crisis de dolor en el paciente con cáncer (91). Basándonos en la información aportada en esta tesis doctoral sugerimos un sistema pronóstico de clasificación de los pacientes oncológicos y las crisis

de disnea (Tabla 10). En esta clasificación, que precisará de ser evaluada y validada, las situaciones indicadas con un número mayor indican una peor experiencia del paciente con crisis de disnea y una mayor dificultad en su control clínico (peor pronóstico). Este sistema está inspirado en el sistema TNM de clasificación del estadiaje del cáncer y es similar al Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP) (91). La clasificación propuesta integra las características clínicas más importantes que influyen en la experiencia del paciente en base a los datos obtenidos en nuestros trabajos (presencia de disnea basal, predictibilidad, desencadenantes y duración de la crisis de disnea) junto con la presencia de deterioro cognitivo.

5.2.3. Factores de riesgo

Las comorbilidades en el paciente con cáncer de pulmón juegan un papel destacado, no solo por la limitación a la actividad física, sino porque las exacerbaciones de algunas comorbilidades torácicas como la EPOC o la IC pueden contribuir a la predisposición y precipitación a las crisis de disnea (48). Este aspecto debe ser considerado en la valoración, incluidos los factores de riesgo de presentar crisis de disnea y tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón y crisis de disnea.

Los resultados aportados en esta tesis doctoral muestran esta realidad, ya que la presencia de EPOC, enfermedad vascular pulmonar o IC fueron más comunes entre los pacientes con crisis de disnea. La actividad física juega un papel preeminente como desencadenante de las crisis de disnea (96,6% de los pacientes) y el uso de oxígeno es prácticamente 10 veces más elevado en pacientes con crisis de disnea respecto a aquellos sin crisis de disnea. Las características diferenciales de los pacientes con crisis de disnea en cuanto a comorbilidades (mayor presencia de EPOC, enfermedad vascular pulmonar o IC) y su mayor uso de oxígeno respecto a los pacientes sin crisis de disnea induce a considerar el fallo en el intercambio gaseoso alveolar como un mecanismo fisiopatológico principal en este grupo de pacientes. Determinados factores desencadenantes de la crisis de disnea (como por ejemplo la actividad física o la taquicardia asociada a la ansiedad) contribuirían a una mayor demanda de oxígeno que no puede ser satisfecha, precipitando la crisis de disnea. Este mecanismo fisiopatológico es propio y diferente al que se invoca en otros grupos de pacientes con cáncer y crisis de disnea en que una mayor afectación sistémica con pérdida de masa muscular puede jugar un papel adicional importante en la fisiopatología de la crisis de disnea. De hecho, un estudio reciente (34) en una muestra de 1.027 pacientes (un 26% de los cuales con cáncer de pulmón) confirmó la asociación entre el peso y la pérdida de masa muscular con el empeoramiento de la disnea.

Es bien conocido que tanto la EPOC como el tromboembolismo pulmonar son factores contribuyentes a la hipertensión pulmonar inducida por el ejercicio e hipoxemia (92). La hipertensión pulmonar asociada a EPOC juega un papel clave en esta población en las crisis de disnea inducidas por la actividad física (93) así como en la IC (94) y el cáncer (95). Algunos estudios han mostrado que las comorbilidades como la EPOC (96) o el tromboembolismo pulmonar (47) están frecuentemente infra-diagnosticados en los pacientes con cáncer de pulmón. Mercadante et al. (56) describieron como la presencia de EPOC incrementaba el riesgo de disnea basal (OR: 3,2; $p < 0,0001$) pero no

de crisis de disnea. Los mismos autores (87) describieron que el cáncer de pulmón se asoció con la presencia de disnea basal. Ambos hallazgos sugieren que la crisis de disnea puede ser superpuesta a la disnea basal (principalmente en pacientes con cáncer de pulmón), una hipótesis sustentada por la alta prevalencia de crisis de disnea en pacientes que informan de disnea basal, pero no en todos los pacientes con cáncer de pulmón, como se observó en nuestro estudio y en estudios previos. La etiopatogenia multicausal de la crisis de disnea, incluyendo los factores emocionales, sugieren que los pacientes con cáncer de pulmón y disnea basal podrían beneficiarse de una evaluación integral de la crisis de disnea (que incluya valoración de la hipertensión pulmonar a través de ecografía y despistaje del tromboembolismo pulmonar) para identificar factores contribuyentes y ofrecer las intervenciones más apropiadas según la fisiopatología identificada.

En resumen, podemos decir que en pacientes oncológicos y en particular con cáncer de pulmón, la prevalencia de la crisis de disnea es alta y especialmente en aquellos pacientes con disnea basal. Que clínicamente, las crisis de disnea, también en pacientes con cáncer de pulmón son un fenómeno intenso y breve en duración, tanto si el tratamiento es farmacológico como no farmacológico. Las crisis de disnea son desencadenadas habitualmente por la actividad física y estrés emocional, que puede inducir reacciones desde episodios de ansiedad a crisis de pánico. Por otra parte, aspectos como la necesidad de oxigenoterapia y antecedentes de afectación vascular pulmonar, cardíaca o presencia de sarcopenia, pueden evocarse como el sustrato fisiopatológico que explique la aparición de crisis de disnea en algunos pacientes con cáncer de pulmón, mientras que, en otros de mismos estadios, ello no ocurre. Lo anterior, ofrece una buena base, no solo para la comprensión etiopatogénica de las crisis de disnea; sino para un estudio, clasificación pronóstica y terapéutica más específica.

5.3. El tratamiento farmacológico y no farmacológico

Según los datos aportados en esta tesis doctoral, los pacientes utilizaron una combinación de medidas no farmacológicas y tratamiento farmacológico para tratar las crisis de disnea en la mayoría de las ocasiones. Estos hallazgos se corresponden a lo descrito por Simon et al. (48) en un estudio cualitativo en pacientes con diversas enfermedades avanzadas. Así mismo, llama la atención que los pacientes utilizan las medidas no farmacológicas de manera más precoz para el tratamiento de la crisis de disnea que los tratamientos farmacológicos, lo que es congruente con el predominio de crisis de disnea desencadenadas por la actividad física y que, por tanto, el cese de dicha actividad sería la principal y más rápida medida adoptada, siendo este dato informado también en la literatura (65).

El fármaco más utilizado para el tratamiento de la crisis de disnea en nuestro estudio fue el fentanilo de liberación rápida, principalmente en su forma sublingual, a diferencia de lo informado en estudios previos (56,64) en que la morfina oral fue el opioide más utilizado. Desde un punto de vista farmacocinético, el fentanilo de inicio de acción rápida parece mimetizar mejor que la morfina oral el comportamiento de la mayoría de crisis de disnea, con un inicio de acción rápido y una duración corta (97) lo que puede reflejar la preferencia de los clínicos (al menos en España) por la prescrip-

ción de un opioide altamente lipofílico y rápida absorción para el manejo de las crisis de disnea, tal como muestran los datos aportados en nuestro estudio. El papel de las formulaciones de fentanilo de inicio de acción rápida para el tratamiento de las crisis de disnea ha sido evaluado en 5 ensayos clínicos (50,53,58,85,98), todos ellos diseñados para el tratamiento profiláctico de la crisis de disnea inducida por el ejercicio. Las conclusiones de estos trabajos indican que el fentanilo es un fármaco potencialmente eficaz para el tratamiento de las crisis de disnea inducidas por la actividad física destacando también un importante efecto placebo (58) en el alivio de las mismas.

Dada la información aportada en la presente tesis doctoral respecto a la multicausalidad de las crisis de disnea, cabría considerar la realización de estudios en subgrupos homogéneos de pacientes agrupados según la fisiopatología de la crisis de disnea. Así mismo, dado que los pacientes informan del uso de medidas farmacológicas y no farmacológicas de manera simultánea, sería interesante disponer de información sobre la efectividad de la integración de diversas estrategias de tratamiento (incluyendo los fármacos, el cese de la actividad física y el oxígeno) de las crisis de disnea para determinar su rol en el arsenal terapéutico del clínico y evitar un posible sobretratamiento con opioides como estrategia única de abordaje terapéutico de las crisis de disnea. De la misma manera, sería interesante conocer la eficacia de las citadas terapias en el tratamiento específico de las crisis de disnea precipitadas por factores emocionales y probablemente considerar el uso de benzodiacepinas en su tratamiento dada la elevada frecuencia de crisis de disnea desencadenadas en relación con dichos factores.

5.4. Limitaciones y fortalezas

Las posibles limitaciones de la presente tesis doctoral podrían ser varias:

- En lo referente a la terminología y definición de las crisis de disnea en el paciente oncológico:
 - A similitud de lo observado en otros estudios con terminología Delphi, la moderada tasa de respuesta es una limitación de nuestro estudio. Esta potencial limitación creemos que puede haber sido superada con la inclusión de 10 especialistas adicionales para aquellas disciplinas que no superasen el 20% de tasa de repuesta, lo que solamente ocurrió para el grupo de neumólogos.
 - La tasa de respuesta por especialidades varió de forma sustancial y fue mayor en entre los especialistas dedicados a la medicina paliativa y oncología médica, lo que significa que sus opiniones podrían haber tenido una mayor influencia en los resultados finales. Sin embargo, creemos que este hecho traduce la implicación clínica real, al menos en España, en el manejo de pacientes con cáncer de pulmón en estadios avanzados y posiblemente tiene limitado impacto en el estudio del fenómeno.
 - El estudio Delphi se concluyó después de solo dos rondas sin haber llegado al consenso en cuatro aseveraciones. El grupo nominal decidió que una tercera ronda probable-

mente no conseguiría un consenso más extenso, lo que es un procedimiento habitual en este tipo de estudios, denominándose Delphi modificado de dos rondas, con el que se intenta evitar un trabajo reiterativo infructuoso y la pérdida de panelistas (99).

- En lo referente al estudio epidemiológico para determinar la prevalencia y características clínicas de las crisis de disnea en el paciente oncológico:
 - Los pacientes informaron sobre las crisis de disnea referidas a los 7 días previos a la visita lo que podría haber influido en un sesgo de recuerdo que podría resultar en una alteración de la información suministrada. Si bien lo anterior podría ser factible, la evidencia no va en ese sentido (100) y adicionalmente, en nuestro estudio realizado en un ámbito de consultas externas hospitalaria, se consideró que evaluar las crisis de disnea en las 24 horas previas o el día de la visita podría haber sobreestimado la frecuencia (debido a la posible ansiedad relativa a la visita y a la actividad física relacionada con el desplazamiento al hospital).
 - La posible exclusión de algunos pacientes que sí experimentaran crisis de disnea podría afectar la prevalencia informada de crisis de disnea. A pesar de ello, creemos que este efecto habría sido mínimo dados los similares datos reportados en otros estudios.
 - El diseño transversal limita la direccionalidad de las asociaciones entre las variables del estudio, pero entendemos que la situación actual sobre el conocimiento de las crisis de disnea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado hacía que el citado diseño fuese el más factible y apropiado como aproximación a su estudio.
 - Este es un estudio con bastantes variables dado el número de pacientes incluidos. Sin embargo, todas las variables por las que hemos ajustado son clínicamente relevantes y dado que el objetivo del modelo es estimar el efecto individual de cada variable sobre la respuesta, hemos cumplido los criterios establecidos (101) para evitar una sobreestimación.

Así mismo es posible identificar diversas fortalezas en el presente trabajo:

- En lo referente a la terminología y definición de las crisis de disnea en el paciente oncológico:
 - La amplia variedad de especialidades incluidas entre los participantes asegura una visión más integral sobre la perspectiva de la crisis de disnea.
 - El hecho que la mayoría de las aseveraciones resultaron en un alto grado de acuerdo entre los especialistas, aumenta la fuerza y validez de la definición propuesta.
 - El estudio Delphi no definió las características clínicas de las crisis de disnea, a diferencia de estudios previos, ya que éstas solo pueden ser descritas en un estudio epidemiológico.

- En lo referente al estudio epidemiológico para determinar la prevalencia, características clínicas y factores de riesgo de las crisis de disnea en el paciente con cáncer de pulmón avanzado:
 - El diseño multicéntrico del estudio contribuye a obtener información más cercana a la realidad observada en la clínica de los especialistas que tratan el cáncer de pulmón en España.
 - El alto número de pacientes incluidos (n = 366 pacientes) hace de este estudio el mayor hasta la fecha que evalúa las crisis de disnea en los pacientes con cáncer de pulmón avanzado.
 - La diversidad clínica de los pacientes respecto a estado funcional y situación de tratamiento antitumoral al haber sido reclutados en el ámbito ambulatorio de los servicios de Oncología Médica y Cuidados Paliativos, contribuye a la solidez de los datos obtenidos.

5.5. Futuras líneas de investigación

Los resultados aportados en la presente tesis doctoral abren caminos para nuevas preguntas de investigación para profundizar en el conocimiento del impacto de las crisis de disnea en el paciente con cáncer de pulmón avanzado y su tratamiento. En concreto proponemos las siguientes siete líneas de investigación:

1. Determinar el papel de los posibles factores etiopatogénicos en la génesis de las crisis de disnea en pacientes con cáncer de pulmón.

La presente tesis doctoral muestra la posible existencia de factores etiopatogénicos relacionados con la aparición de la crisis de disnea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado, tales como la hipertensión pulmonar y/o el tromboembolismo pulmonar; determinar el papel que juegan dichos factores en las crisis de disnea puede ser determinante para la mejor comprensión del fenómeno, su manejo e hipotéticamente su posible prevención.

2. Evaluación y validación de la propuesta de clasificación pronóstica de las crisis de disnea en pacientes oncológicos recogida en la Tabla 10.

La validación de la escala referida contribuirá a la consolidación o modificación de factores de riesgo que confieren mal pronóstico a las crisis de disnea. La identificación de tales factores de riesgo permitiría personalizar el abordaje terapéutico para cada tipo de disnea, proporcionar información pronóstica al paciente y su entorno y prever la intensidad de esfuerzo terapéutico necesario para controlar el síntoma.

3. Determinación de los puntos de corte de la intensidad de la disnea para la inclusión de pacientes en ensayos clínicos que evalúen tratamientos farmacológicos o no farmacológicos de las crisis de disnea.

El objetivo de esta línea de investigación es conseguir una estandarización de los criterios de inclusión de los pacientes en ensayos clínicos que evalúen tratamientos para las crisis de disnea. Junto con la anterior línea de investigación (determinación de factores pronósticos) permitiría hacer comparables los resultados de los ensayos clínicos realizados para evaluar el tratamiento de las crisis de disnea.

4. Evaluación del tratamiento farmacológico más adecuado para subgrupos específicos de crisis de disnea según su desencadenante (en relación con factores emocionales o esfuerzo físico).

Tal y como se ha aportado en esta tesis doctoral, las crisis de disnea son un fenómeno heterogéneo que debe ser abordado de forma lo más personalizada posible. La capacidad de determinar qué tipo de tratamiento es el idóneo para cada paciente según su tipo de crisis de disnea permitiría delimitar el tratamiento más adecuado para cada situación.

5. Evaluación del tratamiento farmacológico con benzodiazepinas para las crisis de disnea desencadenadas o relacionadas con ansiedad.

Según lo aportado en esta tesis doctoral, los factores emocionales (principalmente ansiedad) como desencadenantes de crisis de disnea son los segundos más frecuentes después de la actividad física. Conocer si el tratamiento específico de la ansiedad con benzodiazepinas puede influir en la intensidad y manejo de la crisis de disnea puede ser de interés para evitar la exposición a opioides y sus efectos necesarios a pacientes que puedan ser tratados con una alternativa diferente.

6. Evaluación de estrategias de manejo no farmacológico (como el tratamiento con oxígeno, el cese de la actividad física o técnicas de relajación) para el tratamiento de las crisis de disnea.

Tal y como se ha referido en esta tesis doctoral, los pacientes utilizan de forma habitual y precoz los tratamientos no farmacológicos para el manejo de las crisis de disnea. Pese a ello, el grado de evidencia al respecto es limitado. Conocer el grado de eficacia de estas estrategias de tratamiento no farmacológico es necesario para designar su indicación en el tratamiento de las crisis de disnea.

7. Evaluación de estrategias combinadas de tratamiento farmacológico y no farmacológico para el tratamiento de las crisis de disnea.

El manejo combinado de tratamiento no farmacológico y tratamiento con fármacos que realizan los pacientes ha sido expuesto en esta tesis doctoral pero no cuenta con estudios diseñados al respecto para determinar su eficacia y seguridad, así como el grado de preferencia de los pacientes de uno sobre otro, así como tampoco se conoce si la combinación es sinérgica frente a cada uno de ellos por separado.

6 . CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Se ha establecido el nombre de “crisis de disnea” como el término más adecuado para designar en castellano los accesos de ahogo que algunos pacientes oncológicos presentan a lo largo de la evolución de su enfermedad, no consensuándose la denominación de disnea episódica como traducción del término en inglés “episodic dyspnea” para tal fenómeno.
2. Se ha consensuado la siguiente definición de crisis de disnea para pacientes oncológicos: “Se define la crisis de disnea como la aparición o incremento, en un paciente oncológico, de una dificultad respiratoria transitoria y desproporcionada, ocasionada por un desencadenante conocido (esfuerzo, factores emocionales, ambientales o comorbilidades) o desconocido, con la presencia o no de disnea de reposo”.
3. La prevalencia de las crisis de disnea en pacientes con cáncer de pulmón avanzado en el ámbito ambulatorio es del 31,9%, llegando al 90% en aquellos que refieren disnea basal.
4. Los datos de prevalencia aportados en la presente tesis doctoral confirman la hipótesis planteada de que en los pacientes ambulatorios con cáncer de pulmón avanzado la prevalencia de las crisis de disnea es superior a los descritos en la población de pacientes oncológicos en general, que era de un 30% y de un 70% en aquellos pacientes con disnea basal.
5. Las crisis de disnea en pacientes ambulatorios en estadios avanzados de cáncer de pulmón se caracterizan por ser intensas con medianas de 7 sobre 10, duración breve con una mediana tras tratamiento de 15 minutos y, en la mayoría de los casos, sobre un 90% de los pacientes identifican un desencadenante, habitualmente el esfuerzo físico y/o la ansiedad.
6. Los factores de riesgo identificados de padecer más crisis de disnea en pacientes ambulatorios con cáncer de pulmón son los antecedentes de padecer una EPOC, enfermedad vascular pulmonar, caquexia y necesidad de oxigenoterapia.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, Assessment, and Management: A Consensus Statement. *Am J Resp Crit Care Med*. 1999; 159 (1): 321–340.
2. Johnson MJ, Yorke J, Hansen-flaschen J, et al. Towards an expert consensus to delineate a clinical syndrome of chronic breathlessness. *Eur Respir J*. 2017; 49 (5): 1602277.
3. Currow DC, Plummer JL, Crockett A, Abernethy A. A Community Population Survey of Prevalence and Severity of Dyspnea in Adults. *J Pain Symptom Manage*. 2009; 38 (4): 533–545.
4. Currow DC, Chang S, Dal Grande E, et al. Quality of life changes with duration of chronic breathlessness: a random sample of community-dwelling people. *J Pain Symptom Manage*. 2020; 60 (4): 818-827.
5. Currow DC, Dal Grande E, Ferreira D, et al. Chronic breathlessness associated with poorer physical and mental health-related quality of life (SF-12) across all adult age groups. *Thorax* 2017; 72 (12): 1151-1153.
6. Matsuda Y, Morita T, Matsumoto H, et al. Predictors of Morphine Efficacy for Dyspnea in Inpatients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Secondary Analysis of JORTC-PAL 07. *Palliat Med Rep*. 2021; 2 (1): 15–20.
7. Okabayashi H, Kitamura H, Ikeda S, et al. Patients with Terminal Interstitial Pneumonia Require Comparable or More Palliative Pharmacotherapy for Refractory Dyspnea than Patients with Terminal Lung Cancer. *Palliat Med Rep*. 2021; 2 (1): 188–193.
8. Majdinasab EJ, Puckett Y, Pei KY. Increased in-hospital mortality and emergent cases in patients with stage IV cancer. *Support Care Cancer*. 2021; 29 (6): 3201–3207.
9. Julià-Torras J, Cuervo-Pinna MÁ, Cabezón-Gutiérrez L, et al. Definition of episodic dyspnea in cancer patients: A delphi-based consensus among Spanish experts: The INSPIRA study. *J Palliat Med*. 2019; 22 (4): 413–419.
10. Gysels M, Higginson I. Access to Services for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease : The Invisibility of Breathlessness. *J Pain Symptom Manage*. 2008; 36 (5): 451–460.
11. Johnson M, Bland J, Gahbauer M, et al. Breathlessness in the Elderly During the Last Year of Life Sufficient to Restrict Activity: Prevalence, Pattern, and Associated Factors. *J Am Geriatr Soc*. 2016; 64 (1): 73–80.
12. Currow D, Chang S, Reddel K, et al. Breathlessness, Anxiety, Depression and Function - the BAD-F Study: A Cross-Sectional and Population Prevalence Study in Adults. *J Pain Symptom Manage*. 2020; 59 (2): 197–205.

13. Ekström M, Johnson MJ, Taylor B, et al. Breathlessness and sexual activity in older adults: the Australian Longitudinal Study of Ageing. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018; 28 (1): 20.
14. Smith AK, Currow DC, Abernethy AP, et al. Prevalence and Outcomes of Breathlessness in Older Adults: A National Population Study. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64 (10): 2035–2041.
15. Stephenson J, Wertz D, Gu T, et al. Clinical and economic burden of dyspnea and other COPD symptoms in a managed care setting. *Int J Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 1947–1959.
16. Dzingina MD, Reilly CC, Bausewein C, et al. Variations in the cost of formal and informal health care for patients with advanced chronic disease and refractory breathlessness: A cross-sectional secondary analysis. *Palliat Med.* 2017; 31 (4): 369-377.
17. Poot C, Meijer E, Kruis A, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021; 9 (9): CD009437.
18. Walthall H, Jenkinson C, Boulton M. Living with breathlessness in chronic heart failure: a qualitative study. *J Clin Nurs.* 2017; 26 (13-14): 2036–2044.
19. Kreuter M, Bendstrup E, Russell A, et al. Palliative care in interstitial lung disease : living well. *Lancet Respir Med.* 2017; 5 (12): 968-980.
20. Morélot-panzini C, Perez T, Sedkaoui K, et al. The multidimensional nature of dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis patients with chronic respiratory failure: Air hunger , anxiety and fear. *Respir Med.* 2018; 145: 1–7.
21. Moens K, Higginson IJ, Harding R. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 48 (4): 660-677.
22. Currow DC, Smith J, Davidson PM, et al. Do the Trajectories of Dyspnea Differ in Prevalence and Intensity By Diagnosis at the End of Life? A Consecutive Cohort Study. *J Pain Symptom Manage.* 2010; 39 (4): 680–690.
23. Lansing RW, Gracely RH, Banzelt RB. The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009; 167 (1): 53–60.
24. El-Manshawi A, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Breathlessness during exercise with and without resistive loading. *J Appl Physiol.* 1986; 61 (3): 896–905.
25. Jensen D, Ofir D, O'Donnell DE. Effects of pregnancy, obesity and aging on the intensity of perceived breathlessness during exercise in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009; 167 (1): 87–100.
26. O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, et al. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009; 167 (1): 116–132.
27. Wright GW, Branscomb B V. The origin of the sensations of dyspnea. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1954; 66: 116–125.
28. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American thoracic society statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185 (4): 435–452.
29. Evans KC, Banzett RB, Adams L, et al. Bold fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J Neurophysiol.* 2002; 88 (3): 1500–1511.
30. Moy ML, Weiss JW, Sparrow D, et al. Quality of dyspnea in bronchoconstriction differs from external resistive loads. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162 (2 Pt 1): 451–455.
31. Reuben DB, Mor V. Dyspnea in terminally ill cancer patients. *Chest.* 1986; 89 (2): 234–236.
32. Fainsinger R, Miller MJ, Bruera E, et al. Symptom control during the last week of life on a palliative care unit. *J Palliat Care.* Spring 1991; 7 (1): 5–11.
33. Moens K, Higginson IJ, Harding R. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 48 (4): 660–677.
34. Daly L, Dolan R, Power D, et al. The relationship between the BMI-adjusted weight loss grading system and quality of life in patients with incurable cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020; 11 (1): 160–168.
35. Hodge C, Badgwell BD. Palliation of malignant ascites. *J Surg Oncol.* 2019; 120 (1): 67-73.
36. Long K, Suresh K. Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy. *Respirology.* 2020; 25 Suppl 2: 72–79.
37. Charpidou AG, Gkiozos I, Tsimpoukis S, et al. Therapy-induced toxicity of the Lungs: An Overview. *Anticancer Res.* 2009; 29 (2): 631–639.
38. Miller AR, Manser R. The knowns & unknowns of pulmonary toxicity following immune checkpoint inhibitor therapies: a narrative review. 2021; 10 (6): 2752-2765.
39. Reddy SK, Parsons HA, Elsayem A, et al. Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Palliat Med.* 2009; 12 (1): 29–36.
40. Abernethy AP, Wheeler JL. Total dyspnoea. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2008; 2 (2): 110–113.
41. Saunders DC. Care of patients suffering from terminal illness at St. Joseph's Hospice, Hackney, London. *Nurs Mirror.* 1964; a: vii–x.

42. Koyama N, Matsumura C, Tahara Y, et al. Symptom clusters and their influence on prognosis using EORTC QLQ-C15-PAL scores in terminally ill patients with cancer. *Support Care Cancer*. 2022; 30 (1): 135-143.
43. Gwilliam B, Keely V, Todd C, et al. Development of Prognosis in Palliative care Study (PiPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer: prospective cohort study. *BMJ Support Palliat Care*. 2012; 2 (1): 63–71.
44. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, et al. Successful Validation of the Palliative Prognostic Score in Terminally Ill Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage*. 1999; 17 (4): 240–247.
45. Dudgeon D, Kristjanson L, Sloan JA, et al. Dyspnea in cancer patients: Prevalence and Associated Factors. *J Pain Symptom Manage*. 2001; 21 (2): 95–102.
46. Leduc C, Antoni D, Charloux A. Comorbidities in the management of patients with lung cancer. *Eur Respir J*. 2017; 49 (3): 1601721.
47. Malgor RD, Bilfinger T V., Labropoulos N. A systematic review of pulmonary embolism in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94 (1): 311–316.
48. Simon ST, Higginson IJ, Benalia H, et al. Episodic and continuous breathlessness: A new categorization of breathlessness. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 45 (6): 1019–1029.
49. Escalante C, Martin C, Elting L, et al. Identifying risk factors for imminent death in cancer patients with acute dyspnea. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 20 (5): 318-325.
50. Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, et al. Effect of Prophylactic Fentanyl Buccal Tablet on Episodic Exertional Dyspnea: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2017; 54 (6): 798–805.
51. Dye L, Freed JK, Leschke JR, Pagel PS. A Rare Cause of Intermittent Dyspnea, Occasional Palpitations, and Atypical Chest Discomfort. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018; 32 (4): 2031–2033.
52. Mularski RA, Reinke LF, Carrieri-Kohlman V, et al. An official American Thoracic Society workshop report: Assessment and palliative management of dyspnea crisis. *Ann Am Thorac Soc*. 2013; 10 (5): S98–106.
53. Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, Chisholm G et al. 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; 47 (2): 209–217.
54. Simon ST, Weingärtner V, Higginson IJ, et al. Definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness: Consensus by an international Delphi survey. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 47 (5): 828–838.
55. Simon ST, Bausewein C, Schildmann E, et al. Episodic breathlessness in patients with advanced disease: A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45 (3): 561-578.
56. Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al. Epidemiology and characteristics of episodic breathlessness in advanced cancer patients: An observational study. *J Pain Symptom Manage*. 2016; 51 (1): 17–24.
57. Hui D, Bruera E. Use of short-acting opioids in the management of breathlessness: an evidence-based review. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020; 14 (3): 167-176.
58. Hui D, Kilgore K, Park M, et al. Impact of Prophylactic Fentanyl Pectin Nasal Spray on Exercise-Induced Episodic Dyspnea in Cancer Patients: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2016; 52 (4): 459-468.e1.
59. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, et al. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. 2016; *Cochrane Database of Syst Rev*. 2016; 10 (10): CD007354.
60. Simon ST, Köskeroglu P, Gaertner J, Voltz R. Fentanyl for the Relief of Refractory Breathlessness: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2013; 46 (6): 874–886.
61. Vargas-Bermúdez A, Cardenal F, Porta-Sales J. Opioids for the management of dyspnea in cancer patients: Evidence of the last 15 years - A systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2015; 29 (4): 341-352.
62. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009; 62 (10): 1006–1012.
63. Whittemore R, Knaf E. Methodological issues in nursing research. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005; 52 (5): 546–553.
64. Mercadante S, Fusco F, Caruselli A, et al. Background and episodic breathlessness in advanced cancer patients followed at home. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33 (1):155–160.
65. Lai Y, Chan C, Lopez V. Perceptions of dyspnea and helpful interventions during the advanced stage of lung cancer: Chinese patients' perspectives. *Cancer Nurs*. 2007; 30 (2): E1–8.
66. Stowe E, Wagland R. A qualitative exploration of distress associated with episodic breathlessness in advanced lung cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2018; 34: 76–81.
67. Mercadante S. Episodic Breathlessness in Patients with Advanced Cancer: Characteristics and Management. *Drugs*. 2018; 78 (5): 543–547.
68. Simon ST, Higginson IJ, Benalia H et al. Episodes of breathlessness: Types and patterns - A qualitative study exploring experiences of patients with advanced diseases. *Palliat Med*. 2013; 27 (6): 524–532.

69. Weingärtner V, Bausewein C, Higginson IJ, et al. Characterizing episodic breathlessness in patients with advanced disease. *J Palliat Med.* 2013; 16 (10): 1275–1279.
70. Simon ST, Weingärtner V, Higginson IJ, et al. “I Can Breathe Again!” Patients’ Self-Management Strategies for Episodic Breathlessness in Advanced Disease, Derived From Qualitative Interviews. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 52 (2): 228–234.
71. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ.* 1995; 311 (7001): 376–380.
72. Fitch K, Bernstein JS, Aguilar MD, et al. 2001. The RAND/UCLA Appropriateness Method User’s Manual. RAND. <http://www.rand.org>. Last accessed April 25th 2022.
73. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47 (9): 454–465.
74. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol.* 2014; 50 (Supl 1): 1–16.
75. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58 (4): 389–429.
76. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 10 (10): CD002042.
77. Weingärtner V, Scheve C, Gerdes V, et al. Characteristics of episodic breathlessness as reported by patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: Results of a descriptive cohort study. *Palliat Med.* 2015; 29 (5): 420–428.
78. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med.* 1995; 333 (23): 1547–1553.
79. Ripamonti C, Bruera E. Dyspnea: Pathophysiology and assessment. *J Pain Symptom Manage.* 1997; 13 (4): 220–232.
80. Bausewein C, Booth S, Higginson IJ. Measurement of dyspnoea in the clinical rather than the research setting. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2008; 2 (2): 95–99.
81. Thomas JR, Von Gunten CF. Clinical management of dyspnoea. *Lancet Oncol.* 2002; 3 (4): 223–228.
82. Oldenmenger WH, De Raaf PJ, De Klerk C, Van Der Rijt CCD. Cut points on 0-10 numeric rating scales for symptoms included in the edmonton symptom assessment scale in cancer patients: A systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2013; 45 (6): 1083–1093.
83. Selby D, Cascella A, Gardiner K, et al. A Single Set of Numerical Cutpoints to Define Moderate and Severe Symptoms for the Edmonton Symptom Assessment System. *J Pain Symptom Manage.* 2010; 39 (2): 241–249.
84. Julià-Torras J, Almeida Felipe J, Gándara del Castillo Á, et al. Prevalence, Clinical Characteristics, and Management of Episodic Dyspnea in Advanced Lung Cancer Outpatients: A Multicenter Nationwide Study—The INSPIRA-DOS Study. *J Palliat Med.* 2022; 25 (8): 1197–1207.
85. Simon ST, Kloke M, Alt-Epping B, Gärtner J, et al. EffenDys—Fentanyl Buccal Tablet for the Relief of Episodic Breathlessness in Patients With Advanced Cancer: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Morphine-Controlled, Crossover, Phase II Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 52 (5): 617–625.
86. Aabom B, Laier G, Christensen PL, et al. Oral morphine drops for prompt relief of breathlessness in patients with advanced cancer—a randomized, double blinded, crossover trial of morphine sulfate oral drops vs. morphine hydrochloride drops with ethanol (red morphine drops). *Support Care Cancer.* 2020; 28 (7): 3421–3428.
87. Mercadante S, Adile C, Ferrera P, et al. Episodic breathlessness with and without background dyspnea in advanced cancer patients admitted to an acute supportive care unit. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (8): 1–10.
88. Kathiresan G, Clement R, Sankaranarayanan M. Dyspnea in lung cancer patients: a systematic review. *Lung Cancer (Auckl).* 2010; 1: 141–150.
89. Dunger C, Higginson IJ, Gysels M, et al. Breathlessness and crises in the context of advanced illness: A comparison between COPD and lung cancer patients. *Palliat Support Care.* 2015; 13 (2): 229–237.
90. Meek PM, Lareau SC, Hu J. Are self-reports of breathing effort and breathing distress stable and valid measures among persons with asthma, persons with COPD, and healthy persons? *Hear Lung.* 2003; 32 (5): 335–346.
91. Fainsinger RL, Nekolaichuk C, Lawlor P, et al. An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. *Eur J Cancer.* 2010; 46 (16): 2896–2904.
92. Robbins IM, Pugh ME, Hemnes AR. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Trends Cardiovasc Med.* 2017; 27 (1): 29–37.
93. Christiansen D, Baillie T, Mak S, Granton J. Dyspnea after pulmonary embolism. *Ann Am Thorac Soc.* 2019; 16 (7): 914–919.
94. Zolty R. Challenges in pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019; 17 (6): 461–472.

95. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: Pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 2018; 360: j5492.
96. Ruparel M, Quaife SL, Dickson JL, et al. Prevalence, symptom burden, and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a lung cancer screening cohort. *Ann Am Thorac Soc*. 2020; 17 (7): 869–878.
97. Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: The challenge of its dosing. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 80 (3): 460–465.
98. Hui D, Hernandez F, Larsson L, et al. Prophylactic Fentanyl Sublingual Spray for Episodic Exertional Dyspnea in Cancer Patients: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2019; 58 (4): 605–613.
99. Woodcock T, Adeleke Y, Goeschel C, et al. A modified Delphi study to identify the features of high quality measurement plans for healthcare improvement projects. *BMC Med Res Methodol*. 2020; 20 (1): 1–9.
100. Shi Q, Trask PC, Wang XS, et al. Does recall period have an effect on cancer patients' ratings of the severity of multiple symptoms? *J Pain Symptom Manage*. 2010; 40 (2): 191–199.
101. Wilson Van Voorhis CR, Morgan BL. Understanding Power and Rules of Thumb for Determining Sample Sizes. *Tutor Quant Methods Psychol*. 2007; 3 (2): 43–50.

8. TABLAS

8. TABLAS

Tabla 1. Aseveraciones terminológicas para denominar los accesos de disnea y determinar sus características. Resultados.

ITEM	VUELTA	MEDIA	DE	MEDIANA	% ¹	RIC	RESULTADO
1. Para la denominación de las exacerbaciones de disnea el término más apropiado es el de disnea irruptiva.							
	1	5,13	2,2	5	37,68	4	Indeterminado
	2	5,08	2,1	5	37,70	4	Indeterminado
2. Para la denominación de las exacerbaciones de disnea el término más apropiado es el de disnea episódica.							
	1	5,26	2,2	5	46,38	3	Indeterminado
	2	4,93	2,2	5	40,98	4	Indeterminado
3. Para la denominación de las exacerbaciones de disnea el término más apropiado es el de crisis de disnea.							
	1	6,59	1,9	7	60,87	3	Indeterminado
	2	7	2,3	8	72,13	2	Acuerdo
4. Para la denominación de las exacerbaciones de disnea el término más apropiado es el de disnea intermitente.							
	1	3,12	1,5	3	62,32	2	Indeterminado
	2	2,51	1,1	2	86,89	1	Desacuerdo
5. El término disnea episódica es adecuado para todas las exacerbaciones de disnea.							
	1	4,49	2,4	4	34,78	4	Indeterminado
	2	4,18	2,3	5	36,07	3	Indeterminado
6. El término disnea basal equivale a disnea de reposo.							
	1	5,68	2,9	7	53,62	5	Indeterminado
	2	5,59	3,1	7	54,10	5	Indeterminado
7. El término exacerbación de disnea equivale a disnea de esfuerzo.							
	1	2,93	2,2	2	73,91	3	Desacuerdo



ITEM	VUELTA	MEDIA	DE	MEDIANA	% ¹	RIC	RESULTADO
8. Es necesario que exista disnea de reposo para que haya exacerbación de disnea.							
	1	4,14	2,9	3	57,97	5	Indeterminado
	2	3,07	2,6	2	77,05	2	Desacuerdo
9. La exacerbación de disnea puede ser no predecible.							
	1	8,12	1,1	8	92,75	1	Acuerdo
10. La exacerbación de disnea puede ser predecible.							
	1	7,45	1,7	8	81,16	2	Acuerdo
11. La exacerbación de disnea puede desencadenarse por factores emocionales.							
	1	8,07	1	8	94,20	1	Acuerdo
12. La exacerbación de disnea puede desencadenarse por esfuerzo.							
	1	8,26	1	18	95,65	1	Acuerdo
13. La exacerbación de disnea puede desencadenarse por factores ambientales.							
	1	7,84	1,3	8	92,75	2	Acuerdo
14. La exacerbación de disnea puede desencadenarse por factores intercurrentes como las comorbilidades.							
	1	8,13	1	8	97,1	1	Acuerdo
15. La diferenciación de la exacerbación de disnea con la disnea de esfuerzo fisiológica radica en la desproporción en la intensidad de la disnea respecto al esfuerzo realizado.							
	1	6,94	1,8	8	71,01	2	Acuerdo

¹ Porcentaje de respuestas en la región de 3 puntos que incluye la mediana. **DE:** desviación estándar; **RIC:** rango intercuartílico.

Tabla 2. Definición propuesta para las crisis de disnea.

VUELTA	MEDIA	DE	MEDIANA	% ¹	RIC	RESULTADO
Aparición o incremento, en un paciente oncológico, de una dificultad respiratoria transitoria y desproporcionada, ocasionada por un desencadenante conocido (esfuerzo, factores emocionales, ambientales o comorbilidades) o desconocido, con la presencia o no de disnea en reposo.						
1	7,49	1,6	8	80,88	1	Acuerdo

¹ Porcentaje de respuestas en la región de 3 puntos que incluye la mediana. **DE:** desviación estándar; **RIC:** rango intercuartílico.

Tabla 3. Variables del estudio epidemiológico.

TIPO	DEMOGRÁFICA
VARIABLE	DESCRIPCIÓN
Edad	Años según informa el paciente
Género	Hombre o mujer según informa el paciente
Historia de tabaquismo	Sí o No según informa el paciente
Fumador actual	Sí o No según informa el paciente

TIPO	COMORBILIDADES
VARIABLE	DESCRIPCIÓN
Asma	Sí o No según informa el paciente
EPOC	Sí o No según informa el paciente
Neumonitis inducida por radioterapia	Sí o No según informa el paciente
Neumonitis inducida por quimioterapia	Sí o No según informa el paciente
Enfermedad vascular pulmonar	Sí o No según informa el paciente
Insuficiencia cardíaca	Sí o No según informa el paciente
Otra enfermedad cardiovascular	Sí o No según informa el paciente



TIPO SITUACIÓN DEL CÁNCER Y TRATAMIENTO	
VARIABLE	DESCRIPCIÓN
Tiempo desde el diagnóstico del cáncer de pulmón	Tiempo desde el diagnóstico histológico y estudio en meses según historia clínica
Estadaje actual del cáncer de pulmón	III o IV según historia clínica
Afectación pulmonar	Unilateral o bilateral según historia clínica
Afectación pleural	Sí (unilateral o bilateral) o No según historia clínica
Metástasis hepáticas	Sí o No según historia clínica
Caquexia Cancerosa	Sí o No según historia clínica
Estadio funcional por ECOG	0, 1, 2, 3, 4 según informa el paciente
Tratamiento oncológico actual	Según historia clínica <ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento antitumoral (recibiendo cualquiera de ellos en el momento del estudio según historia clínica) 2. Soporte (no recibe ningún tratamiento antitumoral en el momento del estudio con evidencia de progresión de la enfermedad según historia clínica) 3. Otros (aquellos que no cumplen ninguno de los criterios anteriores)
Duración del tratamiento antitumoral	Tiempo en meses desde el inicio del tratamiento antitumoral actual al estudio según historia clínica)
Tipo de tratamiento oncológico actual	Según historia clínica: <ol style="list-style-type: none"> 1. Quimioterapia 2. Radioterapia 3. Inmunoterapia 4. Inhibidores enzimáticos 5. Anticuerpos monoclonales 6. Tratamiento de soporte 7. Otro



TIPO TRATAMIENTO HABITUAL ACTUAL	
VARIABLE	DESCRIPCIÓN
Fármaco	Según informa el paciente
Ruta de administración	Según informa el paciente <ol style="list-style-type: none"> 1. Oral 2. Sublingual 3. Inhalado 4. Subcutáneo 5. Transdérmico 6. Nasal 7. Rectal
Dosis	Según informa el paciente
Oxigenoterapia	Sí o No según historia clínica
Uso de la oxigenoterapia	Según informa el paciente: <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuo (>12 horas al día) 2. Duración de la CD (solo usado durante el episodio de CD) 3. Discontinuo no usado en la CD (<12 horas al día)
Fisioterapia respiratoria	Sí o No según informa el paciente

TIPO DISNEA	
VARIABLE	DESCRIPCIÓN
Disnea en la última semana	Sí o No según informa el paciente
Intensidad de la disnea en la visita	EVN (0-10) según informa el paciente
Intensidad media de la disnea en la última semana	EVN (0-10) según informa el paciente



TIPO		CRISIS DE DISNEA	
VARIABLE		DESCRIPCIÓN	
CD en la última semana		Sí o No según informa el paciente	
Número de episodios en la última semana		Número de episodios según informa el paciente	
Número de episodios diarios durante la última semana		Número de episodios según informa el paciente	
Peor intensidad de disnea en la última semana		EVN (0-10) según informa el paciente	
Factores desencadenantes		Sí o No según informa el paciente	
Actividad Física		Sí o No según informa el paciente	
Ambientales		Sí o No según informa el paciente	
Emocionales		Sí o No según informa el paciente	
Fármacos		Sí o No según informa el paciente	
Otros		Sí o No según informa el paciente	

MANEJO DE LA DISNEA EPISÓDICA

TIPO		TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	
VARIABLE		DESCRIPCIÓN	
Número de episodios tratados farmacológicamente		Número de episodios según informa el paciente	
Tiempo hasta el tratamiento		Tiempo en minutos desde el inicio de la CD hasta el tratamiento farmacológico según informa el paciente	
Tiempo hasta el inicio de efecto		Tiempo en minutos desde la toma del tratamiento hasta el inicio del efecto	
Tiempo hasta el alivio completo		Tiempo en minutos desde la toma del tratamiento hasta el alivio completo	



VARIABLE	DESCRIPCIÓN
TIPO DE TRATAMIENTO	
Corticoides (parenterales)	Sí o no según informa el paciente
Corticoides (orales)	Sí o no según informa el paciente
β-adrenérgicos (inhalados)	Sí o no según informa el paciente
Anticolinérgicos (inhalados)	Sí o no según informa el paciente
Otros fármacos inhalados	Sí o no según informa el paciente
Ansiolíticos	Sí o no según informa el paciente
Opioides	Sí o no según informa el paciente
Tipo de opioide	Según informa el paciente: 1. Morfina 2. Fentanilo 3. Oxycodona 4. Metadona 5. Buprenorfina 6. Tapentadol 7. Codeína 8. Tramadol
Ruta de administración	Según informa el paciente 1. Oral 2. Sublingual 3. Inhalada 4. Subcutánea 5. Transdérmica 6. Nasal 7. Rectal



TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	
TIPO	
VARIABLE	DESCRIPCIÓN
Número de episodios tratados sin fármacos	Según informa el paciente
Tiempo hasta la medida no farmacológica	Tiempo en minutos desde el inicio de la CD hasta el uso de la medida no farmacológica según informa el paciente
Tiempo hasta el inicio de efecto	Tiempo en minutos desde el inicio de la medida no farmacológica hasta el inicio del efecto según informa el paciente
Tiempo hasta el alivio completo	Tiempo en minutos desde la medida no farmacológica hasta el alivio completo
TIPO	
Oxígeno	Sí o no según informa el paciente
Fisioterapia	Sí o no según informa el paciente
Ventilador / frío en la cara	Sí o no según informa el paciente
Descanso	Sí o no según informa el paciente
Otros	Sí o no según informa el paciente

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **ECOG:** Eastern conference oncology group; **EVN:** Escala verbal numérica; **CD:** Crisis de disnea.

Tabla 4. Número de participantes y tasa de respuesta por especialidad.

ESPECIALIDAD	INVITADOS, N (%)	RONDA 1, N (%)	RONDA 2, N (%)	TASA DE RESPUESTA (%)
Medicina Paliativa	30 (19,9)	24 (35,3)	23 (37,7)	76
Oncología Médica	30 (19,9)	20 (29,9)	20 (29,9)	66
Oncología Radioterápica	30 (19,9)	15 (22,2)	11 (18,0)	36
Neumología	22 (14,6)	5 (7,4)	4 (6,6)	18
Unidad del Dolor	151 (100)	68 (100)	61 (100)	40

Tabla 5. Características de los pacientes incluidos en el estudio epidemiológico.

VARIABLE	CC	MUESTRA COMPLETA (n=366)	CC	PACIENTES SIN CD (n=249)	CC	PACIENTES CON CD (n=117)	P
		n (%)		n (%)		n (%)	
Edad en años: media (DE)	366	65 (12.7)		64.5 (13.1)		66.1 (11.7)	0.539 ^a
Género: mujeres; hombres	366	119 (32.5); 247 (67.5)		80 (32.1); 169 (67.9)		39 (33.3); 78 (66.6)	0.912 ^b
Estado funcional ECOG	333		222		111		<0.001 ^b
0		69 (18.9)		53 (21.3)		16 (13.8)	
I		148 (40.5)		111 (44.6)		37 (31.9)	
II		87 (23.8)		51 (20.5)		36 (31.0)	
III		29 (7.9)		7 (2.8)		22 (18.9)	

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS							
TIPO							
VARIABLE	CC	MUESTRA COMPLETA (n=366)	CC	PACIENTES SIN CD (n=249)	CC	PACIENTES CON CD (n=117)	P
Historia de tabaquismo	366	302 (82.5)		212 (85.1)		90 (76.9)	0.075 ^b
Hábito tabáquico actual	366	60 (16.4)		45 (18.1)		15 (12.8)	0.453 ^b
Asma	366	15 (4.1)		8 (3.2)		7 (5.9)	0.259 ^c
EPOC	366	110 (30.1)		64 (25.7)		46 (39.3)	0.011^b
Neumonitis rádica	365	7 (1.9)	248	4 (1.6)	117	3 (2.6)	0.685 ^c
Neumonitis inducida por quimioterapia	366	2 (0.5)		1 (0.4)		1 (0.9)	0.538 ^c
Enfermedad pulmonar vascular	366	16 (4.4)		5 (2.0)		11 (9.4)	0.003^b



VARIABLE	CC	MUESTRA COMPLETA (n=366)	CC	PACIENTES SIN CD (n=249)	CC	PACIENTES CON CD (n=117)	P
Insuficiencia cardíaca	366	21 (5.7)		9 (3.6)		12 (10.2)	0.021^b
Otra enfermedad cardiovascular	364	84 (23.1)	247	53 (21.4)	117	31 (26.5)	0.351 ^b

TIPO CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA Y SU TRATAMIENTO

VARIABLE	CC	MUESTRA COMPLETA (n=366)	CC	PACIENTES SIN CD (n=249)	CC	PACIENTES CON CD (n=117)	P
Media del tiempo desde el diagnóstico en meses; RIC (1-3)	357	11 [4-22.4]	241	12 [4-24]	116	10 [3.75-23]	0.281 ^a
Estadaje actual del cáncer de pulmón: estadio III; estadio IV.	364	79 (21.7); 285(78.3)	249	52 (20.9); 197 (79.1)	115	27 (23.5); 88 (76.5)	0.673 ^b
Afectación pulmonar bilateral	365	94 (25.7)	249	60 (24.1)	116	34 (29.3)	0.351 ^b
Afectación pleural	364	130 (35.7)	248	90 (36.3)	116	40 (34.5)	0.827 ^b
Metástasis hepáticas	365	66 (18.1)	249	43 (17.3)	116	23 (19.8)	0.656 ^b
Caquexia cancerosa	366	41 (11.2)		18 (7.3)		23 (19.7)	0.002^b
Tratamiento oncológico actual	365		249		116		
Tratamiento antitumoral ^d		266 (72.9)		195 (78.3)		71 (61.2)	<0.001^b
Quimioterapia		142 (38.9)		101 (51.8)		41 (57.7)	0.471 ^b
Radioterapia		32 (8.7)		24 (12.3)		8 (11.3)	0.986 ^b
Inmunoterapia		108 (29.6)		78 (40.0)		30 (42.2)	0.850 ^b



VARIABLE	CC	MUESTRA COMPLETA (n=366)	CC	PACIENTES SIN CD (n=249)	CC	PACIENTES CON CD (n=117)	P
Inhibidores enzimáticos		37 (10.1)		31 (15.9)		6 (8.4)	0.174 ^b
Anticuerpos monoclonales		17 (4.6)		14 (7.2)		3 (4.2)	0.572 ^c
Tratamiento de soporte exclusivo		84 (23.0)		42 (16.9)		42 (36.2)	<0.001^b
Otros		15 (4.1)		12 (4.8)		3 (2.6)	0.404 ^c

CC: casos completos; CD: crisis de disnea; DE: desviación estándar; ECOG: Eastern Conference Oncology Group; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RIC: rango intercuartílico; ^a Test de Mann Whitney; ^b Test de Chi cuadrado; ^c Test de Fisher; ^d Los pacientes pueden recibir uno o más tratamientos contra la enfermedad. Los valores de p con significación estadística se muestran en negrita.

Tabla 6. Características de las crisis de disnea y su tratamiento.

TIPO CARACTERÍSTICAS DE LA CRISIS DE DISNEA

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	PACIENTES CON CD (n=117)
Número de episodios semanales: mediana [RIC 1-3]	117	7 [3-14]
Número de episodios diarios: mediana [RIC 1-3]	114	1 [1-2]
Intensidad de la CD: EVA mediana ([QR 1-3])	116	7 [5-8.25]
Factores desencadenantes informados: n (%)	117	
Ninguno		12 (10.2)
Alguno ^a		105 (89.8)
Actividad física		101 (96.2)
Ambiental		26 (24.7)
Emocional		42 (40.8)
Fármacos		3 (2.9)
Otros		9 (8.6)



TRATAMIENTO DE CRISIS DE DISNEA ^b		
TIPO		
VARIABLE	DESCRIPCIÓN	PACIENTES CON CD (n=117)
Farmacológico; n (%)	117	79 (67.5)
Tiempo hasta el inicio del tratamiento farmacológico (minutos): mediana [RIC 1-3]		5 [1-5]
Tiempo hasta el inicio de la mejora de la CD (minutos): mediana [RIC 1-3]		10 [1.5-20]
Tiempo hasta el alivio completo de la CD (minutos): mediana [RIC 1-3]		15 [3-30]
Opioides	108	48 (44.4)
Fentanilo		26 (54.2)
Sublingual		21 (80.7)
Transmucosa		1 (3.8)
Bucal		2 (7.7)
Intranasal		2 (7.7)
Morfina		17 (35.4)
Otros		5 (10.4)
Ansiolíticos	110	24 (21.8)
Alprazolam		6 (25.0)
Bromazepam		2 (8.3)
Diazepam		2 (8.3)
Lorazepam		11 (45.8)
Midazolam		1 (4.2)
Mirtazapina		1 (4.2)
Corticoides	113	42 (37.1)



VARIABLE	DESCRIPCIÓN	PACIENTES CON CD (n=117)
Orales	113	17 (15.0)
Inhalados	113	25 (22.1)
Broncodilatadores		81 (72.0)
β-adrenérgicos	113	40 (35.4)
Anticolinérgicos	112	40 (35.7)
Otros	112	1 (0.9)
No farmacológico; n (%)	117	86 (84.6)
Tiempo hasta la realización de la medida (minutos): mediana [RIC 1-3]		2 [1-5]
Tiempo hasta el inicio de la mejora de la CD (minutos): mediana [RIC 1-3]		5 [2-10]
Tiempo hasta el alivio completo de la CD (minutos); mediana [RIC 1-3]		6.5 [2.25-10]
Oxígeno	113	38 (33.6)
Fisioterapia	106	44 (41.5)
Ventilador	105	30 (28.6)
Descanso	106	92 (86.8)
Otro	101	11 (10.9)

CC: Casos completos; **CD:** crisis de disnea; **RIC:** rango intercuartílico; **EVA:** escala visual analógica; ^a Los pacientes pueden informar de uno o más desencadenantes; ^b Los pacientes pueden informar de uno o más tratamientos.



Tabla 7. Tratamiento habitual de los pacientes incluidos.

VARIABLE	MUESTRA COMPLETA (n=366)		PACIENTES SIN CD (n=249)		PACIENTES CON CD (n=117)		P
	CC	n (%)	CC	n (%)	CC	n (%)	
Media del número de fármacos (RIC 1-3)	366	7.2 (4-9)	249	7.3 (4-9)	117	7.1 (4-9)	<0.001^a
Opioides	366	154 (42.1)		95 (38.1)		59 (50.4)	0.035^b
Morfina oral		84 (22.9)		56 (22.5)		28 (23.9)	0.863 ^b
Fentanilo transdérmico		52 (14.2)		29 (11.6)		23 (19.6)	0.059 ^b
Otros		18 (4.9)		10 (4.0)		8 (6.9)	0.365 ^b
Broncodilatadores inhalados	366	134 (36.6)		79 (31.7)		55 (47.1)	0.007^b
Esteroides orales	366	105 (28.7)		58 (23.3)		47 (40.2)	0.001^b
Cardiorespiratorio (pe: antihipertensivos)	366	218 (59.6)		140 (56.2)		78 (66.7)	0.074 ^b
Sintomático (pe: laxantes)	366	79 (21.6)		59 (23.7)		20 (17.1)	0.195 ^b
Ansiolíticos	366	131 (35.8)		89 (35.7)		42 (35.9)	1 ^b
Antidepresivos	366	68 (18.6)		43 (17.3)		25 (21.4)	0.426 ^b
Otros (pe: antidiabéticos, vitaminas, etc.)	366	292 (79.8)		212 (85.1)		80 (68.4)	<0.001^b
Fisioterapia respiratoria	366	15 (4.1)		7 (2.8)		8 (6.8)	0.090 ^c
Oxigenoterapia	366	57 (15.6)		19 (7.6)		38 (32.5)	<0.001^b

CC: Casos completos; CD: Crisis de disnea; RIC: rango intercuartílico; pe: por ejemplo; ^a Test de Mann Whitney; ^b Test de Chi Cuadrado; ^c Test de Fisher. Los valores de p con significación estadística se muestran en negrita.

Tabla 8. Modelo de regresión logística.

TIPO	ANTECEDENTES PATOLÓGICOS		
VARIABLE	OR	95% IC	p
Historia de tabaquismo	0.62	(0.26; 1.50)	0.287
Tabaquismo activo	0.90	(0.41; 1.88)	0.781
Asma	1.80	(0.51; 6.21)	0.350
EPOC	1.61	(0.88; 2.92)	0.118
Neumonitis por radioterapia	0.27	(0.04; 1.60)	0.161
Neumonitis por quimioterapia	1.51	(0.05; 45.33)	0.789
Enfermedad vascular pulmonar	3.50	(0.97; 13.85)	0.060
Insuficiencia cardíaca	1.50	(0.44; 4.94)	0.510
Otra enfermedad cardiovascular	1.14	(0.59; 2.18)	0.683

TIPO	DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER		
VARIABLE	OR	95% IC	p
Tiempo hasta el diagnóstico del cáncer de pulmón	0.99	(0.98; 1.00)	0.204
Estadio actual del cáncer de pulmón (IV)	0.88	(0.47; 1.67)	0.690
Afectación pulmonar bilateral	0.73	(0.39; 1.38)	0.329
Afectación pleural	0.87	(0.49; 1.51)	0.620
Metástasis hepáticas	0.75	(0.34; 1.56)	0.449
Estado funcional ECOG I	0.86	(0.42; 1.78)	0.680
Estado funcional ECOG II	1.55	(0.70; 3.46)	0.282
Estado funcional ECOG III	3.70	(1.00; 14.28)	0.052
Tratamiento antitumoral; Otro	6.05	(0.33; 129.28)	0.233
Tratamiento antitumoral; Soporte	9.97	(0.75; 168.81)	0.094



VARIABLE	OR	95% IC	p
Quimioterapia; <i>No</i>	1.06	(0.41; 2.66)	0.898
Radioterapia; <i>No</i>	0.82	(0.29; 2.11)	0.684
Inmunoterapia; <i>No</i>	1.00	(0.39; 2.44)	1.00
Inhibidores enzimáticos; <i>No</i>	0.34	(0.08; 1.28)	0.124
Anticuerpos monoclonales; <i>No</i>	0.47	(0.09; 1.71)	0.292

OXIGENOTERAPIA			
VARIABLE	OR	95% IC	p
Oxigenoterapia continua	9.89	(3.21; 36.36)	<0.001
Oxigenoterapia intermitente	3.61	(1.43; 9.31)	0.007
Oxigenoterapia en las CD	1.86	(0.24; 16.69)	0.548

OR: Odds ratio; **IC:** intervalo de confianza; **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica; **ECOG:** eastern conference oncology group; **CD:** crisis de disnea. Los valores de p con significación estadística se muestran en negrita.

Tabla 9. Definiciones de consenso y definiciones operacionales de las crisis de disnea.

DEFINICIONES DE CONSENSO EN ESTUDIOS CON METODOLOGÍA DELPHI	
AUTORES, AÑO (Ref)	DEFINICIÓN
Simon et al. 2014 (54)	“One form of breathlessness characterized by a severe worsening of breathlessness intensity or unpleasantness beyond usual fluctuations in the patient’s perception”. The definition included a statement with additional information: “Episodes are time-limited (seconds to hours) and occur intermittently, with or without underlying continuous breathlessness. Episodes may be predictable or unpredictable, depending on whether any trigger(s) can be identified. There is a range of known triggers which can interact (e.g., exertion, emotions, comorbidities, or external environment). One episode can be caused by one or more triggers”.
Julià-Torras et al. 2018 (9)	“Aparición o incremento, en un paciente oncológico, de una dificultad respiratoria transitoria y desproporcionada, ocasionada por un desencadenante conocido (esfuerzo, factores emocionales, ambientales o comorbilidades) o desconocido, con la presencia o no de disnea de reposo”

DEFINICIONES OPERACIONALES UTILIZADAS EN OTROS ESTUDIOS ANALIZADOS	
AUTORES, AÑO (Ref)	DEFINICIÓN
Reddy et al. 2009 (39)	“Clinically significant aggravation of dyspnea in patients with continuous dyspnea or occurring intermittently”.
Simon et al. 2013 (48,68)	“Breathlessness occurring intermittently with and without underlying continuous breathlessness”
Weintgärtner et al. 2013 (69)	“Clinically significant aggravation of dyspnea in patients with continuous dyspnea or occurring intermittently”
Mercadante et al. 2016 (56), Mercadante et al. 2017 (64)	“As a predictable or unpredictable increase in breathlessness occurring intermittently, clearly distinguishable in intensity from continuous breathlessness, if present”
Mercadante et al. 2018 (67)	“A sudden increase in intensity of dyspnea over a short duration leading to high levels of anxiety”
Stowe et al. 2018 (66)	“A severe worsening of breathlessness intensity or unpleasantness beyond usual fluctuations”.

Tabla 10. Propuesta de clasificación pronóstica de las crisis de disnea en pacientes oncológicos.

DISNEA BASAL	PREDICTIBILIDAD	DESENCADENANTE	DURACIÓN	COGNICIÓN
0: Ausente	1: Predecible	1: Actividad física	1: <10 minutos	0: Intacta
1: Fluctuante	2: No predecible	2: Malestar emocional	2: 11-30 minutos	1: Fallo cognitivo leve
2: Presente		3: Mixtos	3: >30 minutos	2: Fallo cognitivo moderado-intenso
3: Presente y uso de oxígeno				
X: Se desconoce	X: Se desconoce	X: Se desconoce	X: Se desconoce	X: Se desconoce

Disnea basal

- 0: Sin sensación de falta de aire haciendo la actividad cotidiana o habitual.
- 1: Sensación de falta de aire ocasional haciendo la actividad cotidiana o habitual.
- 2: Sensación de falta de aire persistente haciendo la actividad cotidiana o habitual.
- 3: Sensación de falta de aire persistente haciendo la actividad cotidiana o habitual y uso de oxígeno ocasional o continuo.
- X: Información insuficiente para clasificar (*).

Predictibilidad

- 1: El paciente identifica un desencadenante en todas sus crisis de disnea.
- 2: El paciente es incapaz de identificar un desencadenante de sus crisis de disnea (de algunas o todas).
- X: Información insuficiente para clasificar (*).

Desencadenante

- 1: Principalmente la actividad física o postura (cualquiera)
- 2: Principalmente el malestar emocional.
- 3: Actividad física o postura y malestar emocional, en proporciones similares.
- X: Información insuficiente para clasificar (*).

Duración

- 1: Menos o igual a 10 minutos, la mayoría de las crisis de disnea.
- 2: De 11 a 30 minutos, la mayoría de las crisis de disnea.
- 3: Más de 30 minutos, la mayoría de las crisis de disnea.
- X: Información insuficiente para clasificar (*).

Cognición

- 0: Intacta. Capaz de proporcionar información detallada de su disnea y crisis de disnea actual y pasada.
 - 1: Fallo leve. Fallo suficiente para afectar la capacidad del paciente para proporcionar la información detallada de su disnea y crisis de disnea actual y pasada.
 - 2: Fallo moderado-intenso. No responde, en delirium o con demencia hasta el punto de no poder proporcionar información de su disnea y crisis de disnea actual y pasada.
 - X: Información insuficiente para clasificar (*).
- (* Información insuficiente para clasificar debido a factores como la no cooperación del paciente o impedimentos físicos (por ejemplo, afasia).

9 . ANEXOS

9.1. Anexo 1. Primer artículo del compendio

Title

Definition of episodic dyspnea in cancer patients: a Delphi-based consensus among Spanish experts: the INSPIRA study.

Authors

Joaquim Julià-Torras MD¹, Miguel Ángel Cuervo-Pinna², Luis Cabezón-Gutiérrez MD, PhD³, Pedro C Lara⁴, Marisol Prats⁵, César Margarit⁶, Josep Porta-Sales MD, PhD⁷.

¹ Comprehensive Support Service - Palliative Care. Institut Català d'Oncologia. Badalona, Catalonia, Spain.

² Palliative Care Service. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz, Spain.

³ Medical Oncology Service. Hospital Universitario de Torrejón. Torrejón de Ardoz, Spain.

⁴ Radiation Oncology Service. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

⁵ Pneumology Service. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Catalonia, Spain.

⁶ Pain Unit. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, Spain.

⁷ Palliative Care Service, Institut Català d'Oncologia (ICO), Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), WeCare Chair: end of life care, Universitat Internacional de Catalunya. Barcelona. Spain.

Key words

Episodic dyspnea, dyspnea, breathlessness, cancer.

Corresponding author

Joaquim Julià-Torras, MD.

Head. Comprehensive Support Service – Palliative Care.

Institut Català d'Oncologia.

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Ctra Canyet s/n. 08916. Badalona. Catalonia. Spain

Telephone: +34 496 87 05

Fax:

E-mail: jjulia@iconcologia.net

ABSTRACT

Introduction

Episodic dyspnea is an increasingly-recognized phenomenon that occurs frequently in patients with cancer. Although numerous definitions have been proposed to describe episodic dyspnea, to date no common, widely-accepted definition has yet emerged. Without a clear, well-accepted definition, it is difficult to design rigorous clinical trials to evaluate candidate treatments for this emerging entity and to compare outcomes among studies. In this context, we performed a Delphi study involving a multidisciplinary group of Spanish specialists to reach a consensus definition of episodic dyspnea based on professional criteria in cancer patients.

Methods: Sixty-one specialists in medical oncology, radiation oncology, pneumology, palliative care, and pain management participated in a two-round Delphi methodology to assess 16 different questions on dyspnea-related terminology, including the definition of episodic dyspnea.

Results: The panel of experts reached consensus agreement on 75% of the 16 assessments proposed: 56.25% in agreement and 18.75% in disagreement. The term that most panelists considered most appropriate to define a dyspnea exacerbation was “dyspnea crisis”. The panelists disagreed that “dyspnea exacerbation” is equivalent to “dyspnea at effort” and that the presence of “dyspnea at rest” is required for an exacerbation to occur. However, there was wide agreement that exacerbations may or may not be predictable and can be triggered by comorbidities as well as emotional, environmental, or effort factors.

Conclusions: The broad consensus reached in this study is a necessary first step to design high quality methodological studies to better understand episodic dyspnea and to improve treatment.

Keywords: Episodic dyspnea; dyspnea; breathlessness; cancer.

Introduction

Dyspnea, also known as breathlessness, is a common and highly distressing symptom in cancer patients (1). The American Thoracic Society defines dyspnea as a “subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitatively distinct sensations that vary in intensity; the experience of dyspnea derives from interactions among multiple physiological, psychological, social, and environmental factors, and may induce secondary physiological and behavioral responses”.(2) The reported prevalence rate of dyspnea in patients with advanced cancer ranges from 29% to 74%. (3) Patients frequently report that this condition negatively affects quality of life and can even give rise to thoughts of impending death. (4)

Patients describe various types of dyspnea: continuous over time, intense flare-ups over background dyspnea, and solely episodic or intermittent dyspnea (5). Studies suggest that, in advanced cancer patients, episodic dyspnea may be more prevalent than background dyspnea, with a reported prevalence rate of up to 80% (6,7). Exacerbation of dyspnea, in fact, is designated using different terms, including acute (8), episodic (9), intermittent (10) and breakthrough. (11)

However, despite efforts to reach a consensus definition for episodic dyspnea, for instance, Simon et al., (12) an operative definition of episodic dyspnea in Spanish is lacking, which would allow Spanish-speaking health care professionals to properly identify patients with this condition to enroll them in international well-designed studies. Furthermore, some terms used in English, for example, breakthrough, and episodic, do not have an unambiguous translation to Spanish. Note that no Spanish speakers participated in the study by Simon et al (12).

In this context, the main aim of this Delphi study involving Spanish physicians was to reach a consensus definition of episodic dyspnea in cancer patients with a view to recruiting patients in future trials of candidate pharmacological treatments for episodic dyspnea. Additional aims were to determine the terminology to denote exacerbation and to define the characteristics of episodic dyspnea.

Materials and methods

Study design

The study was conducted from March to June 2017 using a modified, two-round Delphi method. The Delphi method has been described in detail elsewhere (13); briefly, it is a structured communication technique that allows a group of experts to compare opinions on complex or controversial topics for which the currently available scientific evidence is considered inadequate.

The process is structured in rounds in which participants indicate their level of agreement with specific statements related to the topic of interest. Participants provide their opinion and can also, if so desired, justify the opinion. When a round is completed, any assessments that have not received

sufficient consensus are submitted to another round in an attempt to achieve a broader consensus after revision. The present study was conducted in five-stages as follows: establishment of a nominal group, survey development; participant selection; Delphi rounds; and data collection and analysis.

Nominal group

The need for this study emerged from informal conversations among authors of this article who form the nominal group. This nominal group agreed to focus the Delphi method on a specific condition, namely cancer and, more specifically, lung cancer. The reason was to avoid introducing confounding factors in responders' minds that could distract them in their answers. It was understood that the agreed definition would need to be validated for other conditions (e.g. chronic obstructive pulmonary disease).

To ensure input from a wide range of clinical disciplines commonly involved in treating patients with lung cancer, experts from the following specialties were included: medical oncology, radiation oncology, pneumology, palliative care, and pain management. All nominal group members had extensive clinical experience (greater than 5 years) in treating dyspnea in patients with lung cancer. The nominal group was responsible for developing the study methodology, preparing the survey and study protocol, performing the statistical analysis, and interpreting the results.

Questionnaire

The online questionnaire included a total of 16 items: 15 statements (Tables 1 and 2) plus a proposed definition of episodic dyspnea (Table 4). The items were divided into three categories: terminology to denominate dyspnea exacerbations, characteristics of dyspnea exacerbations and C) definition of episodic dyspnea. The degree of agreement was assessed on a 9-point Likert scale ranging from 1 (complete disagreement) to 9 (complete agreement). Scores from 1 to 3 were considered to indicate "disagreement" with the statement, scores from 4 to 6 indicated "neither agreement nor disagreement", and scores ranging from 7 to 9 were considered to indicate "agreement". Respondents were allowed to make free-comments on any of the items analyzed by the nominal group.

Participants

Specialists from the fields of medical oncology, radiation oncology, palliative medicine, and pain management with at least 5 years' experience in treating cancer patients were invited to participate. Note that since the Delphi method is a systematic forecasting method that uses a panel of experts, there is no requirement to ensure the proportionality of participants in terms of affiliation or specialty. (14) Candidate specialists, recruited from all 17 autonomous regions of Spain, were identified as follows: 1) using a literature search to identify Spanish authors of cancer-related dyspnea studies, 2) experts proposed by the steering committees of the relevant Spanish medical societies, and 3) as proposed by the nominal group as having their well-known expertise in this area. Pain specialists were included because, beyond the treatment of pain, they are closely involved in the care of patients with advanced cancer in several Spanish regions. Twenty experts from each discipline were invited to participate. If the response rate was below 20% in a specific discipline, up to 10 additional experts

were invited to participate. Participants were contacted through an e-mail that explained the study aims and design. Ten participants were asked to complete the questionnaire in an initial pilot study, after which no further changes were made to the questionnaire. The responses from those 10 participants were included in the final analysis.

Ethical considerations

Participation was voluntary and no remuneration was provided. The survey instructions explicitly stated that the act of returning the completed survey was considered consent to participate. Although no patient data were collected, the study was approved by an Ethics Committee (ref. PR032/17).

Statistical Analysis

In accordance with the RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual (15), we tested the hypothesis that 80% of the hypothetical population of repeated ratings were within the same region (values from 1 to 3, from 4 to 6, and from 7 to 9) as the observed median. If we were unable to reject that hypothesis in a binominal test at the 0.33 level, the indication was rated with agreement. According to that definition, therefore, the cutoff we used for consensus was 66%.

A statement was therefore considered to have achieved agreement when > 66% of the specialists had indicated a level of agreement > 7 points on the 9-point Likert scale. Similarly, disagreement with the statement was considered when > 66% of respondents indicated a level of agreement < 3 points on the scale. (15) Agreement was considered indeterminate (neither agreement nor disagreement) for scores between 4 and 6. Statements with a high dispersion of opinions (interquartile range [IQR]>4) were also considered to be indeterminate. Statements for which no consensus was reached (either for or against) in the first round were evaluated again in the second Delphi round.

Invitation to the study, design of the online survey, and statistical analysis were performed by a contract research organization.

Results

A total of 151 experts in treating dyspnea in cancer patients were invited to participate in the study. In the first and second rounds, 68 and 61 participants, respectively, completed the questionnaire. The overall response rate was 40.4% (Table 3). Consensus was reached on nine statements (eight in agreement and one in disagreement) in the first round. The remaining seven assessments passed to the second round where consensus was obtained for three statements (one in agreement and two in disagreement); the experts failed to reach consensus on the remaining four statements. Therefore, after 2 rounds, consensus was reached on 12 of the 16 statements (75.9%): 9 in agreement (9/16; 56.3%) and 3 in disagreement (3/16; 18.8%). Mean and IQR values for the results for each category reported below are provided in brackets.

Terminology to denominate dyspnea exacerbation

The experts reached a consensus agreement that the most appropriate term for dyspnea exacerbation was “crisis de disnea” (dyspnea crisis) (mean = 7; IQR = 2). There was consensus disagreement regarding the use of “disnea intermitente” (intermittent dyspnea) (2.51; 1) (Table 1). Neither agreement nor disagreement was found for “disnea irruptiva” (breakthrough dyspnea) and “disnea episódica” (episodic dyspnea). The panelists were unable to reach agreement regarding the use of episodic dyspnea for all dyspnea exacerbation events (4.18; 3). Agreement was also indeterminate regarding “disnea basal” (baseline dyspnea) as equivalent to dyspnea at rest (5.59; 5). Panelists disagreed that “exacerbación de disnea” (dyspnea exacerbation) was equivalent to dyspnea at effort (2.93; 3).

Characteristics of dyspnea exacerbations

The experts disagreed that the presence of dyspnea at rest was required for dyspnea on effort to occur (mean = 3.07; IQR = 2). However, they strongly agreed that dyspnea exacerbation may be unpredictable (8.12; 1) or predictable (7.45; 2). Likewise, the experts also reached a consensus that a dyspnea exacerbation can be triggered by emotional factors (8.07; 1), effort (8.26; 1), environmental factors (7.84; 2), or comorbidities (8.13; 1). They also agreed that differentiation of the dyspnea exacerbation from physiological effort lay in the imbalance between the dyspnea intensity and exertion.

Definition of episodic dyspnea

The experts agreed with the proposed definition of episodic dyspnea as “aparición o incremento, en un paciente oncológico, de una dificultad respiratoria transitoria y desproporcionada, ocasionada por un desencadenante conocido (esfuerzo, factores emocionales, ambientales o comorbilidades) o desconocido, con la presencia o no de disnea de reposo” (the appearance or increase, in a cancer patient, of transitory and disproportionate breathing discomfort, caused by an unknown or known trigger (i.e., effort, emotional or environmental factors, or comorbidities), in the presence or absence of dyspnea at rest) (7.49; 1) (Table 4).

Discussion

This Delphi study, participated in by a wide range of Spanish experts with experience in treating lung cancer patients, revealed several interesting findings with regard to the definition of episodic dyspnea in cancer patients. In particular, our definition highlights the imbalance between the patient’s expected level of breathlessness in a particular situation and the actual degree of dyspnea experienced. This study provides a new perspective on the conceptualization of the phenomenon of dyspnea which could be helpful in identifying patients with episodic dyspnea for inclusion in future epidemiological or clinical trials. This is the first time that a consensus definition of episodic dyspnea has been reached for the Spanish language.

Episodic dyspnea is an increasingly recognized entity and appears to be the term that best defines the experience of patients with dyspnea. However, several different terms have been used to refer

to this phenomenon, including: breakthrough dyspnea, dyspnea attack, intermittent dyspnea, and dyspnea crisis, among others (5-8). Our definition of episodic dyspnea is the appearance or increase, in a cancer patient, of a transitory and disproportionate breathing discomfort, caused by a known or unknown trigger (i.e., effort, emotional or environmental factors, or comorbidities), in the presence or absence of dyspnea at rest.

This definition, which is similar to those of Simon et al. (12) and Reddy et al.(6), includes a comprehensive evaluation of the dyspnea linked to the subjective experiences of patients, regardless of how it is managed or treated (16,17). In the definition given by Simon et al. (12), episodic dyspnea starts beyond usual fluctuations in the patient’s perception [of dyspnea]. By contrast, our definition indicates that episodic dyspnea is present when there is an imbalance between the expected level of breathlessness in a given situation and the breathlessness actually experienced. This is consistent with the mismatch theory, which explains that the sensation of dyspnea at a pathophysiologic level is a discordance between outgoing motor signals to the respiratory muscles and incoming afferent information to the brain (18,19). There was strong agreement among our panelists in support of this definition.

Regarding the terms that best describe dyspnea exacerbations, the main differences between the terms proposed in our consensus were mainly semantic in nature. Although the term included in our definition was “disnea episódica” (episodic dyspnea), experts in our study agreed that the term “crisis de disnea” (dyspnea crisis) better defined this phenomenon.

This conflicting result merits some considerations. First, in the Spanish language, the preferred term among experts is “crisis de disnea” as it connotes an emergency; this is important as the presence of such a crisis in cancer patients is a real crisis, as described elsewhere (16). Second, the term “disnea episódica” (episodic dyspnea) denotes a time-limited phenomenon that occurs repeatedly over time but that does not encompass all of the possibilities of dyspnea exacerbations, as these may arise in an unpredictable manner without any specific pattern of onset or progression. Third, the preferred term in English language literature is episodic dyspnea and not dyspnea crisis since (according to some experts) the term crisis is too widely used in many aspects of medicine and even in daily life (5). Consequently, our nominal group -strongly supported by the expert group— decided to maintain the proposed definition rather than alter it to include the term of dyspnea crisis.

This decision was taken to recognize the strength of the definition as a whole rather than just a single word. It was assumed that the term “crisis de disnea” (dyspnea crisis) will be used in the Spanish language settings, while the term “disnea episódica” (episodic dyspnea) may also be used as a direct translation from the English language. In a nonsystematic review, Doneski (16) defined breathlessness crisis as sustained and severe resting breathing discomfort that occurs in patients with advanced, often life-limiting illness and overwhelms the patient and caregivers’ ability to achieve symptom relief. In contrast, our definition does not consider the role of caregivers since the patient’s experience is unrelated to the caregivers’ ability to cope with the situation and, it is clear that the crisis may or may not happen at rest.

The expert panel in our study was unable to reach consensus on the term “disnea irruptiva” (breakthrough dyspnea), mainly because of the widespread use of breakthrough pain, which could generate confusion given that breakthrough pain can only occur in the presence of background pain. By contrast, episodic dyspnea can occur with or without background dyspnea (7,20,21).

The panelists agreed that episodic dyspnea can occur in a predictable or unpredictable manner. They also agreed that it can be triggered by emotional factors (such as anxiety or fear), environmental factors (such as moisture, dust, or heat), effort, and/or exacerbation of comorbidities. All of these findings coincide with the consensus reached by Simon et al. (12) and by other authors (6,17,22). Some studies have described predictable episodic exacerbations related to environmental, psychosocial, or stress factors (23). In addition, the interaction between certain factors—such as effort and anxiety— can aggravate the dyspnea experience (24).

The experts did not reach consensus regarding equivalence between baseline dyspnea and dyspnea at rest. This may have occurred because some panelists consider baseline dyspnea to be continuous, except in periods of exacerbation or crisis. By contrast, dyspnea at rest could be interpreted as dyspnea that occurs when the patient does not exercise, as opposed to dyspnea on effort. If dyspnea is classified according to its intensity, then baseline dyspnea would be interrupted by a crisis (similar to what occurs in the assessment of pain intensity).

However, a significant aggravation of dyspnea may occur in patients with or without background dyspnea (25). If dyspnea is classified according to its relation to exercise, then there must be a difference between dyspnea at rest (i.e., without exercise) and dyspnea of greater or lesser effort, as described by the New York Heart Association for the functional classification of heart failure. However, most of the panelists agreed that episodic dyspnea is not equivalent to dyspnea on effort. This is because patients can experience an increase in breathlessness that is unrelated to the amount of effort made. The experts also agreed that dyspnea at rest need not be present to experience episodic dyspnea since a dyspnea crisis can occur in some cases without background dyspnea.

Limitations and strengths

Limitations of this study are similar to those observed in other studies that used the Delphi methodology, primarily the moderate response rate. The response rate for specialties varied substantially, with higher rates among palliative care and medical oncology specialists and lower rates among pneumologists and pain management experts. The higher participation rates for palliative care and medical oncology specialists thus meant that their opinions had a greater bearing on the final results. However, it is difficult to know what impact a more balanced participation rate would have had on the findings. Another issue was that the study was closed after two rounds, even though no consensus was reached for four of the statements, as the nominal group decided that performing additional rounds was unlikely to result in consensus.

Regarding the strengths of our study, one was the wide range of specialties of participants as this ensured a more comprehensive perspective of episodic dyspnea. Another was that the fact that most

of the statements resulted in a high degree of agreement among the specialists, which increased the strength and validity of the proposed definition. Finally, unlike other studies, we did not define the clinical characteristics of episodic dyspnea, which can only be described in an epidemiological study.

Conclusions

The final consensus definition of episodic dyspnea was as follows “aparición o incremento, en un paciente oncológico, de una dificultad respiratoria transitoria y desproporcionada, ocasionada por un desencadenante conocido (esfuerzo, factores emocionales, ambientales o comorbilidades) o desconocido, con la presencia o no de disnea de reposo” (the appearance or increase, in a cancer patient, of a transitory and disproportionate respiratory difficulty, caused by a known or unknown trigger (i.e., effort, emotional or environmental factors, or comorbidities), in the presence or absence of dyspnea at rest).

The consensus reached in this study, by better defining its terminology and characteristics, represents an important step towards expanding a better understanding of dyspnea and will allow researchers to conduct high-quality clinical trials to better characterize the clinical characteristics of episodic dyspnea and that identify optimal treatments aimed at improving the quality of life of cancer patients who experience episodic dyspnea.

Acknowledgments

Authors would like to thank all the specialists who participated in the study, the Research Unit of Luzán 5 (Madrid) for design and coordination of the work, and Dr. Fernando Sánchez Barrero and Bradley Londres for their help in the preparation of this manuscript. Kyowa Kirin Farmacéutica S.L.U. financed the work without participating in design, data analysis or in the writing of the article.

Conflict of interests

No competing financial interests exist.

Tables and figures

Table 1. Terminology to denominate dyspnea exacerbations.

ITEM	ROUND	MEAN	MEDIAN	%in ¹	IQR ²	RESULT
1. The most appropriate term to denominate dyspnea exacerbation is breakthrough dyspnea. <i>Para la denominación de las exacerbaciones de disnea el término más apropiado es el de disnea irruptiva.</i>						
	1	5,13	5	37,68	4	Indeterminate
	2	5,08	5	37,70	4	Indeterminate
2. The most appropriate term to denominate dyspnea exacerbation is episodic dyspnea. <i>Para la denominación de las exacerbaciones de disnea el término más apropiado es el de disnea episódica.</i>						
	1	5,26	5	46,38	3	Indeterminate
	2	4,93	5	40,98	4	Indeterminate
3. The most appropriate term to denominate dyspnea exacerbation is crisis of dyspnea. <i>Para la denominación de las exacerbaciones de disnea el término más apropiado es el de crisis de disnea.</i>						
	1	6,59	7	60,87	3	Indeterminate
	2	7	8	72,13	2	Agreement
4. The most appropriate term to denominate dyspnea exacerbation is intermittent dyspnea. <i>Para la denominación de las exacerbaciones de disnea el término más apropiado es el de disnea intermitente.</i>						
	1	3,12	3	62,32	2	Indeterminate
	2	2,51	2	86,89	1	Disagreement
5. The term episodic dyspnea is appropriate for all dyspnea exacerbations. <i>El término disnea episódica es adecuado para todas las exacerbaciones de disnea.</i>						
	1	4,49	4	34,78	4	Indeterminate
	2	4,18	5	36,07	3	Indeterminate
6. The term basal dyspnea is equivalent to dyspnea at rest. <i>El término disnea basal equivale a disnea de reposo.</i>						
	1	5,68	7	53,62	5	Indeterminate
	2	5,59	7	54,10	5	Indeterminate



ITEM	ROUND	MEAN	MEDIAN	%in ¹	IQR ²	RESULT
7. The term dyspnea exacerbation is equivalent to dyspnea at effort. <i>El término exacerbación de disnea equivale a disnea de esfuerzo.</i>						
	1	2,93	2	73,91	3	Disagreement

The Spanish language text is given in italics. ¹Percentage of answers in the 3-point region that includes the median ²IQR: Interquartile Range

Table 2. Characteristics of dyspnea exacerbations.

ITEM	ROUND	MEAN	MEDIAN	%in ²	IQR ³	RESULT
8. Dyspnea at rest is a necessary precondition to have dyspnea at effort. <i>Es necesario que exista disnea de reposo para que haya exacerbación de disnea.</i>						
	1	4.14	3	57.97		Indeterminate
	2	3.07	2	77.05		Disagreement
9. Dyspnea exacerbation may not be predictable. <i>La exacerbación de disnea puede ser no predecible.</i>						
	1	8.12	8	92.75	1	Agreement
10. Dyspnea exacerbation may be predictable. <i>La exacerbación de disnea puede ser predecible.</i>						
	1	7.45	8	81.16	2	Agreement
11. Dyspnea exacerbation can be triggered by emotional factors. <i>La exacerbación de disnea puede desencadenarse por factores emocionales.</i>						
	1	8.07	8	94.20	1	Agreement
12. Dyspnea exacerbation can be triggered by effort. <i>La exacerbación de disnea puede desencadenarse por esfuerzo.</i>						
	1	8.26	8	95.65	1	Agreement
13. Dyspnea exacerbation can be triggered by environmental factors. <i>La exacerbación de disnea puede desencadenarse por factores ambientales.</i>						
	1	7.84	8	92.75	2	Agreement
14. Dyspnea exacerbation can be triggered by comorbidities. <i>La exacerbación de disnea puede desencadenarse por factores intercurrentes como las comorbilidades.</i>						
	1	8.13	8	97.1	1	Agreement



ITEM	ROUND	MEAN	MEDIAN	%in ²	IQR ³	RESULT
15. The differentiation of dyspnea exacerbation with dyspnea of physiological effort lies in the disproportion in the intensity of dyspnea with respect to the effort made. <i>La diferenciación de la exacerbación de disnea con la disnea de esfuerzo fisiológico radica en la desproporción en la intensidad de la disnea respecto al esfuerzo realizado.</i>						
	1	6.94	8	71.01	2	Agreement

The Spanish language text is given in italics. ¹Percentage of answers in the 3-point region that includes the median ²IQR: Interquartile Range

Table 3. Number and response rate of participants by specialty.

SPECIALTY	INVITED	ROUND 1	ROUND 2	RESPONSE RATE
Palliative Medicine	30 (19.9%)	24 (35.3%)	23 (37.7%)	76%
Medical Oncology	30 (19.9%)	20 (29.4%)	20 (29.4%)	66%
Radiation Oncology	30 (19.9%)	15 (22.0%)	11 (18.0%)	36%
Pneumology	22 (14.6%)	5 (7.4%)	4 (6.6%)	18%
Pain Management	39 (25.7%)	4 (5.9%)	3 (4.9%)	7%
TOTAL	151 (100%)	68 (100%)	61 (100%)	40%

Table 4. Assessment of proposed definition of episodic dyspnea.

ITEM	ROUND	MEAN	MEDIAN	%in ¹	IQR ²	RESULT
16. Episodic dyspnea is defined as the appearance or increase, in an oncological patient, of a transitory and disproportionate respiratory difficulty, caused by a known or unknown trigger, with or without the presence of dyspnea at rest. <i>Se define disnea episódica como la aparición o incremento, en un paciente oncológico, de una dificultad respiratoria transitoria y desproporcionada, ocasionada por un desencadenante conocido o desconocido, con la presencia o no de disnea en reposo.</i>						
	1	7.49	8	80.88	1	Agreement

The Spanish language text is given in italics. ¹Percentage of answers in the 3-point region that includes the median ²IQR: Interquartile Range

- Lok CW: Management of breathlessness in patients with advanced cancer: A narrative review. *Am J Hosp Palliat Med* 2016;33:286–290.
- Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al.: An official American thoracic society statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435–452.
- Damani A, Ghoshal A, Salins N, et al.: Prevalence and intensity of dyspnea in advanced cancer and its impact on quality of life. *Indian J Palliat Care* 2018;24:4–9.
- Yates P, Zhao I: Update on complex nonpharmacological interventions for breathlessness. *Curr Opin Support Palliat Care* 2012;6:144–152.
- Simon ST, Bausewein C, Schildmann E, et al.: Episodic breathlessness in patients with advanced disease: A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2013;45:561–578.
- Reddy SK, Parsons HA, Elsayem A, et al.: Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 2009;12:29–36.
- Weingärtner V, Scheve C, Gerdes V, et al.: Characteristics of episodic breathlessness as reported by patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: Results of a descriptive cohort study. *Palliat Med* 2015;29:420–428.
- Escalante CP, Martin CG, Elting LS, et al.: Identifying risk factors for imminent death in cancer patients with acute dyspnea. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:318–325.
- Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, et al.: Effect of prophylactic fentanyl buccal tablet on episodic exertional dyspnea: A pilot double-blind randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 2017;54:798–805.
- Dye L, Freed JK, Leschke JR, Pagel PS: A rare cause of intermittent dyspnea, occasional palpitations, and atypical chest discomfort. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32:2031–2033.
- Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, et al.: 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;47:209–217.
- Simon ST, Weingaertner V, Higginson IJ, et al.: Definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness: Consensus by an international Delphi survey. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:828–838.
- Jones J, Hunter D: Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311:376–380.
- Starkweather DB, Gelwicks L, Newcomer R: Delphi forecasting of health care organization. *Inquiry* 1975;12:37–46.

16. 15. Fitch K, Bernstein SJJ, Aguilar MDD, et al.: The RAND/ UCLA appropriateness method user's manual. Santa Monica, CA: RAND Corporation, 2001. https://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MRR69.html (last accessed November 13, 2018).
17. Donesky DA: Management of acute breathlessness in the person with chronic refractory breathlessness. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015;9:212–216.
18. Cabezón-Gutiérrez L, Khosravi-Shahi P, Custodio-Cabello S, et al.: Opioids for management of episodic breathlessness or dyspnea in patients with advanced disease. *Support Care Cancer* 2016;24:4045–4055.
19. Mugharbil ZH, Tannenbaum M, Schapira H: Retroperitoneal malignant fibrous histiocytoma: Case report and literature review. *Mt Sinai J Med* 1987;54:158–161.
20. Pohl G, Gaertner J: Pathophysiology and diagnosis of dyspnea in patients with advanced cancer. *Wien Med Wochenschr* 2009;159:2324:571–576.
21. Simon ST, Higginson IJ, Benalia H, et al.: Episodic and continuous breathlessness: A new categorization of breathlessness. *J Pain Symptom Manage* 2013;45:1019–1029.
22. Mercadante S, Fusco F, Caruselli A, et al.: Background and episodic breathlessness in advanced cancer patients followed at home. *Curr Med Res Opin* 2017;33:155–160.
23. Mercadante S, Aielli F, Adile C, et al.: Epidemiology and characteristics of episodic breathlessness in advanced cancer patients: An observational study. *J Pain Symptom Manage* 2016;51:17–24.
24. Chan CWH, Richardson A, Richardson J: A study to assess the existence of the symptom cluster of breathlessness, fatigue and anxiety in patients with advanced lung cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2005;9:325–333.
25. Bailey PH: The dyspnea-anxiety-dyspnea cycle—COPD patients' stories of breathlessness: "It's scary/when you can't breathe." *Qual Health Res* 2004;14:760–778.
26. Mercadante S: Episodic breathlessness in patients with advanced cancer: Characteristics and management. *Drugs* 2018;78:543–547.

9.2. Anexo 2. Segundo artículo del compendio.

Prevalence, clinical characteristics, and management of episodic dyspnea in advanced lung cancer outpatients: a multicenter nationwide study. The INSPIRA-DOS study.

Authors

Joaquim Julià-Torras, MD^{1,2}, Juan Manuel Almeida³, Álvaro Gándara del Castillo⁴, Jesús González-Barboteo, MD, PhD^{5,6}, DC Forero⁷, Salvador Alegre⁸, Miguel Ángel Cuervo-Pinna⁹, Judit Serna¹⁰, Nerea Muñoz-Unceta^{11,12}, Alberto Alonso-Babarro¹³, Queralt Miró Catalina^{14,15}, Deborah Moreno-Alonso, MD, PhD^{2,5}, Josep Porta-Sales, MD, PhD^{2,16}.

¹ Palliative Care Department. Institut Català d'Oncologia. Badalona, Spain.

² School of Medicine and Health Science. Universitat Internacional de Catalunya. Barcelona, Spain.

³ Palliative Care Unit. Complejo Hospitalario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria, Spain.

⁴ Palliative Care Unit. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid, Spain.

⁵ Palliative Care Department. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Spain.

⁶ Palliative Care Research Group. EPIBELL Programme, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), Spain.

⁷ Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida, Spain.

⁸ Hospital de San Lázaro. Sevilla, Spain.

⁹ Palliative Care Service. Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz, Spain.

¹⁰ Support and Palliative Care Unit. Hospital Universitari Campus Vall d'Hebron. Barcelona, Spain.

¹¹ Medical Oncology Department. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid, Spain.

¹² Medical Oncology Department. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla and Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL). Santander, Spain.

¹³ Palliative Care Unit. Hospital Universitario La Paz. Madrid, Spain.

¹⁴ Unitat de Suport a la Recerca de la Catalunya Central. Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina. Sant Fruitós de Bages, Spain.

¹⁵ Servei d'Atenció Primària Bages-Berguedà-Moianès. Gerència Territorial de Barcelona. Institut Català de la Salut. Manresa, Spain.

¹⁶ Director. WeCare Chair: End-of-life Care. Universitat Internacional de Catalunya. Sant Cugat del Vallès-Barcelona, Spain.

Running title

Episodic dyspnea in lung cancer patients.

Address correspondence to:

Joaquim Julià-Torras, MD

jjulia@iconcologia.net

Palliative Care Department. Institut Català d'Oncologia.

Planta 4. Edifici Materno-infantil. Hospital Germans Trias i Pujol.

Ctra. Canyet s/n. Badalona (Barcelona) 08916.

Catalonia, Spain.

Keywords

Episodic dyspnea, breathlessness, dyspnea, lung cancer, neoplasm, palliative care.

ABSTRACT

Background: Episodic dyspnea (ED) is a common problem in patients with advanced lung cancer (LC). However, the prevalence of ED and other related aspects in this patient population is not known.

Objectives: To assess and describe the prevalence, clinical features, treatment and risk factors for ED in outpatients with advanced LC.

Design: Multi-center cross-sectional study.

Subjects: Consecutive sample of adult outpatients with advanced LC.

Measurements: We assessed background dyspnea (BD), the characteristics, triggers, and management of ED. Potential ED risk factors were assessed through multivariate logistic regression.

Results: A total of 366 patients were surveyed. Overall, the prevalence of ED was 31.9% (90% in patients reporting BD). Patients reported a median of one episode per day (interquartile range [IQR]: 1-2), with a median intensity of 7/10 (IQR: 5-8.25). ED triggers were identified in 89.9% of patients. ED was significantly associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD; $p=0.011$), pulmonary vascular disease ($p=0.003$), cachexia ($p=0.002$), and palliative care ($p<0.001$). Continuous

oxygen use was associated with higher risk of ED (odds ratio [OR]: 9.89; $p<0.001$). Opioids were used by 44% patients with ED.

Conclusions: ED is highly prevalent and severe in outpatients with advanced LC experiencing BD. The association between intrathoracic comorbidities and oxygen therapy points to alveolar oxygen-exchange failure having a potential etiopathogenic role in ED in this population. Further studies are needed to better characterize ED in LC in order to better inform treatments and trial protocols.

Introduction

Dyspnea is a common symptom of cancer and other illnesses.⁽¹¹⁵⁾ The multidimensional impact of breathlessness has been widely reported.^(116,117) Dyspnea may present in different forms: persistent dyspnea (background dyspnea[BD]), and sometimes high intensity, short duration flares, known as episodic dyspnea (ED).^(9,48)

Early studies conceptualized⁽⁴⁸⁾, defined⁽⁵⁴⁾ and described⁽⁶⁸⁾ ED as a phenomenon affecting patients with different diseases, but mainly chronic pulmonary obstructive disease(COPD), heart failure, lung cancer(LC) and interstitial lung disease. The reported prevalence of ED in patients with advanced cancer is around 80%^(67,87) with most episodes ≤ 10 minutes.^(69,87) and of moderate intensity according to established cut-off points.⁽⁸³⁾ Patients with ED experience from 1-5 episodes of ED/day⁽³⁹⁾ generally triggered by exertion and/or psychological factors, although the precipitating factors cannot always be identified. Although the characteristics of ED are similar in patients with COPD and LC, some differences have been described, including shorter duration, less intense and mainly diurnal episodes in LC compared to COPD⁽⁷⁷⁾ and differences in coping strategies. A recent publication also provided a specific definition of ED for cancer patients.⁽⁹⁾

A study assessing the prevalence of dyspnea in a general cancer population found that the highest incidence^(84%) was observed in ambulatory LC patients.⁽⁴⁵⁾ In cancer patients nearing the end of life, the risk of dyspnea is higher in those with lung involvement.⁽¹¹⁸⁾ LC patients have a high risk of developing BD and ED due to the underlying pathophysiology and other related factors.

The prevalence of ED in patients with LC has never been specifically investigated. Patients with LC had been included in previously conducted studies along with other patients with different cancer origins but the information of LC patients' subset was not disaggregated. The aim of this study was to assess the prevalence of ED, describe the clinical features and current treatment of ED and identify associated risk factors of ED in patients with advanced lung cancer.

Patients and methods

This was a multicenter cross-sectional study involving adults with advanced LC. Patients with a pathologic diagnosis of stage III-IV(73) LC receiving treatment at outpatient medical oncology and palliative care clinics at ten participating hospitals in Spain were consecutively enrolled at the office appointment or while receiving anti-tumor treatment as out-patients. All participants were informed about the study protocols and aims. Those who agreed to participate were required to sign the informed consent form prior to inclusion. Exclusion criteria were as follows: cognitive failure(≥ 3 errors in the short portable mental status questionnaire[SPMSQ], Spanish version)(119), any acute exacerbation due COPD and chronic heart failure(CHF)(74,75), hemoglobin level of ≤ 8 gr/dL in the most recent blood test.(76) The study was approved by the Ethics Committee at all participating centers.

Study variables are shown in Table 1. The presence or absence of dyspnea was assessed for week prior to the scheduled visit (see Data Report Form in supplemental material). ED was considered present when patients reported an experience that matched with the stated ED definition: “the appearance or increase, in an oncological patient, of a transitory and disproportionate respiratory difficulty, caused by a known or unknown trigger, with or without the presence of dyspnea at rest”.(9) Data on pharmacological and nonpharmacological management were recorded. Data retrieved from clinical records were collected by trained clinical staff (nurses and physicians). Data not retrieved from clinical records(Table 1) were collected through patient interviews conducted by trained staff at the outpatient clinic, regardless whether this was a first or consecutive visit.

Sample size

We assumed a dyspnea prevalence of 56%(77) for stage III-IV patients. Using these assumptions, with 95% confidence intervals (CI), an accuracy of 6% and an expected loss of 25%, we calculated that 351 patients would be needed to reliably estimate the prevalence of ED.

Statistical analyses

Categorical variables are shown as absolute frequency and percentages with 95% CIs. Continuous variables are presented as means with standard deviations(SD) or as medians and interquartile range(IQR). Categorical data were compared using either Chi Square test or Fisher's exact test, as appropriate. Continuous variables were compared using the Student's t-test or Mann-Whitney test depending on the distribution(normal or non-normal). Normality was checked with Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk test. To identify potential variables associated with the risk of ED, multivariate logistic regression models were fitted to test potential associations between patients reporting ED and principal confounders: sex, age, comorbidities, cancer-related variables, current treatments. The model results are shown as odds ratios(OR) with 95% CIs. For variables with missing data, we used multiple imputation from multivariate imputation by chained equations(MICE),(120) to include them in the model. Predictive mean matching was used for continuous variables, logistic regression for binary variables, and multinomial logistic regression for categorical variables. P values < 0.05

were considered statistically significant. All statistical analyses were performed with the R statistical software v. 3.6.1.(121)

Results

A total of 426 patients were invited to participate in the study and 366(85.9%) were included. Reasons for exclusion were: cognitive failure(n=28), acute dyspnea(n=11), and refusal to participate(n=21). Patients were enrolled from April 20, 2018 to December 12, 2019. The sample characteristics are shown in Table 2.

Background dyspnea and episodic dyspnea

Of the 366 patients, 135(35.5%) patients reported BD, with a median intensity of 4/10(IQR:3-5) 117 patients reported ED(90% of patients with BD and 31.9% overall). As shown in Table 2, performance status was significantly worse in patients who reported ED. Patients with ED were more affected by cachexia and received fewer disease-specific therapies. Intrathoracic comorbidities(COPD, pulmonary vascular disease, heart failure) were also significantly more common in patients with ED. Patients on palliative care had significantly more ED than patients receiving disease-specific treatments($p < 0.001$).

Overall, patients reported a median of one ED episode per day, with a median intensity of 7/10($\geq 5/10$ in 75% of patients). Triggers were reported by 105 of the 117 patients with ED(89.9%); physical activity was the most common trigger(n=101;96.2%) followed by emotional triggers(n=42;40.8%). The characteristics and management of ED are shown in Table 3.

Treatment of episodic dyspnea

Table 4 shows the usual treatments administered for ED in the participants. A total of 154 patients(42.1%) took opioids on a regular basis, mainly morphine(n=84; 22.9%) and transdermal fentanyl(n=52;14.2%). The use of opioids($p=0.035$), inhaled bronchodilators($p=0.007$), oral steroids($p=0.001$) and oxygen therapy($p < 0.001$) were more frequently reported by patients experiencing ED(Table 3). ED was managed pharmacologically in 79 patients(67.5%), nonpharmacologically in 86(84.6%) and with both strategies in 77(65.8%). See Tables 2 and 4 for details.

Patients reported implementing pharmacological measures for ED later than nonpharmacological measures(median time:5'vs2'; $p=0.013$). The beneficial effects were faster with nonpharmacological measures(median time:5'vs10'; $p=0.075$). The median time to episode resolution was 15 minutes with drugs versus only 6.5 minutes with nonpharmacological strategies($p=0.107$).

Risk factors associated with episodic dyspnea

On the logistic regression model (Table 5), the presence of pulmonary vascular disease was associated with an increased risk of ED (OR:3.50) although this did not reach statistical significance. Patients with ED had an increased risk of requiring continuous or intermittent oxygen therapy (OR:9.89; $p < 0.001$ and OR:3.61; $p = 0.007$ respectively).

Discussion

This is the first epidemiological study of ED in patients with advanced LC. This multicenter study shows that one-third of the patients reported ED and 90% of patients with BD reported ED. ED was more common in patients with lower performance status, cachexia, and in those with intrathoracic comorbidities (pulmonary vascular disease, COPD or heart failure). The use of oxygen therapy was more common in patients with ED. It seems likely that alveolar oxygen-exchange failure could play an important role in ED in our population, and that certain triggers (e.g. exertion or tachycardia associated with anxiety) may promote greater demand for oxygen that cannot be satisfied, thus leading to ED. These factors could be the differentiating factor between patients with LC and those with other cancer types in which the etiology of dyspnea is mainly extrathoracic.

Episodic dyspnea frequency and clinical features

Previous studies have evaluated the prevalence of ED in mixed samples of patients with diverse advanced diseases (55,69,77) and cancer (39,56,64,87). The aim of early studies on ED (39,69,77) was mainly to characterize this phenomenon disregarding the underlying condition. The only early study that included only patients with advanced cancer was performed by Reddy et al. (39), but underpowered. Even though, the reported prevalence of ED in those studies ranged from 71%-100%, non-triggered ED was reported in 22% to 49% of cases. However, others (122) have found that non-triggered ED commonly has an underlying emotional driver. Mercadante et al. published three studies (56,64,87) on ED. The first of these was a survey (56) of 921 patients (LC 22.6%) with different types and stages of cancer and different settings. ED rate in the previous 24 hours was 20.4% but 70.9% in those with BD. In the second study (64), the authors surveyed 347 patients (LC, 23%) at home with an ED rate in the whole sample of 27.9% and 79.5% in the BD subgroup. The third study (87) included 439 cancer patients (LC 22.5%) admitted to an acute pain relief and supportive/palliative care unit. The overall ED rate was 6.1% and 67.5% in those with BD. In our study, the ED rate was much higher than previous studies (31.9% overall and 90% in the BD subset) probably due to patient population (advanced LC). Our data also demonstrate the relevance of BD in the presence of ED and the uncertain existence of ED without an identified trigger, confirming the observations made by Linde et al. (122)

In our study patients experienced a median of one episode of ED/day, although a substantial proportion (25%) reported ≥ 2 episodes/day, similar to the findings reported by Weingärtner et al. (77) in the subgroup of patients with LC. This indicates that ED in LC is rather common. Previous studies have

shown that ED episodes are usually severe. (83) In our cohort the median intensity 7/10 was similar to the mean intensity values (7/10) for ED reported in other studies. (56,64,87) The most reported trigger of ED is exertion followed by emotional factors (55,56,69) which is consistent with our findings. The duration of ED in our study was relatively short: 15 minutes after pharmacological treatment and 6.5 minutes after nonpharmacological measures. Other authors have also reported short ED durations (<10 minutes) in 84% (69) and 79.9% of cases of patients with LC. (77)

Considering our sample of outpatients with relatively good performance status, we had expected to observe more daily episodes of ED. This finding can be explained by the wide variability among patients with LC in the perceived unpleasantness of dyspnea. In some cases, even though an external observer might consider the ED episode to be severe, some patients may consider the episode to be a normal fluctuation of their BD, and thus do not report it as ED. (88) Stowe et al. (66), in a sample of patients with advanced LC, reported that patients found it difficult to quantify the frequency, duration, and relative severity of ED.

Episodic dyspnea and comorbidities

Comorbidities play a role in ED, not only limiting exertional capacity, but also because exacerbations are triggers of ED. (9,54) We found that COPD, pulmonary vascular disease, heart failure and cachexia were significantly more common in patients reporting ED. Exertion plays a prominent role as a trigger of ED (96.6% of patients) and the use of oxygen is nearly 10-times greater in patients with ED versus those without ED. Then, it is reasonable to speculate about the potential specific relevance of alveolar oxygen-exchange failure in advanced LC patients who develop ED, and how certain triggers (e.g., tachycardia with exertion and/or anxiety) may stimulate an unmet demand for more oxygen. Thus, alveolar oxygen-exchange failure could be considered the main, differentiating etiopathogenic factor of ED in patients with LC versus other cancers with greater systemic involvement where muscle loss can play an important additional role. In fact, a recent study (34) in a sample of 1027 cancer patients (LC=26%) confirmed the association between weight and muscle loss with clinical worsening of dyspnea.

It is well known that COPD is an additional factor in exertional pulmonary hypertension and hypoxemia like pulmonary hypertension associated with pulmonary thromboembolism, (92) this can lead to increased right ventricular afterload and under-recruitment of pulmonary alveoli. This mechanism plays a key role in exercise triggered ED in this population (93) as well as left heart failure (94) and cancer. (95) Some reports have found that comorbidities, such as COPD (96) or pulmonary embolism (47) are often underdiagnosed in patients with LC. Mercadante et al. (56) found that COPD (OR:3.2; $p < 0.0001$) increased the risk of BD but not ED. Those same authors (87) found that LC was independently associated with BD. Both findings suggest that ED may be superimposed on BD (mainly in patients with LC), a hypothesis that is supported by the high prevalence of ED in patients reporting BD but not in all LC patients, as observed in our study and previous epidemiological studies. The multicausal etiopathogenic origin of ED, including emotional factors, suggest that LC patients with BD would benefit from a comprehensive evaluation of ED (including cardiac ultrasound and lung circulation-ventilation

scintigraphy) to identify the contributing factors and offer the most accurate etiopathogenic-directed interventions.

Emotion-triggered ED was highly prevalent (40.8%). In the literature (55), commonly panic, anger and excitement (68) have been described as potential triggers of ED and associated with predictable and unpredictable episodes of dyspnea. (89) Some authors (52) have described a phenomenon called “dyspnea crisis” which is defined as a “sustained and severe resting breathing discomfort at rest that occurs in patients with advanced illness and overwhelms the patient and caregivers’ ability to achieve symptom relief”. Dunger et al. (89) described two different types of dyspnea crisis: “physical” and “psychological”.

Treatment of episodic dyspnea

Patients with ED used more background opioids, inhaled bronchodilators and oral steroids compared to patients without ED. Other studies describe similar medications. (56) For the specific treatment of ED, 44.4% of patients used opioids, most commonly nasal or transmucosal fentanyl and oral immediate release morphine. Due to the short duration of ED episodes (<10 minutes), (69,87) oral immediate release morphine might be inadequate for the management of most episodes (77) due to its slow onset of action (20 to 30 minutes). (123) Transmucosal fentanyl formulations have a fast action (5 to 15 minutes), offering a potential role in ED management. (109) Four double-blind randomized placebo-controlled trials (50,53,58,98) enrolling 106 mixed sample cancer patients (LC:12%-36%) evaluated various transmucosal fentanyl formulations for the prophylactic treatment of induced exertional ED. All of those RCTs showed a potential benefit for fentanyl.

Opioids relieve both intensity and unpleasantness of dyspnea by acting in the limbic and cortical brain areas. (109) Opioids may be underused in the treatment of BD and ED in the outpatient setting and could be a surrogate indicator for the high prevalence of COPD in LC patients. Anxiolytics were also used by 21.8% of patients in our sample.

We found that nonpharmacological and pharmacological interventions were used simultaneously. Nonpharmacological measures were initiated first, probably because exertion was the most common ED trigger, leading the patient to interrupt activity as the first nonpharmacological measure. Full therapeutic effect of nonpharmacological measures was also faster than drug interventions.

On the logistic regression model, oxygen use was significantly associated with ED ($p < 0.001$ and $p = 0.007$ respectively). This finding is consistent with a previous study showing that oxygen was widely used among patients to treat ED. (70) Nevertheless, continuous or intermittent use of oxygen may be indicative for more advanced illness with limited pulmonary performance.

Limitations and strengths

Our study has several potential limitations. First, patients reported ED for the 7 days prior to the visit, which could be influenced by recall bias, leading to underreporting of mild-moderate episodes

of ED. Nevertheless, given that the study was carried out in an outpatient clinic, if we had assessed dyspnea for the day of the visit, this would likely have overestimated the frequency (due to increased pre-visit anxiety and exertion). Moreover, seven-day recall for symptoms is usual in outpatient clinical visits. Second, the possible exclusion of some patients that experienced ED would affect the reported prevalence of ED, but we believe that this effect should be minimal given the similar rates described in other studies. The high levels of emotional-triggered ED found may be affected by the negative feed-back cycle of dyspnea and anxiety, which we tried to minimize. Third, the cross-sectional design limits the directionality of associations among the study variables. Another limitation of the study is that dyspnea was not explored with validated tools to assess neither its impact in physical activities nor in physical and emotional components of breathlessness. Finally, this is a model with quite variables given the study sample. However, all the variables for which we have adjusted are clinically relevant and since the aim of the model is to estimate the individual effect of each variable on the response, we have met the criteria (101) in order to avoid an overestimation.

The strengths of our study are the multicenter design and the large number of patients enrolled, making this the largest study to date to specifically assess ED in advanced LC. Another strength is the patients’ diverse clinical status, who were recruited from both oncology and palliative care clinics.

Conclusions

In this study with patients with advanced LC, ED was highly prevalent (90%) among those reporting BD. Clinical features were similar to those reported in other studies in mixed groups of cancer patients. The high proportion of patients with ED who presented intrathoracic comorbidities and/or cachexia and the high use of oxygen therapy, offer clues to possible underlying pathophysiological mechanisms of ED; however, more studies are needed to better elucidate these mechanisms. The prominent role of exertion as a trigger and the fast relief found after stopping activity explains the limited use of pharmacological treatment in our sample.

Acknowledgements

We would like to thank Bradley Londres for English Language editing. We thank the WeCare: End-of-life Care Chair of the Universitat Internacional de Catalunya. We would like to have a special recognition in the memory of Dr. José Espinosa who contributed recruiting patients.

Authors’ contributions

J.J-T and J.P-S designed the study. All authors recruited patients. J.J-T, D.M-A and J.P-S contributed to the final manuscript. QM performed the statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Conflicts of interest

The authors declared no potential conflicts of interest regarding the research, authorship and/or publication of this article.

Funding

Kyowa Kirin Farmacéutica S.L.U. financed the work without participating in design, data analysis or writing of the article.

Clinical Palliative Care Program

Ours is a Palliative Care (PC) department in a public monographic cancer center attached to a public university general hospital. The PC team consists in four physicians, two nurses, one social worker and one psycho-oncologist all of them with advanced certification in palliative care. The staff is available in working days from 8 am to 5 pm. The rest of hours are attended by members of the medical oncology shift. The PC attends an average of 400 inpatients per year, 1,200 referrals to the PC supportive team and 450 new patients at the office. The median of in-program follow-up is 260 days.

Table 1. Main study variables.

TYPE		DEMOGRAPHIC
VARIABLE	DESCRIPTION	
Age	Years according to patient's report	
Gender	Woman or man according to patient's report	
Tobacco smoking past history	Yes or No according to patient's report	
Currently smoking	Yes or No according to patient's report	

TYPE		COMORBIDITIES
VARIABLE	DESCRIPTION	
Asthma	Yes or No according to clinical records	
COPD	Yes or No according to clinical records	



VARIABLE	DESCRIPTION
Radiation-induced pneumopathy	Yes or No according to clinical records
Chemotherapy-induced pneumopathy	Yes or No according to clinical records
Pulmonary vascular disease	Yes or No according to clinical records
Heart failure	Yes or No according to clinical records
Other cardiorespiratory disorder	Yes or No according to clinical records

TYPE		CANCER STATUS AND TREATMENT
VARIABLE	DESCRIPTION	
Time from lung cancer diagnosis	Time since pathological diagnostic and study in months according to clinical records	
Current lung cancer stage (73)	III or IV according to clinical records	
Lung involvement	Unilateral or Bilateral according to clinical records	
Pleural involvement	Yes (unilateral or bilateral) or No according to clinical records	
Liver metastases	Yes or No according to clinical records	
Cancer cachexia	Yes or No according to clinical records	
ECOG PS	0, 1, 2, 3, 4 according to patient's report	
Current cancer treatment	According to clinical records <ol style="list-style-type: none"> 1. Disease oriented therapy (receiving any cancer history modifying therapy at the time of study according to medical records). 2. Supportive (not receiving any cancer history modifying therapy at the time of the study with evidence of disease progression according to medical records). 3. Other (not fulfilling any of the previous criteria). 	
Duration of disease-specific therapy	Time in months from starting current cancer treatment to study according to medical records	



VARIABLE	DESCRIPTION
Type of current cancer treatment	According to clinical records: <ol style="list-style-type: none"> 1. Chemotherapy 2. Radiotherapy 3. Immunotherapy 4. Enzyme inhibitors 5. Monoclonal antibodies 6. Supportive care only 7. Other

TYPE	CURRENT REGULAR TREATMENT
------	---------------------------

VARIABLE	DESCRIPTION
Drug	According to patient's report
Route of administration	According to patient's report <ol style="list-style-type: none"> 1. Oral 2. Sublingual 3. Inhaled 4. Subcutaneous 5. Transdermal 6. Nasal 7. Rectal
Dose	According to patient's report
Oxygen therapy	Yes or no according to clinical records
Oxygen therapy use	According to patient's report: <ol style="list-style-type: none"> 1. Continuous (> 12 hours / day) 2. During ED (only used during the episode of ED) 3. Discontinuous not in ED (< 12 hours / day)
Respiratory physiotherapy	Yes or no according to patient's report

TYPE	DYSPNEA
------	---------

VARIABLE	DESCRIPTION
Dyspnea in the last week	Yes or no according to patient's report
Dyspnea intensity at the visit	VNS (0-10) according to patient's report
Average intensity in the last week	VNS (0-10) according to patient's report

TYPE	EPISODIC DYSPNEA
------	------------------

VARIABLE	DESCRIPTION
ED in the last week	Yes or No according to patient's report
Number of episodes in the last week	Number of episodes according to patient's report
Number of daily episodes during the last week	Number of episodes according to patient's report
Worst ED intensity in the last week	VNS (0-10) according to patient's report
Triggering factors	Yes or No according to patient's report
Physical activity	Yes or No according to patient's report
Environmental	Yes or No according to patient's report
Emotional	Yes or No according to patient's report
Drugs	Yes or No according to patient's report
Others	Yes or No according to patient's report

MANAGEMENT OF EPISODIC DYSPNEA	
TYPE	PHARMACOLOGICAL
VARIABLE	DESCRIPTION
Number of episodes treated with drugs	Number of episodes according to patient's report
Time until treatment	Time in minutes from ED onset to pharmacological treatment according to patient's report
Onset time of the drug effect	Time in minutes from pharmacological treatment to onset of drug effect according to patient's report
Full relief time after drug taking	Time in minutes from pharmacological treatment to full relief of ED according to patient's report
TYPE	
Steroids (parenteral)	Yes or No according to patient's report
Steroids (inhaled)	Yes or No according to patient's report
Beta adrenergic (inhaled)	Yes or No according to patient's report
Anticholinergic (inhaled)	Yes or No according to patient's report
Other inhaled drugs	Yes or No according to patient's report
Anxiolytics	Yes or No according to patient's report
Opioids	Yes or No according to patient's report
Type of opioid	According to patient's report: 1. Morphine 2. Fentanyl 3. Oxycodone 4. Methadone 5. Buprenorphine 6. Tapentadol 7. Codeine 8. Tramadol



VARIABLE	DESCRIPTION
Route of administration	According to patient's report: 1. Oral 2. Sublingual 3. Inhaled 4. Subcutaneous 5. Transdermal 6. Nasal 7. Rectal

TYPE	NON-PHARMACOLOGICAL
VARIABLE	DESCRIPTION
Number of episodes treated without drugs	According to patient's report
Time until treatment	Time in minutes from ED onset to non-pharmacological measure according to patient's report.
Onset time of non-pharmacological measure effect	Time in minutes from non-pharmacological measure to onset of effect according to patient's report.
Full relief after measure	Time in minutes from non-pharmacological measure to full relief of ED according to patient's report.
TYPE	
Oxygen	Yes or No according to patient's report
Physiotherapy	Yes or No according to patient's report
Fan / cool face draught	Yes or No according to patient's report
Rest	Yes or No according to patient's report
Others	Yes or No according to patient's report

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; **ECOG PS:** Eastern Conference Oncology Group Performance Status; **VNS (0-10):** Visual Numerical Scale (0: none to 10: worst possible).

Tabla 2. Characteristics of patients included in the study.

VARIABLE	CC	ALL SAMPLE (n=366)	CC	PATIENTS NOT REPORTING ED (n=249)	CC	PATIENTS REPORTING ED (n=117)	P-value
		n (%)		n (%)		n (%)	
Age (years) mean (SD)	366	65 (12.7)		64.5 (13.1)		66.1 (11.7)	0.539 ^a
Gender (women; men)	366	119 (32.5); 247 (67.5)		80 (32.1); 169 (67.9)		39 (33.3); 78 (66.6)	0.912 ^b
ECOG PS	333		222		111		<0.001^b
0		69 (18.9)		53 (21.3)		16 (13.8)	
I		148 (40.5)		111 (44.6)		37 (31.9)	
II		87 (23.8)		51 (20.5)		36 (31.0)	
III		29 (7.9)		7 (2.8)		22 (18.9)	

TYPE		PAST-HISTORY					
VARIABLE	CC	ALL SAMPLE (n=366)	CC	PATIENTS NOT REPORTING ED (n=249)	CC	PATIENTS REPORTING ED (n=117)	P-value
Tobacco smoking	366	302 (82.5)		212 (85.1)		90 (76.9)	0.075 ^b
Currently smoking	366	60 (16.4)		45 (18.1)		15 (12.8)	0.453 ^b
Asthma	366	15 (4.1)		8 (3.2)		7 (5.9)	0.259 ^c
COPD	366	110 (30.1)		64 (25.7)		46 (39.3)	0.011^b
Radiation-induced pneumopathy	365	7 (1.9)	248	4 (1.6)	117	3 (2.6)	0.685 ^c
Chemotherapy-induced pneumopathy	366	2 (0.5)		1 (0.4)		1 (0.9)	0.538 ^c



VARIABLE	CC	ALL SAMPLE (n=366)	CC	PATIENTS NOT REPORTING ED (n=249)	CC	PATIENTS REPORTING ED (n=117)	P-value
Pulmonary vascular disease	366	16 (4.4)		5 (2.0)		11 (9.4)	0.003^b
Heart failure	366	21 (5.7)		9 (3.6)		12 (10.2)	0.021^b
Other cardiorespiratory disorder	364	84 (23.1)	247	53 (21.4)	117	31 (26.5)	0.351 ^b

TYPE		CANCER CHARACTERISTICS AND MANAGEMENT					
VARIABLE	CC	ALL SAMPLE (n=366)	CC	PATIENTS NOT REPORTING ED (n=249)	CC	PATIENTS REPORTING ED (n=117)	P-value
Median of time from lung cancer diagnosis (months); IQR (1-3)	357	11 [4-22.4]	241	12 [4-24]	116	10 [3.75-23]	0.281 ^a
Current lung cancer stage (stage III; stage IV)	364	79 (21.7); 285(78.3)	249	52 (20.9); 197 (79.1)	115	27 (23.5); 88 (76.5)	0.673 ^b
Bilateral involvement of the lungs	365	94 (25.7)	249	60 (24.1)	116	34 (29.3)	0.351 ^b
Pleural involvement	364	130 (35.7)	248	90 (36.3)	116	40 (34.5)	0.827 ^b
Liver metastasis	365	66 (18.1)	249	43 (17.3)	116	23 (19.8)	0.656 ^b
Cachexia	366	41 (11.2)		18 (7.3)		23 (19.7)	0.002^b
Current cancer treatment	365		249		116		
Disease oriented therapy ^d		266 (72.9)		195 (78.3)		71 (61.2)	<0.001^b
Chemotherapy		142 (38.9)		101 (51.8)		41 (57.7)	0.471 ^b
Radiotherapy		32 (8.7)		24 (12.3)		8 (11.3)	0.986 ^b



VARIABLE	CC	ALL SAMPLE (n=366)	CC	PATIENTS NOT REPORTING ED (n=249)	CC	PATIENTS REPORTING ED (n=117)	P-value
Immunotherapy		108 (29.6)		78 (40.0)		30 (42.2)	0.850 ^b
Enzyme inhibitors		37 (10.1)		31 (15.9)		6 (8.4)	0.174 ^b
Monoclonal antibodies		17 (4.6)		14 (7.2)		3 (4.2)	0.572 ^c
Supportive care only		84 (23.0)		42 (16.9)		42 (36.2)	<0.001^b
Other		15 (4.1)		12 (4.8)		3 (2.6)	0.404 ^c

CC: Complete cases; ED: Episodic dyspnea; SD: Standard deviation; ECOG PS: Eastern Conference Oncology Group Performance Status; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; IQR: Interquartile range; ^aMann Whitney test; ^bChi Square test; ^cFisher test. P values with statistical significance in bold; dPatients may receive one or more disease- oriented therapy.

Table 3. Episodic dyspnea characteristics and treatment

EPISODIC DYSPNEA CHARACTERISTICS		
VARIABLE	CC	PATIENTS REPORTING ED (n=117)
Number of weekly episodes; median [IQR 1-3]	117	7 [3-14]
Number of daily episodes; median [IQR 1-3]	114	1 [1-2]
ED intensity; median of VNS [IQR 1-3]	116	7 [5-8.25]
Reported trigger factors; n (%)	117	
None		12 (10.2)
Any ^a		105 (89.8)
Physical activity		101 (96.2)
Environmental		26 (24.7)
Emotions		42 (40.8)
Drugs		3 (2.9)
Other than previous		9 (8.6)

TREATMENT OF EPISODIC DYSPNEA ^b		
VARIABLE	CC	PATIENTS REPORTING ED (n=117)
Pharmacological; n(%)	117	79 (67.5)
Time to onset of pharmacological effect (minutes); median [IQR 1-3]		5 [1-5]
Time to dyspnea initial improvement (minutes); median [IQR 1-3]		10 [1.5-20]
Time to dyspnea complete relief (minutes); median [IQR 1-3]		15 [3-30]
Opioids	108	48 (44.4)
Fentanyl		26 (54.2)
Sublingual		21 (80.7)
Transmucosal		1 (3.8)
Buccal		2 (7.7)
Intranasal		2 (7.7)
Morphine		17 (35.4)
Others		5 (10.4)
Anxiolytics	110	24 (21.8)
Alprazolam		6 (25.0)
Bromazepam		2 (8.3)
Diazepam		2 (8.3)
Lorazepam		11 (45.8)
Midazolam		1 (4.2)
Mirtazapine		1 (4.2)
Corticoids	113	42 (37.1)
Oral	113	17 (15.0)



VARIABLE	CC	PATIENTS REPORTING ED (n=117)
Inhaled	113	25 (22.1)
Bronchodilators		81 (72.0)
Betadrenergics	113	40 (35.4)
Anticolingerics	112	40 (35.7)
Other	112	1 (0.9)
Nonpharmacological; n (%)	117	86 (84.6)
Time to onset of nonpharmacological effect (minutes); median [IQR 1-3]		2 [1-5]
Time to dyspnea initial improvement (minutes); median [IQR 1-3]		5 [2-10]
Time to dyspnea complete relief (minutes); median [IQR 1-3]		6.5 [2.25-10]
Oxygen	113	38 (33.6)
Fisiotherapy	106	44 (41.5)
Fan	105	30 (28.6)
Rest	106	92 (86.8)
Other	101	11 (10.9)

CC: Complete cases; ED: Episodic dyspnea; IQR: Interquartile range; VNS: Verbal numeric scale; ^amore than one trigger may be reported; ^bmore than one treatment for ED may be reported.

Table 4. Current regular treatment.

VARIABLE	CC	ALL SAMPLE (n=366)	CC	PATIENTS NOT REPORTING ED (n=249)	CC	PATIENTS REPORTING ED (n=117)	P-value
		n (%)		n (%)		n (%)	
Number of drugs median (IQR 1-3)	366	7.2 (4-9)	249	7.3 (4-9)	117	7.1 (4-9)	<0.001a
Opioids	366	154 (42.1)		95 (38.1)		59 (50.4)	0.035b
Oral morphine		84 (22.9)		56 (22.5)		28 (23.9)	0.863b
Transdermal fentanyl		52 (14.2)		29 (11.6)		23 (19.6)	0.059b
Other		18 (4.9)		10 (4.0)		8 (6.9)	0.365b
Inhaled bronchodilators	366	134 (36.6)		79 (31.7)		55 (47.1)	0.007b
Oral steroids	366	105 (28.7)		58 (23.3)		47 (40.2)	0.001b
Cardiorespiratory (e.g., anti-hypertensive)	366	218 (59.6)		140 (56.2)		78 (66.7)	0.074b
Symptomatic (e.g., laxative)	366	79 (21.6)		59 (23.7)		20 (17.1)	0.195b
Anxiolytics	366	131 (35.8)		89 (35.7)		42 (35.9)	1b
Antidepressants	366	68 (18.6)		43 (17.3)		25 (21.4)	0.426b
Other (e.g., antidiabetic, vitamins, etc)	366	292 (79.8)		212 (85.1)		80 (68.4)	<0.001b
Respiratory physiotherapy	366	15 (4.1)		7 (2.8)		8 (6.8)	0.090c
Oxygen therapy	366	57 (15.6)		19 (7.6)		38 (32.5)	<0.001b

CC: Complete cases; ED: Episodic dyspnea; IQR: interquartile range; i.e.: in example. ^aMann Whitney test; ^bChi Square test; ^cFisher test. P values with statistical significance are shown in bold letter.

Table 5. Logistic regression model.

TYPE		PAST HISTORY		
VARIABLE	OR	95% CI	P-value	
Tobacco smoking; Yes	0.62	(0.26; 1.50)	0.287	
Currently smoking; Yes	0.90	(0.41; 1.88)	0.781	
Asthma; Yes	1.80	(0.51; 6.21)	0.350	
COPD; Yes	1.61	(0.88; 2.92)	0.118	
Radiation-induced pneumopathy; Yes	0.27	(0.04; 1.60)	0.161	
Chemotherapy-induced pneumopathy. ; Yes	1.51	(0.05; 45.33)	0.789	
Vascular pulmonary disease; Yes	3.50	(0.97; 13.85)	0.060	
Heart failure; Yes	1.50	(0.44; 4.94)	0.510	
Other cardiorespiratory disorder; Yes	1.14	(0.59; 2.18)	0.683	

TYPE		CANCER DIAGNOSTIC AND TREATMENT		
VARIABLE	OR	95% CI	P-value	
Time from lung cancer diagnose	0.99	(0.98; 1.00)	0.204	
Current lung cancer stage; IV	0.88	(0.47; 1.67)	0.690	
Bilateral pulmonary involvement; Yes	0.73	(0.39; 1.38)	0.329	
Pleural involvement ; Yes	0.87	(0.49; 1.51)	0.620	
Liver metastasis ; Yes	0.75	(0.34; 1.56)	0.449	
ECOG PS; I	0.86	(0.42; 1.78)	0.680	
ECOG PS; II	1.55	(0.70; 3.46)	0.282	
ECOG PS; III	3.70	(1.00; 14.28)	0.052	
Antitumor treatment; Other	6.05	(0.33; 129.28)	0.233	
Antitumor treatment; Support	9.97	(0.75; 168.81)	0.094	



VARIABLE	OR	95% CI	P-value
Chemotherapy; No	1.06	(0.41; 2.66)	0.898
Radiotherapy; No	0.82	(0.29; 2.11)	0.684
Immunotherapy; No	1.00	(0.39; 2.44)	1.00
Enzyme inhibitors; No	0.34	(0.08; 1.28)	0.124
Monoclonal antibodies; No	0.47	(0.09; 1.71)	0.292

TYPE		OXYGEN THERAPY		
VARIABLE	OR	95% CI	P-value	
Continuous oxygen therapy	9.89	(3.21; 36.36)	<0.001	
Intermittent oxygen therapy	3.61	(1.43; 9.31)	0.007	
Only in ED oxygen therapy	1.86	(0.24; 16.69)	0.548	

OR: Odds ratio; **CI:** confidence interval; **COPD:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease; **ECOG PS:** Eastern Conference Oncology Group Performance Status. Results with statistical significance are shown in bold.

References

1. American Thoracic Society. American Thoracic Society. Am J Resp Crit Care Med. 1999;159:321–40.
2. Johnson MJ, Yorke J, Hansen-flaschen J, Lansing R, Ekström M, Similowski T, et al. Towards an expert consensus to delineate a clinical syndrome of chronic breathlessness.
3. Currow DC, Plummer JL, Crockett A, He GC. A Community Population Survey of Prevalence and Severity of Dyspnea in Adults. J Pain Symptom Manage. 2009;38(4):533–45.
4. Currow DC, Chang S. Quality of life changes with duration of chronic breathlessness: a random sample of community-dwelling people. J Pain Symptom Manage. 2020;
5. First TO. Chronic breathlessness associated with poorer physical and mental health-related quality of life (SF-12) across all adult age groups Research letter. 2017;0(0):2015–8.
6. Matsuda Y, Morita T, Matsumoto H, Hosoi K, Kusama K, Kohashi Y, et al. Predictors of Morphine Efficacy for Dyspnea in Inpatients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Secondary Analysis of JORTC-PAL 07. Palliat Med Reports. 2021;2(1):15–20.

7. Okabayashi H, Kitamura H, Ikeda S, Sekine A, Oda T, Baba T, et al. Patients with Terminal Interstitial Pneumonia Require Comparable or More Palliative Pharmacotherapy for Refractory Dyspnea than Patients with Terminal Lung Cancer. *Palliat Med Reports*. 2021;2(1):188–93.
8. Majdinasab EJ, Puckett Y, Pei KY. Increased in-hospital mortality and emergent cases in patients with stage IV cancer. *Support Care Cancer*. 2021;29(6):3201–7.
9. Julià-Torras J, Cuervo-Pinna MÁ, Cabezón-Gutiérrez L, Lara PC, Prats M, Margarit C, et al. Definition of episodic dyspnea in cancer patients: A delphi-based consensus among Spanish experts: The INSPIRA study. *J Palliat Med*. 2019 Apr 1;22(4):413–9.
10. Gysels M. Access to Services for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease : The Invisibility of Breathlessness. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36(5):451–60.
11. M. Johnson J, Martin E, Gahbauer M, Ekström A, Sinnarajah. Breathlessness in the Elderly During the Last Year of Life Sufficient to Restrict Activity: Prevalence, Pattern and Associated Factors. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(1):73–80.
12. Currow D, Reddel K, Fracq M, Kochovska S, Hons MA, Hons BA. Breathlessness, anxiety, depression and function - the BAD-F study: a cross-sectional, population prevalence study in adults. *J Pain Symptom Manage*. 2020;59(2):197–205.
13. Ekström M, Johnson MJ, Taylor B, Luszcz M, Wohland P, Ferreira DH, et al. Breathlessness and sexual activity in older adults : the Australian Longitudinal Study of Ageing. *npj Prim Care Respir Med*. 2018;(December 2017).
14. Smith AK, Currow DC, Abernethy AP, Johnson MJ, Hons M, Miao Y, et al. Prevalence and Outcomes of Breathlessness in Older Adults : A National Population Study. *J Am Geriatr Soc*. 2016;64(10):2035–41.
15. Wertz D. Clinical and economic burden of dyspnea and other COPD symptoms in a managed care setting. 2020;1947–59.
16. Dzingina MD, Reilly CC, Bausewein C, Jolley CJ, Moxham J, Mccrone P, et al. Variations in the cost of formal and informal health care for patients with advanced chronic disease and refractory breathlessness : A cross-sectional secondary analysis. 2017;
17. Cc P, Meijer E, Al K, Smidt N, Nh C, Pj H, et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9.
18. Walthall H, Jenkinson C, Boulton M. Living with breathlessness in chronic heart failure: a qualitative study. *J clin Nurs*. 2017;26(13–14):2036–44.
19. Kreuter M, Bendstrup E, Russell A, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, et al. Palliative care in interstitial lung disease : living well. *Lancet Respir*. 2017;2600(17):1–13.
20. Morélot-panzini C, Perez T, Sedkaoui K, Bock E De, Aguilaniu B, Devillier P, et al. The multidimensional nature of dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis patients with chronic respiratory failure : Air hunger , anxiety and fear. *Respir Med*. 2018;145(October):1–7.
21. Moens K, Higginson IJ, Harding R. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? a systematic review. Vol. 48, *Journal of Pain and Symptom Management*. Elsevier Inc.; 2014. p. 660–77.
22. Currow DC, Smith J, Davidson PM, Newton PJ, Agar MR, Abernethy AP. Do the Trajectories of Dyspnea Differ in Prevalence and Intensity By Diagnosis at the End of Life? A Consecutive Cohort Study. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(4):680–90.
23. Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB. The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;167(1):53–60.
24. El-Manshawi A, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Breathlessness during exercise with and without resistive loading. *J Appl Physiol*. 1986;61(3):896–905.
25. Jensen D, Ofir D, O'Donnell DE. Effects of pregnancy, obesity and aging on the intensity of perceived breathlessness during exercise in healthy humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;167(1):87–100.
26. O'Donnell DE, Ora J, Webb KA, Laveneziana P, Jensen D. Mechanisms of activity-related dyspnea in pulmonary diseases. *Respir Physiol Neurobiol*. 2009;167(1):116–32.
27. WRIGHT GW, BRANSCOMB B V. The origin of the sensations of dyspnea. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1954;66:116–25.
28. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American thoracic society statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Vol. 185, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012. p. 435–52.
29. Evans KC, Banzett RB, Adams L, McKay L, Frackowiak RSJ, Corfield DR. Bold fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J Neurophysiol*. 2002;88(3):1500–11.
30. Moy ML, Weiss JW, Sparrow D, Israel E, Schwartzstein RM. Quality of dyspnea in bronchoconstriction differs from external resistive loads. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2):451–5.
31. Reuben DB, Mor V. Dyspnea in terminally ill cancer patients. *Chest*. 1986;89(2):234–6.
32. Fainsinger R, Miller MJ, Bruera E, Hanson J, Maceachern T. Symptom control during the last week of life on a palliative care unit. *J Palliat Care*. 1991;7(1):5–11.

33. Moens K, Higginson IJ, Harding R. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(4):660–77.
34. Daly L, Dolan R, Power D, Ní Bhuachalla É, Sim W, Fallon M, et al. The relationship between the BMI-adjusted weight loss grading system and quality of life in patients with incurable cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(1):160–8.
35. Hodge C, Badgwell BD. Palliation of malignant ascites. *J Surg Oncol*. 2019;(March):1–7.
36. Long K, Suresh K. Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy. *Respirology*. 2020;25 (Suppl.(May)):72–9.
37. Charpidou AG, Gkiozos I, Tsimpoukis S, Apostolaki D. Therapy-induced Toxicity of the Lungs : An Overview. *Anticancer Res*. 2009;640:631–9.
38. Miller AR, Manser R. The knowns & unknowns of pulmonary toxicity following immune checkpoint inhibitor therapies : a narrative review. 2021;10(4):2752–65.
39. Reddy SK, Parsons HA, Elsayem A, Palmer JL, Bruera E. Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Palliat Med*. 2009 Jan 1;12(1):29–36.
40. Abernethy AP, Wheeler JL. Total dyspnoea. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008;2:110–3.
41. Saunders D. Care of patients suffering from terminal illness at St. Joseph's Hospice, Hackney, London. *Nurs Mirror*. 1964;a:vii–x.
42. Koyama N, Matsumura C, Tahara Y, Sako M, Kurosawa H, Nomura T. Symptom clusters and their influence on prognosis using EORTC QLQ-C15-PAL scores in terminally ill patients with cancer. *Support Care Cancer*.
43. Gwilliam B, Keely V, Todd C, Gittins M, Roberts C, Kelly L, et al. Development of Prognosis in Palliative care Study (PIPS) predictor models to improve prognostication in advanced cancer : prospective cohort study. *BMJ Support Palliat Care*. 2012;2(1):63–71.
44. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, et al. Successful Validation of the Palliative Prognostic Score in Terminally Ill Cancer Patients. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17(4):240–7.
45. Dudgeon, Deborah, Kristjanson, Linda Sloan, Jeff Lertzman, Morley Clement K. Dyspnea in cancer patients: Prevalence and Associated Factors. *J Pain Symptom Manage*. 2001;21(2):95–102.
46. Leduc C, Antoni D, Charloux A, Falcoz PE, Quoix E. Comorbidities in the management of patients with lung cancer. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1–12.
47. Malgor RD, Bilfinger T V., Labropoulos N. A systematic review of pulmonary embolism in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(1):311–6.
48. Simon ST, Higginson IJ, Benalia H, Gysels M, Murtagh FEM, Spicer J, et al. Episodic and continuous breathlessness: A new categorization of breathlessness. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Jun;45(6):1019–29.
49. Escalante C, Martin C, Elting L, Price K, Manzullo E, Weiser MA, Harle T, Cantor S RE. Identifying risk factors for imminent death in cancer patients with acute dyspnea. Vol. 20, *Journal of Pain and Symptom Management*. 2000.
50. Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, Park M, Liu D, Balachandran DD, et al. Effect of Prophylactic Fentanyl Buccal Tablet on Episodic Exertional Dyspnea: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2017 Dec 1;54(6):798–805.
51. Dye L, Freed JK, Leschke JR, Pagel PS. A Rare Cause of Intermittent Dyspnea, Occasional Palpitations, and Atypical Chest Discomfort. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Aug 1;32(4):2031–3.
52. Mularski RA, Reinke LF, Carrieri-Kohlman V, Fischer MD, Campbell ML, Rocker G, et al. An official american thoracic society workshop report: Assessment and palliative management of dyspnea crisis. In: *Annals of the American Thoracic Society*. 2013. p. s98–106.
53. Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, Chisholm G, Morgado M, Reddy S, et al. 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.
54. Simon ST, Weingärtner V, Higginson IJ, Voltz R, Bausewein C. Definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness: Consensus by an international Delphi survey. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(5):828–38.
55. Simon ST, Bausewein C, Schildmann E, Higginson IJ, Magnussen H, Scheve C, et al. Episodic breathlessness in patients with advanced disease: A systematic review. Vol. 45, *Journal of Pain and Symptom Management*. 2013. p. 561–78.
56. Mercadante S, Aielli F, Adile C, Valle A, Fusco F, Ferrera P, et al. Epidemiology and characteristics of episodic breathlessness in advanced cancer patients: An observational study. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jan 1;51(1):17–24.
57. Hui D, Bruera E. Use of short-acting opioids in the management of breathlessness: an evidence-based review. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020;On-line ah.
58. Hui D, Kilgore K, Park M, Williams J, Liu D, Bruera E. Impact of Prophylactic Fentanyl Pectin Nasal Spray on Exercise-Induced Episodic Dyspnea in Cancer Patients: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Oct 1;52(4):459–468.e1.

59. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingärtner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
60. Simon ST, Köskeroglu P, Gaertner J, Voltz R. Fentanyl for the Relief of Refractory Breathlessness: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2013 Dec;46(6):874–86.
61. Vargas-Bermúdez A, Cardenal F, Porta-Sales J. Opioids for the management of dyspnea in cancer patients: Evidence of the last 15 years - A systematic review. Vol. 29, *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd; 2015. p. 341–52.
62. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct 1;62(10):1006–12.
63. Whittemore APRN R, Knafelz Elizabeth Gray Distinguished Professor KN, Knafelz K. Methodological issues in nursing research. The integrative review: updated methodology. 2005. p. 546–53.
64. Mercadante S, Fusco F, Caruselli A, Cartoni C, Masedu F, Valenti M, et al. Background and episodic breathlessness in advanced cancer patients followed at home. *Curr Med Res Opin*. 2017 Jan 2;33(1):155–60.
65. Chan CWH. Perceptions of Dyspnea and Helpful. 2007;30(2):1–8.
66. Stowe E, Wagland R. A qualitative exploration of distress associated with episodic breathlessness in advanced lung cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2018 Jun 1;34:76–81.
67. Mercadante S. Episodic Breathlessness in Patients with Advanced Cancer: Characteristics and Management. Vol. 78, *Drugs*. Springer International Publishing; 2018. p. 543–7.
68. Simon ST, Higginson IJ, Benalia H, Gysels M, Murtagh FEM, Spicer J, et al. Episodes of breathlessness: Types and patterns - A qualitative study exploring experiences of patients with advanced diseases. *Palliat Med*. 2013 Jun;27(6):524–32.
69. Weingärtner V, Bausewein C, Higginson IJ, Scheve C, Murtagh FEM, Voltz R, et al. Characterizing episodic breathlessness in patients with advanced disease. *J Palliat Med*. 2013 Oct 1;16(10):1275–9.
70. Simon ST, Weingärtner V, Higginson IJ, Benalia H, Gysels M, Murtagh FEM, et al. "I Can Breathe Again!" Patients' Self-Management Strategies for Episodic Breathlessness in Advanced Disease, Derived From Qualitative Interviews. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Aug 1;52(2):228–34.
71. Jones J, Hunter D. Qualitative Research: Consensus methods for medical and health services research. *Bmj*. 1995;311(7001):376.
72. Fitch K, Bernstein JS, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lázaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Vol. 46, *Journal of the American College of Cardiology*. 2001. 109 p.
73. Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(9):454–65.
74. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(Supl 1):1–16.
75. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(4):389–429.
76. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(10).
77. Weingärtner V, Scheve C, Gerdes V, Schwarz-Eywill M, Prenzel R, Otremba B, et al. Characteristics of episodic breathlessness as reported by patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: Results of a descriptive cohort study. *Palliat Med*. 2015 May 11;29(5):420–8.
78. Ranklin F, Pstein HE, Arold H, Anning LM. Mechanisms of disease. *Pathophysiology of dyspnea*. 1995.
79. Ripamonti C, Bruera E. Dyspnea: Pathophysiology and assessment. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(4):220–32.
80. Bausewein C, Booth S, Higginson IJ. Measurement of dyspnoea in the clinical rather than the research setting. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008;2(2):95–9.
81. Thomas JR, von Gunten CF. Clinical management of dyspnoea. [Review] [45 refs]. *Lancet Oncol*. 2002;3(4):223–8.
82. Oldenmenger WH, De Raaf PJ, De Klerk C, Van Der Rijt CCD. Cut points on 0-10 numeric rating scales for symptoms included in the edmonton symptom assessment scale in cancer patients: A systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(6):1083–93.
83. Selby D, Cascella A, Gardiner K, Do R, Moravan V, Myers J, et al. A Single Set of Numerical Cutpoints to Define Moderate and Severe Symptoms for the Edmonton Symptom Assessment System. *J Pain Symptom Manage*. 2010;39(2):241–9.

84. Julià-Torras J, Almeida Felipe J, Gándara del Castillo Á, González-Barboteo J, Forero D, Alegre S, et al. Prevalence, Clinical Characteristics, and Management of Episodic Dyspnea in Advanced Lung Cancer Outpatients: A Multicenter Nationwide Study—The INSPIRA-DOS Study. *J Palliat Med.* 2022;1–11.
85. Simon ST, Kloke M, Alt-Epping B, Gärtner J, Hellmich M, Hein R, et al. EffenDys—Fentanyl Buccal Tablet for the Relief of Episodic Breathlessness in Patients With Advanced Cancer: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Morphine-Controlled, Crossover, Phase II Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2016 Nov 1;52(5):617–25.
86. Aabom B, Laier G, Christensen PL, Karlsson T, Jensen MB, Heddal B. Oral morphine drops for prompt relief of breathlessness in patients with advanced cancer—a randomized, double blinded, crossover trial of morphine sulfate oral drops vs. morphine hydrochloride drops with ethanol (red morphine drops). *Support Care Cancer.* 2020 Jul 1;28(7):3421–8.
87. Mercadante S, Adile C, Ferrera P, Bonanno G, Restivo V, Casuccio A. Episodic breathlessness with and without background dyspnea in advanced cancer patients admitted to an acute supportive care unit. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):1–10.
88. Kathiresan G, Clement, Sankaranarayanan. Dyspnea in lung cancer patients: a systematic review. *Lung Cancer Targets Ther.* 2010;1:141–50.
89. Dunger C, Higginson IJ, Gysels M, Booth S, Simon ST, Bausewein C. Breathlessness and crises in the context of advanced illness: A comparison between COPD and lung cancer patients. *Palliat Support Care.* 2015;13(2):229–37.
90. Meek PM, Lareau SC, Hu J. Are self-reports of breathing effort and breathing distress stable and valid measures among persons with asthma, persons with COPD, and healthy persons? *Hear Lung J Acute Crit Care.* 2003;32(5):335–46.
91. Fainsinger RL, Nekolaichuk C, Lawlor P, Hagen N, Bercovitch M, Fisch M, et al. An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. *Eur J Cancer.* 2010 Nov;46(16):2896–904.
92. Robbins IM, Pugh ME, Hemnes AR. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(1):29–37.
93. Christiansen D, Baillie T, Mak S, Granton J. Dyspnea after pulmonary embolism. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(7):914–9.
94. Zolty R. Challenges in pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2019;17(6):461–72.
95. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: Pathogenesis and clinical management. *BMJ.* 2018;360(fig 1).
96. Ruparel M, Quaife SL, Dickson JL, Horst C, Tisi S, Hall H, et al. Prevalence, symptom burden, and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a lung cancer screening cohort. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):869–78.
97. Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: The challenge of its dosing. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;80(3):460–5.
98. Hui D, Hernandez F, Larsson L, Liu D, Kilgore K, Naberhuis J, et al. Prophylactic Fentanyl Sublingual Spray for Episodic Exertional Dyspnea in Cancer Patients: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2019 Oct 1;58(4):605–13.
99. Woodcock T, Adeleke Y, Goeschel C, Pronovost P, Dixon-Woods M. A modified Delphi study to identify the features of high quality measurement plans for healthcare improvement projects. *BMC Med Res Methodol.* 2020;20(1):1–9.
100. Shi Q, Trask PC, Wang XS, Mendoza TR, Apraku WA, Malekifar M, et al. Does recall period have an effect on cancer patients' ratings of the severity of multiple symptoms? *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(2):191–9.
101. Wilson Van Voorhis CR, Morgan BL. Understanding Power and Rules of Thumb for Determining Sample Sizes. *Tutor Quant Methods Psychol.* 2007;3(2):43–50.
102. Lok CW. Management of Breathlessness in Patients With Advanced Cancer: A Narrative Review. *Am J Hosp Palliat Med.* 2016;33(3):286–90.
103. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, et al. An official American thoracic society statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):435–52.
104. Damani A, Ghoshal A, Salins N, Deodhar J, Muckaden M. Prevalence and intensity of dyspnea in advanced cancer and its impact on quality of life. *Indian J Palliat Care.* 2018;24(1):4–9.
105. Yates P, Zhao I. Update on complex nonpharmacological interventions for breathlessness. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2012;6(2):144–52.
106. Charles MA, Reymond L, Israel F. Relief of Incident Dyspnea in Palliative Cancer Patients: A Pilot, Randomized, Controlled Trial Comparing Nebulized Hydromorphone, Systemic Hydromorphone, and Nebulized Saline. *J Pain Symptom Manage.* 2008;36(1):29–38.
107. Donesky DA. Management of acute breathlessness in the person with chronic refractory breathlessness. Vol. 9, *Current Opinion in Supportive and Palliative Care.* Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 212–6.
108. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ.* 1995;311(7001):376–80.

109. Cabezón-Gutiérrez L, Khosravi-Shahi P, Custodio-Cabello S, Muñoz-González F, Cano-Aguirre M del P, Alonso-Viteri S. Opioids for management of episodic breathlessness or dyspnea in patients with advanced disease. Vol. 24, *Supportive Care in Cancer*. Springer Verlag; 2016. p. 4045–55.
110. Mugharbil ZH, Tannenbaum M, Schapira H. Retroperitoneal malignant fibrous histiocytoma: case report and literature review. *Mt Sinai J Med*. 1987 Feb;54(2):158–61.
111. Pohl G, Gaertner J. Pathophysiology and diagnosis of dyspnea in patients with advanced cancer. *Wien Med Wochenschr*. 2009;1592324:571–6.
112. Chan CWH, Richardson A, Richardson J. A study to assess the existence of the symptom cluster of breathlessness, fatigue and anxiety in patients with advanced lung cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2005;9(4):325–33.
113. Bailey PH. The dyspnea-anxiety-dyspnea cycle - COPD patients' stories of breathlessness: "It's scary/when you can't breathe." *Qual Health Res*. 2004;14(6):760–78.
114. Mercadante S. Episodic Breathlessness in Patients with Advanced Cancer: Characteristics and Management. *Drugs*. 2018;
115. Ferry OR, Huang YC, Masel PJ, Hamilton M, Fong KM, Bowman R V., et al. Diagnostic approach to chronic dyspnoea in adults. *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 17):S2117–28.
116. Williams MT, Johnston KN. Multidimensional measurement of breathlessness: recent advances. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2019;13(3):184–92.
117. Booth S, Johnson MJ. Improving the quality of life of people with advanced respiratory disease and severe breathlessness. *Breathe*. 2019;15(3):198–215.
118. Guirimand F, Sahut d'izarn M, Laporte L, Francillard M, Richard JF, Aegerter P. Sequential occurrence of dyspnea at the end of life in palliative care, according to the underlying cancer. *Cancer Med*. 2015;4(4):532–9.
119. Martínez De La Iglesia J, Herrero RD, Vilches MCO, Taberné CA, Colomer CA, Luque RL. Cross-cultural adaptation and validation of Pfeiffer's test (Short Portable Mental Status Questionnaire [SPMSQ]) to screen cognitive impairment in general population aged 65 or older. *Med Clin (Barc)*. 2001;117(4):129–34.
120. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw*. 2011;45(3):1–67.
121. Team RC. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. 2014. [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://www.r-project.org/>
122. Linde P, Hanke G, Voltz R, Simon ST. Unpredictable episodic breathlessness in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a qualitative study. *Support Care Cancer*. 2018 Apr 1;26(4):1097–104.
123. Zeppetella G. Dynamics of breakthrough pain vs. pharmacokinetics of oral morphine: Implications for management. Vol. 18, *European Journal of Cancer Care*. 2009. p. 331–7.

