

Manejo paliativo de la disnea en el paciente terminal (Palliative Management of Dyspnea in the Terminal Patient)

Gabriel Carvajal-Valdy, Marco Ferrandino-Carballo, Isaías Salas-Herrera

Resumen

El manejo adecuado de síntomas en pacientes terminales permite a los pacientes y a sus seres queridos el espacio para resolver asuntos emocionales, psicológicos y espirituales. La disnea es un problema frecuente para los pacientes con condiciones terminales, y con estrategias clínicas efectivas puede aliviarse el síntoma, en la mayoría de los casos. El manejo sintomático puede llevarse a cabo concomitantemente con la corrección de la causa de fondo cuando esté justificada, y aunque los opioides son la terapia farmacológica de primera línea, el oxígeno suplementario y las benzodiazepinas pueden ser coadyuvantes cuando se encuentren indicados. En los casos refractarios a tratamiento, la sedación puede ser apropiada. Se realiza una revisión sobre el manejo óptimo de la disnea en pacientes con condiciones terminales, con base en la evidencia reciente más relevante.

Descriptores: disnea, cuidados paliativos, opiodes

Abstract

Proper management of symptoms allows terminal patients and their loved ones family the time to resolve emotional, psychological and spiritual issues. Dyspnea is a common problem for patients with terminal conditions and effective clinical strategies can relieve symptoms in most cases. Symptomatic management can be carried out concomitantly with the correction of the underlying cause when justified, although opioids are the first line of drug therapy, supplemental oxygen and benzodiazepines may help when they are indicated. In cases which are refractory to treatment sedation may be appropriate. We review in this paper the optimal management of dyspnea in patients with terminal conditions based on the most relevant recent evidence.

Keywords: dyspnea, palliative care, opioids

Recibido: 19 de octubre de 2010

Aceptado: 15 de febrero de 2011

Centro Nacional del Control del Dolor y Cuidados Paliativos
Clínica de cuidados Paliativos de Barva de Heredia.
Correspondencia: Gabriel Carvajal Valdy,
Clínica de cuidados paliativos de Barva de Heredia.
Correo electrónico:
gabriel.carvajalvaldy@ucr.ac.cr

La disnea (del latín *dys-*: dificultad y *pneu-*: respirar) se puede definir como una experiencia subjetiva de dificultad respiratoria, que se origina a partir de la interacción de factores fisiológicos, psíquicos, sociales y ambientales en el individuo, y engloba sensaciones cualitativamente distintas y de intensidad variable.¹ La disnea es un síntoma frecuente: dependiendo de la población estudiada, entre un 33% y un 47% de la población general con cáncer presenta disnea, y su frecuencia aumenta hasta de un 55% a un 70% en poblaciones con condiciones terminales.²⁻⁸ Al acercarse el final de la vida, conforme el estado funcional de los pacientes declina, existe una tendencia al aumento en la frecuencia e intensidad de este síntoma. Mercandante y cols, reportaron

que la incidencia e intensidad de la disnea aumentaban con la disminución progresiva en la puntuación de la escala de Karnofsky por debajo de 60;⁷ de igual manera, Reuben y cols demostraron en su estudio que la prevalencia de disnea aumentó del 49% al 64% durante las últimas 6 semanas de vida.⁴ En el caso particular de Costa Rica, no existen datos detallados sobre este y otros síntomas al final de la vida. Sin embargo, la experiencia clínica del Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos y de su red nacional, sugiere que es un evento frecuente, como lo han señalado otros autores.²⁻⁸

El manejo adecuado de síntomas permite a los pacientes y a sus seres queridos el espacio para resolver asuntos emocionales, psicológicos y espirituales. Existe evidencia de que el alivio sintomático satisfactorio de la disnea se logra con menor frecuencia que en el caso de otros síntomas, como el dolor o las náuseas, -incluso por equipos de cuidados paliativos experimentados-.⁶ Este es un síntoma frecuente que genera un importante sufrimiento asociado, por lo cual el conocimiento en este campo toma notabilidad, en particular en el contexto costarricense, donde la mayoría de los pacientes con condiciones terminales no son seguidos por expertos en el campo, de manera que debe extenderse la formación de la comunidad médica.

Con esta revisión se pretende analizar la evidencia médica actual disponible que respalda las terapias posibles para el tratamiento paliativo de la disnea en la enfermedad terminal, definida según los criterios de la Fundación Americana de Hospicios.⁹

Para elaborar la revisión se utilizaron las bases de datos PUBMED, SCIELO Y EMBASE, empleando como palabras claves: *dyspnea, palliative medicine, opioids, benzodiazepines* y combinaciones de estas. La selección de la relevancia de los textos se efectuó a criterio de los autores, favoreciendo las publicaciones de los últimos 5 años.

Causas de disnea

En el caso de pacientes con cáncer, sus causas son muy diversas (Cuadro 1), y la evaluación clínica suele ser compleja por el amplio diagnóstico diferencial.²

Fisiología y fisiopatología de la disnea

Dos mecanismos neurales distintos regulan la respiración: uno es responsable del control voluntario y el otro del control automático. El primero depende de la corteza y de la integridad del tracto corticoespinal.¹¹ El segundo sistema es regulado por células con automaticidad localizadas en el bulbo raquídeo, cuyos impulsos de estas células activan motoneuronas ubicadas en los segmentos cervicales inferiores a C3 y torácicos de la médula espinal, que inervan los principales músculos de la respiración. La frecuencia de despolarización de estas es modulada por estímulos percibidos por quimiorreceptores.^{12,13} Los quimiorreceptores periféricos (cuerpos carotídeos y aórticos) son estimulados por aumentos en la PCO₂, y disminuciones del pH y de la PO₂ arterial. Los quimiorreceptores centrales estimulan al centro respiratorio ante aumentos de la PCO₂ y en la concentración de H⁺ en el líquido cefalorraquídeo.

Cuadro 1. Causas de disnea en pacientes con cáncer ¹⁰

Disnea causada directamente por cáncer	Disnea causada indirectamente por cáncer	Disnea producto del tratamiento del cáncer	Disnea no relacionada con cáncer
Parálisis frénica	Trastornos hidroelectrolíticos	Neumonitis post radiación	Asma
Carcinomatosis linfangítica	Anemia	Postcirugía (Post lobectomía neumonectomía)	Ansiedad
Invasión pleural	Neumonía	Toxicidad pulmonar inducida por quimioterapia	Insuficiencia cardiaca congestiva
Oclusión de la vía aérea intrínseca o extrínseca	Embolismo pulmonar	Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia	Enfermedad pulmonar intersticial
Derrame pleural	Polineuropatías paraneoplásicas	Pericarditis inducida por quimioterapia	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Derrame pericárdico	Caquexia		Deformidades de tórax óseo
Ascitis	Atelectasias		Obesidad mórbida
Hepatomegalia			Trastornos neuromusculares
Lesiones intraparenquimatosas			Enfermedad vascular pulmonar
Leucoestasis pulmonar			Disrritmias cardiacas
Síndrome de vena cava superior			
Carcinoma en <i>cuirasse</i>			

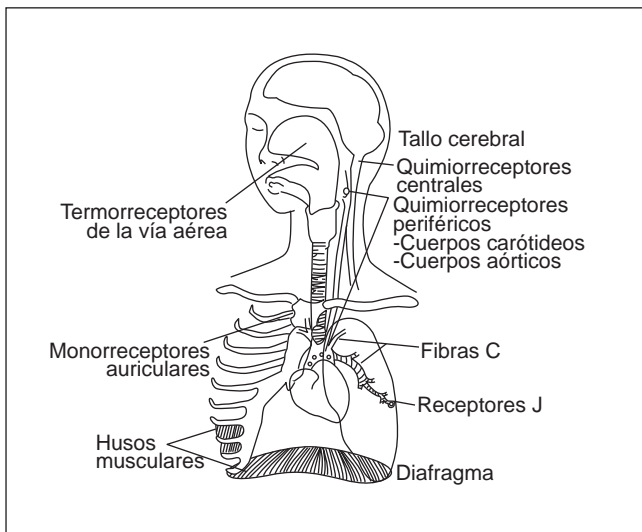


Figura 1. Receptores involucrados en la fisiopatología de la disnea

Cambios contrarios en estas concentraciones poseen un efecto inhibitorio de menor magnitud.¹⁴ De igual manera, existen aferencias desde receptores que modulan la actividad del centro respiratorio: propioceptores localizados en los músculos de la pared torácica, articulaciones y tendones; aferencias de mecanorreceptores situados en la vía aérea superior, receptores C (terminaciones nerviosas amielínicas localizadas en la pared de vasos y alveolos), así como termorreceptores de la vía aérea (Figura 1).¹⁵⁻¹⁷ Finalmente, a nivel de la corteza cerebral se regula el control volitivo de la respiración¹⁸⁻²² y el habla.²³ Estudios funcionales por resonancia magnética nuclear sugieren que la corteza insular y el opérculo median la disnea, y que en el giro del cíngulo, la corteza prefrontal y el giro supramarginal se integran aspectos emocionales y sensoriales de la respiración.^{22,24-26} La fisiopatología de la disnea, por lo tanto, no es sencilla, ya que involucra mecanismos de regulación complejos, con amplia modulación cortical, que participan en la generación de la sensación de “hambre de aire”.²⁷

Evaluación

En la mayoría de los pacientes es posible lograr un diagnóstico etiológico a partir de los datos obtenidos por la historia clínica, el examen físico y los estudios complementarios. Al igual que en el caso del dolor, el único indicador confiable de disnea es el reporte directo por parte del paciente, y no existe ninguna otra medida objetiva que de manera aislada permita cuantificar precisamente la disnea. Así, en pacientes con cáncer avanzado, la correlación entre la respirometría y el reporte del paciente es pobre.²⁸ La subestimación de este síntoma en pacientes con cáncer, por parte del personal de salud, ocurre en aproximadamente un 10% de los casos²⁹, y el fallo en su detección en pacientes con deterioro cognitivo es también frecuente por su dificultad,^{30,31} recientemente, Campbell y cols reportaron el uso de una nueva escala para la evaluación de la disnea en esta población de pacientes.³²



Figura 2. Escala Visual Analógica (EVA)

Como etapa inicial se debería evaluar la intensidad del síntoma, utilizando un sistema validado con una escala numérica, verbal analógica o visual (Figura 2).³³ Herramientas como el sistema de evaluación de síntomas de Edmonton o la escala de Borg modificada, permiten un seguimiento más objetivo de este síntoma y evaluar la efectividad de las medidas terapéuticas emprendidas.³⁴ De igual manera, debería evaluarse el patrón temporal y los desencadenantes asociados, ya que un reporte sugiere que la disnea en pacientes con cáncer suele tener un patrón irregular con rápidos ascensos.³⁷

Tratamiento de la disnea en medicina paliativa

El abordaje terapéutico de la disnea en los pacientes terminales busca resolver las causas implicadas en su aparición y tratar las condiciones potencialmente reversibles, teniendo presentes las consideraciones éticas implicadas.³⁸ Debe, por lo tanto, tomarse en cuenta el estadio funcional previo al desarrollo del síntoma y determinarse la necesidad y justificación de las distintas intervenciones terapéuticas posibles.³⁹ Otras revisiones han enfocado la paliación de este y otros síntomas en situaciones específicas, como insuficiencia cardíaca,^{40,41} insuficiencia renal crónica,^{42,43} enfermedad pulmonar obstructiva crónica,⁴⁴⁻⁴⁷ fibrosis quística,^{48,49} esclerosis lateral amiotrófica⁵⁰ y cáncer de pulmón.⁵¹

Tratamiento sintomático

El manejo sintomático descansa en tres intervenciones principales: guía y apoyo, oxigenoterapia y tratamiento medicamentoso.

Medidas no farmacológicas:

Existen diversas terapias no farmacológicas y estas deberían considerarse como la primera línea de tratamiento, tomando en cuenta su perfil de seguridad favorable y la ventaja de evitar la polifarmacia frecuente en la población de pacientes de medicina paliativa.⁵²⁻⁵⁴ Estas intervenciones terapéuticas poseen menor evidencia que las apoye que otras modalidades de tratamiento;⁵⁵⁻⁵⁷ sin embargo, existen datos que sugieren que intervenciones como yoga, ejercicios de respiración y relajación,⁵⁸⁻⁶⁰ uso de ventiladores,⁶¹ así como asistencia con andaderas,⁶² son beneficiosas en poblaciones específicas. Otras modalidades de tratamiento, como la fisioterapia con vibración, no han demostrado beneficio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.⁶³ Algunas indicaciones generales pueden ajustarse a cada caso (Cuadro 2).

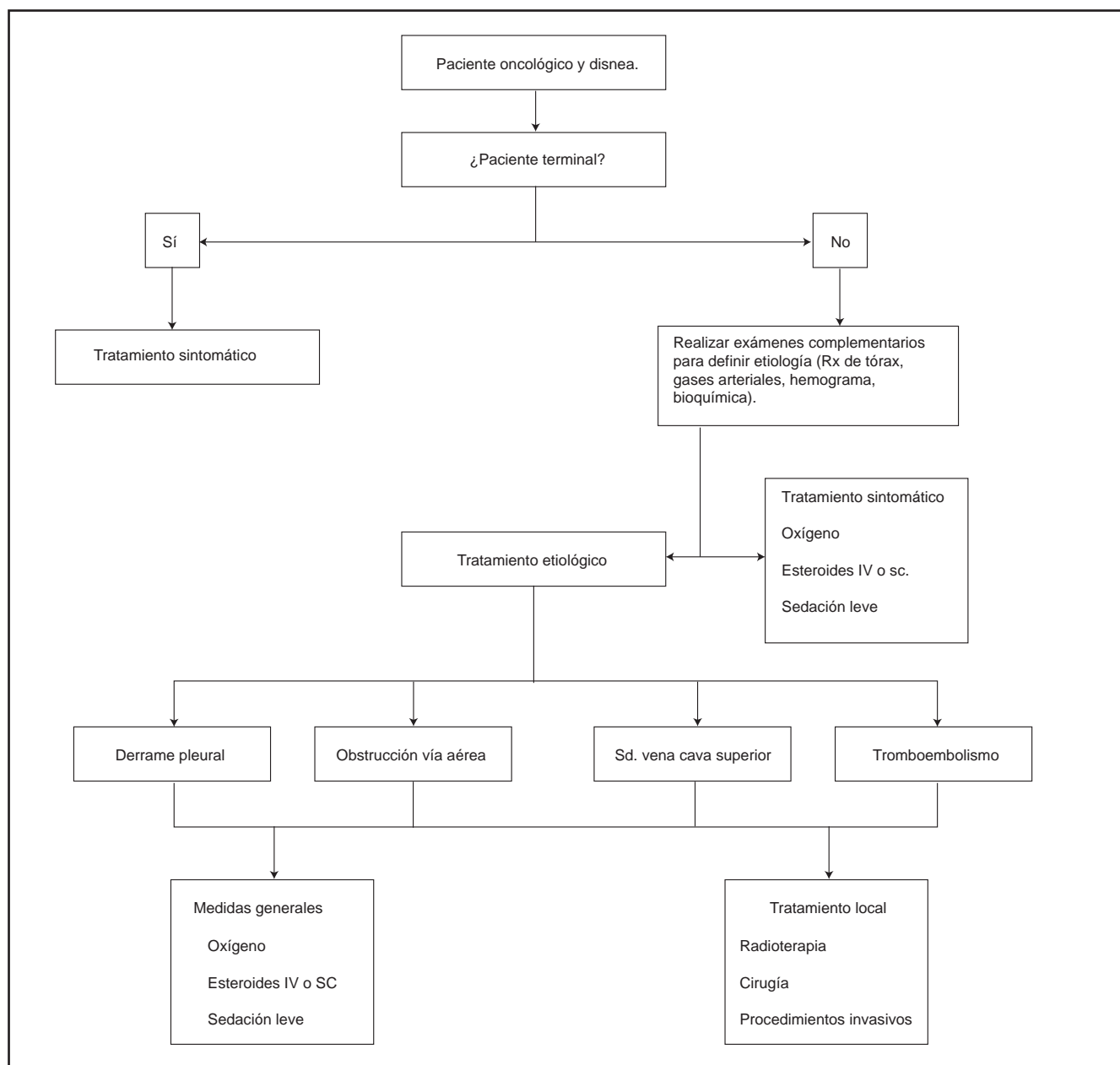


Figura 3 Esquema dirigido de manejo de la disnea en el paciente oncológico

Cuadro 2. Recomendaciones generales no farmacológicas para el manejo de la disnea

- Posición cómoda
- Conservación de energía (ayudas para la deambulaci3n)
- Introducir distractores
- Presencia de una compaa tranquilizadora
- Facilitar un ambiente abierto, tranquilo
- Reforzar el entrenamiento muscular
- Limitar el número de personas en la habitaci3n
- Evitar el estr3s emocional.
- Corrientes de aire hacia la cara, mediante ventiladores.

Medidas farmacol3gicas:

Los tratamientos farmacol3gicos m3s utilizados para la disnea en la medicina paliativa, incluyen el ox3geno, los opi3ceos y las benzodiacepinas.^{10,64} Otras terapias, como los esteroides, no han demostrado ser efectivas fuera de condiciones espec3ficas en las que su acci3n antiinflamatoria altere la fisiopatolog3a de la enfermedad como el asma, la linfangitis carcinomatosa, el s3ndrome de vena cava superior o lesiones tumorales, que comprometan la v3a a3rea, por ejemplo (Figura 3).⁶⁵⁻⁶⁸ De igual manera, los broncodilatadores pueden ser útiles en situaciones en las que en la fisiopatolog3a participe el broncoespasmo. Se resume el manejo b3sico en la Figura 4.

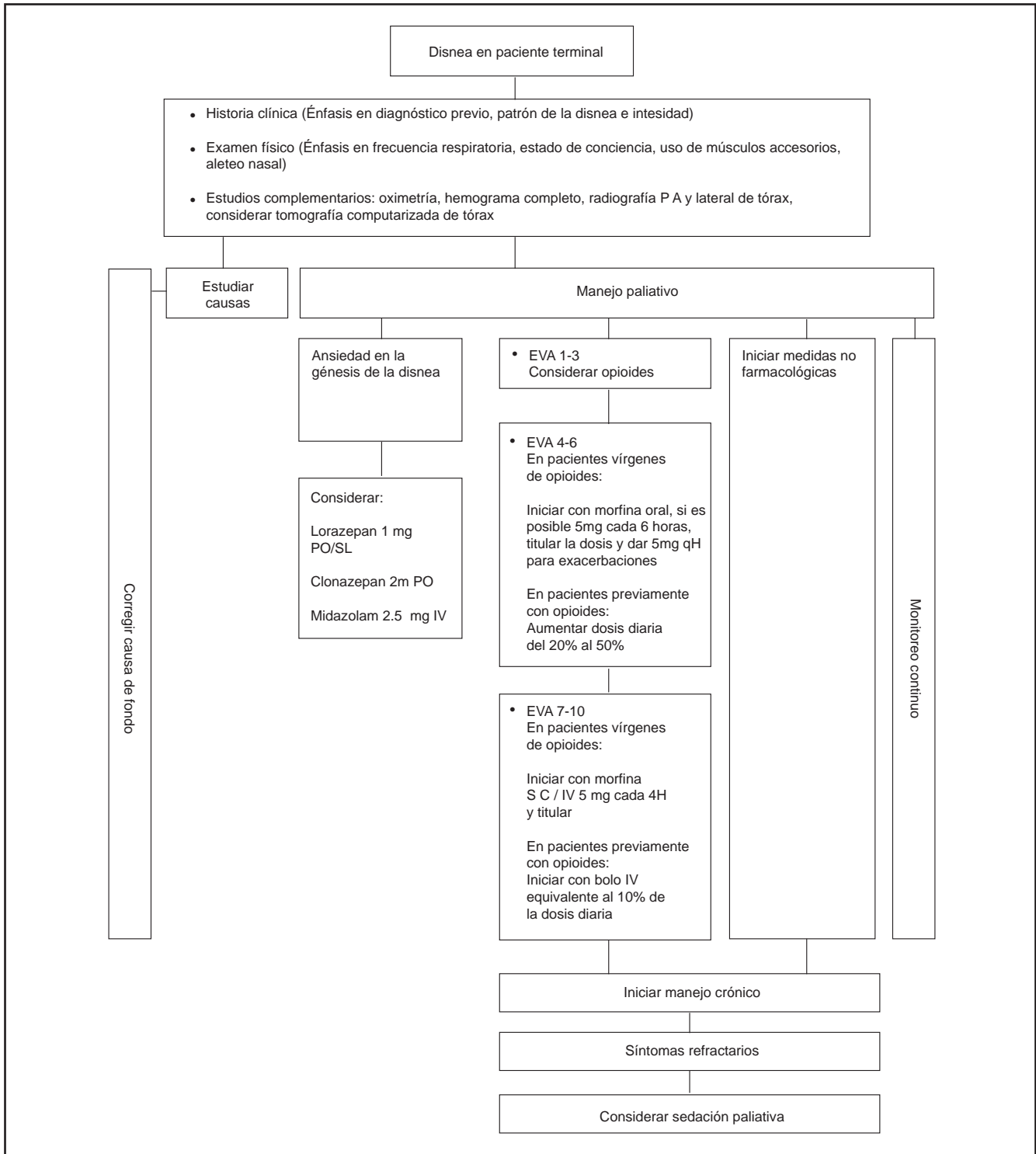


Figura 4 Esquema básico de manejo de la disnea en el paciente terminal

Oxígeno:

La oxigenoterapia a largo plazo ha demostrado mejorar la sobrevida y la calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipoxemia severa, aunque su uso en pacientes no hipoxémicos no ofrece beneficios en comparación con aire suplementario.^{69,70} Recientemente, Thakur y cols demostraron que la hipoxemia se asocia a

impedimento cognitivo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y sugieren que el tratamiento de esta podría aumentar el puntaje en la escala minimal.⁷¹ En un estudio a doble ciego, Abernethy y cols, evaluaron la efectividad del oxígeno suplementario por nasocánula a 2 litros por minuto, comparando esta terapia con aire ambiente suplementario por al menos 15 horas por día, durante 7 días, para el alivio de la disnea en un grupo de 239 pacientes

Cuadro 3. Dosis de opioides para manejo de la disnea en pacientes vírgenes de opioides¹⁰

Disnea leve
Morfina 10mg PO q8h, Codeína 30 mg PO q4h o Hidrocodona 5 mg PO q4h
Disnea severa
Morfina 5 mg PO q4h, oxicodona 5 mg PO q4h
Para manejo de exacerbaciones, dar dosis q1–2h

adultos con enfermedad con pronóstico de vida limitado y disnea asociada, con una PaO₂ superior a 55 mmHg. Los autores concluyen que no existe diferencia estadísticamente significativa en el alivio de la disnea entre ambos grupos.⁷² Estos estudios apoyan la evaluación suplementaria de los pacientes y la limitación de la oxigenoterapia a grupos de pacientes que se beneficien de ella.

Opiodes:

Los opioides se han utilizado en el tratamiento de la disnea y constituyen el grupo terapéutico con mayor evidencia médica en el manejo de la disnea refractaria del enfermo terminal.⁷³⁻⁷⁶ Aunque está establecido que los opioides deprimen el centro respiratorio,⁷⁷ en los pacientes que reciben estos medicamentos, el dolor y los estados de excitación son críticos en la determinación del patrón respiratorio, lo cual sugiere que mecanismos conscientes son importantes en este proceso. Es posible que regiones que expresan altas densidades de receptores para opioides y modulan la respiración (particularmente la ínsula, el opérculo y la corteza prefrontal), participen en la depresión respiratoria inducida por opioides.^{78,79} Se ha demostrado que los opioides deprimen también el control volitivo de la respiración, lo cual probablemente contribuye a la hipercapnia inducida por estos fármacos,^{80,81} aunque autores han puesto en duda la presencia de este fenómeno en el tratamiento de la disnea.⁸² El medicamento de uso más frecuente es la morfina, pero opioides con otras propiedades farmacológicas se han utilizado, como la hidromorfona y el fentanilo.^{74,76,83,84} En el caso particular de la codeína, no existen estudios sobre su eficacia, aunque esta es metabolizada a morfina y se sabe que existen polimorfismos en el CYP2D6, que modifican ampliamente su farmacocinética.^{85,86}

La dosis oral inicial de morfina de liberación rápida debe ser titulada, se sugiere iniciar con 10 mg cada 8 horas, y aumentar según la respuesta clínica, incrementando al doble la dosis nocturna. En pacientes caquéticos o ancianos, se recomienda empezar con dosis menores.⁸⁷ Si el enfermo previamente estaba en tratamiento con morfina, se deben incrementar las dosis en un 25% a un 50%.¹⁰ No existe evidencia que apoye el uso de protocolos de administración de opioides nebulizados en el manejo de la disnea.⁷⁴ Su efectividad no ha demostrado ser superior al placebo y posee

Cuadro 4. Dosis de benzodiazepinas frecuentes en el manejo de la disnea¹⁰

Lorazepam: 0.5–1 mg PO q1h hasta aliviar la disnea, luego q4–6h
Diazepam: 5–10 mg PO q1h hasta aliviar la disnea, luego q6–8h
Clonazepam: 0.25–2 mg PO q12h
Midazolam: 2.5 mg IV o SC en bolo luego 0.5 mg cada 15 min hasta aliviar la disnea, o en infusión SC o IV

el riesgo –como otras vías de administración– de producir depresión respiratoria clínica.⁸⁸ Se ha cuestionado, sin embargo, si su ineffectividad es dependiente de la técnica de nebulización, así, debería considerarse adaptarse esta, y es necesaria más evidencia en el campo.⁸⁹

Ansiofíticos:

La ansiedad es frecuente en la población general y su incidencia es alta en los enfermos respiratorios terminales.^{64,90}

Una elevada puntuación en la escala de ansiedad aumenta la disnea y esta, a su vez, contribuye a incrementar la ansiedad, cerrándose así un círculo vicioso.¹⁰ No obstante, en pacientes con enfermedades avanzadas existen numerosas causas que pueden contribuir a la ansiedad, como el dolor, la caquexia, el aislamiento, y la dependencia.⁹¹ En una revisión de la biblioteca Cochrane,⁹² se evaluaron los estudios clínicos aleatorizados publicados en el tratamiento paliativo de la ansiedad durante la fase terminal (3 últimos meses de vida), y no se identificó ningún estudio que cumpliera con estos requisitos. Por lo tanto, no hay evidencia clara que permita obtener conclusiones sobre el uso de ansiofíticos en esta población, sin embargo, su uso es frecuente.⁹³ En el caso particular del uso de benzodiazepinas en el tratamiento de la disnea, otra revisión de la biblioteca Cochrane concluye que no existe evidencia del efecto positivo de estos fármacos en el alivio de la disnea de origen maligno o no maligno, aunque existe una tendencia no significativa hacia la mejoría sintomática, por lo que debería considerarse como segunda línea de tratamiento.⁹⁴ Pero, un estudio aislado reciente recomienda el uso de midazolam frente a la morfina,⁹⁵ aunque sus conclusiones han sido cuestionadas.⁹⁶ Se sugiere limitar su uso a situaciones en las cuales la ansiedad participe en la patogénesis de la disnea.

Para el alivio rápido se recomienda el lorazepam oral (0,5-2 mg) con posibilidad de administración sublingual,⁹⁷ la dosis media recomendada para el control de la ansiedad es de 2 a 6 mg por día, siendo 10 mg por día la dosis máxima; su cinética no se ve significativamente modificada en los pacientes mayores o con falla hepática.⁹⁸ El diazepam, a dosis de 2 a 10 mg vía oral por la noche, puede ser útil si se buscan efectos más prolongados, aunque su vida media se ve

alargada en presencia de fallo hepático y, en el adulto mayor, por su metabolismo hepático, por lo que existe el riesgo de sobredosificación.⁹⁹ Otra benzodiacepina útil en las crisis de disnea en el paciente terminal es el midazolam. La dosis inicial de midazolam IV es de 2,5 mg en bolo y si es eficaz se puede continuar con una perfusión de 0,4 mg qh (10 mg/24h), que alivia la ansiedad sin producir pérdida de conciencia.¹⁰⁰ Esta puede ser administrada de forma subcutánea sin que se modifique su cinética.¹⁰¹

Conclusiones

La disnea es un problema frecuente para los pacientes con condiciones terminales, su abordaje inicial debe buscar objetivizar el síntoma a través de una escala validada, y su tratamiento debe ser etiológico cuando es justificable. Estrategias clínicas paliativas efectivas dependen de tratamientos no farmacológicos como coadyuvantes, pero descansan en los opioides como principal terapia farmacológica, así como el oxígeno y las benzodiacepinas, cuando se encuentren indicados. En los casos refractarios a tratamiento la sedación puede ser apropiada.

Referencias

- American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:321-40.
- Dudgeon DJ, Kristjanson L, Sloan JA, Lertzman M, Clement K. Dyspnea in cancer patients: prevalence and associated factors. *J Pain Symptom Manage* 2001;2:95-102.
- Hayes AW, Philip J, Spruyt OW. Patient reporting and doctor recognition of dyspnoea in a comprehensive cancer centre. *Intern Med J* 2006;36:381-384.
- Reuben DB, Mor V. Dyspnea in terminally ill cancer patients. *Chest*. 1986;89:234-236.
- Bruera E, Schmitz B, Pither J, Neumann C, Hanson J. The frequency and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:357-362.
- Higginson I, McCarthy M. Measuring symptoms in terminal cancer: are pain and dyspnoea controlled? *J R Soc Med* 1989;82:264-267.
- Mercadante S, Casuuccio A, Fulfaro F. The course of symptom frequency and intensity in advanced cancer patients followed at home. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:104-112.
- Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center. *Cancer* 2000;88:1175-1183.
- Lynn J. Perspectives on care at the close of life. Serving patients who may die soon and their families: the role of hospice and other services. *JAMA* 2001;285:925-932.
- Thomas JR, von Gunten F. Management of Dyspnea. *J Support Oncol*. 2003;1:23-34.
- Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. Regulation of Respiration. En: Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks H. *Ganong's Review of Medical Physiology*. San Francisco: McGraw-Hill; 2005.657-660.
- Weir E, López-Barneo J, Buckler K, Archer S. Acute Oxygen-Sensing Mechanisms. *NEJM*. 2005;353:2042-2055.
- Parkes M. Breath-holding and its breakpoint. *Exp Physiol* 2006;91:1-15.
- Richerson GB, Boron WF. Control of ventilation. En: Boron WF. *Medical Physiology. A Cellular and Molecular Approach*. Philadelphia: Saunders; 2009 712-720.
- Eccles R. Role of cold receptors and menthol in thirst, the drive to breathe and arousal. *Appetite* 2000; 34:29-35.
- Nishino T, Tagaito Y, Sakurai Y. Nasal inhalation of l-menthol reduces respiratory discomfort associated with loaded breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:309-313.
- Sant' Ambrogio F, Anderson J, Sant' Ambrogio G. Effect of l- menthol on laryngeal receptors. *J Appl Physiol*. 1991;70:788-793.
- Colebatch JG, Adams L, Murphy K, Martin AJ, Lammertsma AA, Tochon- Danguy HJ y colaboradores. Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man. *J Physiol* 1991;443:91-103.
- Corfield DR, Murphy K, Guz A. Does the motor cortical control of the diaphragm "bypass" the brain stem respiratory centres in man? *Respir Physiol* 1998;114:109-117.
- Feldman JL, Del Negro CA. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:232-242.
- von Leupoldt A, Dahme B. Cortical substrates for the perception of dyspnea. *Chest*. 2005;128:345-354.
- McKay LC, Evans KC, Frackowiak RS, Corfield DR. Neural correlates of voluntary breathing in humans. *J Appl Physio* 2003;95:1170-1178.
- Brown S, Ngan E, Liotti M. A larynx area in the human motor cortex. *Cereb Cortex*. 2008;18:837-845.
- Banzett RB, Mulnier HE, Murphy K, Rosen SD, Wise RJ, Adams L. Breathlessness in humans activates insular cortex. *Neuroreport* 2000;11:2117-2120.
- Evans KC, Banzett RB, Adams L, McKay L, Frackowiak RS, Corfield DR. BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J Neurophysiol* 2002;88:1500-1511.
- Frackowiak RS, Corfield DR. A bilateral cortico-bulbar network associated with breath holding in humans, determined by functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2008;40:1824-1832.
- Gilman SA, Banzett RB. Physiologic changes and clinical correlates of advanced dyspnea. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:93-97.
- Heyse-Moore L, Beynon T, Ross V. Does spirometry predict dyspnoea in advanced cancer? *Palliat Med* 2000;14:189-195.
- Laugsand E, Sprangers M, Bjordal K, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: A multicenter European study. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:104-117.
- Campbell M, Templin T, Walch J. Patients Who Are Near Death Are Frequently Unable To Self-Report Dyspnea. *Journal of palliative medicine* 2009; 12: 881-884.
- Campbel M. Assessing respiratory distress when the patient cannot report dyspnea. *Nurs Clin North Am* 2010;45: 363-373.
- Campbell ML, Templin T, Walch J. Dyspnea, A Respiratory Distress Observation Scale for Patients Unable To Self-Report. *J Palliat Med* 2010;13: 285-90.
- Gift A. Validation of a vertical visual analogue scale as a measure of clinical dyspnea. *Rehab Nurs* 1989;14:323-325.
- Borg G. Perceived Exertion as an indicator of somatic stress. *Scandinavian journal of Rehabilitation Medicine* 1970;2: 92-98.
- Mador MJ, Kufel TJ. Reproducibility of visual analogue scale measurements of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:82-87.

36. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The edmonton symptom assessment system (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care* 1991;7:6-9.
37. Reddy SK, Parsons HA, Elsayem A, Palmer JL, Bruera E. Characteristics and Correlates of Dyspnea in Patients with Advanced Cancer. *J Palliat Med* 2009;12: 29-36.
38. Fohr S. The double effect of pain medication: separating myth from reality. *J Palliat Med* 1998;1: 315-28.
39. Strasser F, Blum D, Bueche D. Invasive palliative interventions: when are they worth it and when are they not? *Cancer J* 2010;16:483-487.
40. Stuart B. Palliative care and hospice in advanced heart failure. *J Palliat Med* 2007;10(1):210-228.
41. Johnson MJ, Oxberry SG. The management of dyspnoea in chronic heart failure. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010;4:63-78.
42. Russon L, Mooney A. Palliative and end-of-life care in advanced renal failure. *Clin Med* 2010;10:279-281.
43. Fisher J. Palliating symptoms other than pain. *Aust Fam Physician* 2006;35:766-770.
44. Rocker GM, Sinuff T, Horton R, Hernandez P. Advanced chronic obstructive pulmonary disease: innovative approaches to palliation. *J Palliat Med* 2007;10:783-797.
45. Luce JM, Luce JA. Perspectives on care at the close of life. Management of dyspnea in patients with far-advanced lung disease: "once I lose it, it's kind of hard to catch it.". *JAMA* 2001;285:1331-1337.
46. Yohannes A. Palliative care provision for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:17-23.
47. Rocker G, Horton R, Currow D, Goodridge D, Young J, Booth S. Palliation of dyspnoea in advanced COPD: revisiting a role for opioids. *Thorax* 2009;64:910-915.
48. Robinson, W. Palliative care in cystic fibrosis. *J Palliat Med*. 2000;3:187-192.
49. Robinson, W. Palliative and end-of-life care in cystic fibrosis: what we know and what we need to know. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:621-625.
50. Tripodoro VA, De Vito EL. Management of dyspnea in advanced motor neuron diseases. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:173-179.
51. Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB; American College of Chest Physicians. Palliative care in lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:368S-403S.
52. Koh NY, Koo WH. Polypharmacy in Palliative Care: can it be reduced? *Singapore Med J* 2002;43:279-283.
53. Goh, CR. Minimising Polypharmacy – a Challenge in Palliative Care. *Singapore Med J* 2002;43: 273-276.
54. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J. The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J* 2007;9:430-434.
55. Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Nonpharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and nonmalignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.
56. Buckholz GT, von Gunten CF. Nonpharmacological management of dyspnea. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2009;3:98-102.
57. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
58. Pomidori L, Campigotto F, Amatya TM, Bernardi L, Cogo A. Efficacy and tolerability of yoga breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009;29:133-137.
59. Vadiraja SH, Rao MR, Nagendra RH, Nagarathna R, Rekha M, Vanitha N, Gopinath SK, Srinath B, Vishweshwara M, Madhavi Y, S Ajaikumar B, Ramesh SB, Rao N. Effects of yoga on symptom management in breast cancer patients: A randomized controlled trial. *Int J Yoga* 2009;2:73-79.
60. Donesky-Cuenco D, Nguyen H, Paul S, Carrieri-Kohlman V. Yoga Therapy Decreases Dyspnea-Related Distress and Improves Functional Performance in People with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pilot Study. *The journal of alternative and complementary medicine* 2009;15:225-234.
61. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, Lynch A, Booth S. Does the Use of a Handheld Fan Improve Chronic Dyspnea? A Randomized, Controlled, Crossover Trial. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:831-838.
62. Crisafulli E, Costi S, De Blasio F, Biscione G, Americi F, Penza S, Eutropio E, Pasqua F, Fabbri LM, Clini EM. Effects of a walking aid in COPD patients receiving oxygen therapy. *Chest* 2007;131:1068-1074.
63. Bloch-Salisbury E, Binks AP, Banzett RB, Schwartzstein RM. Mechanical chest-wall vibration does not relieve air hunger. *Respir Physiol Neurobiol* 2003;134:177-190.
64. Clary PL, Lawson P. Pharmacologic pearls for end-of-life care. *Am fam Phys* 2009;79:1059-1065.
65. Elsayem A, Bruera E. High-dose corticosteroids for the management of dyspnea in patients with tumor obstruction of the upper airway. *Support Care Cancer* 2007;15:1437-1439.
66. Kallas de Carvalho F, Filho JT, Vianna EO, Silva GA, Martinez JA. Do steroids interfere in dyspnoea sensation? *Respir Med* 2002;96(7):511-524.
67. Bruce DM, Heys SD, Eremin O. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review. *J R Coll Surg Edinb*. 1996;41:7-13.
68. Wan JF, Bezjak A. Superior vena cava syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27(2):243-255.
69. Cranston JM, Crockett A, Moss J, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
70. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, Pretto JJ, Brazzale DJ, Sharpe K y colaboradores. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax* 2010.
71. Thakur N, Blanc P, Julian L, Yelin E, Katz P, Sidney S y colaboradores. COPD and cognitive impairment: the role of hypoxemia and oxygen therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;6: 263-269.
72. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, Clark K, Herndon JE, Marcello J y colaboradores. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9743):784-793.
73. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008;11:1133-1153.
74. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-944.
75. Kallet R. The Role of Inhaled Opioids and Furosemide for the Treatment of Dyspnoea. *Respir Care* 2007;52:900-910.
76. Benitez-Rosario MA, Feria M. Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of dyspnea crises in cancer patients. *Journal of Palliative and Symptom Management* 2005;30:395-397.
77. Pattinson K. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth* 2008;100:747-758.
78. Baumgärtner U, Buchholz HG, Bellosoevich A, Magerl W, Siessmeier T, Rolke R y colaboradores. High opiate receptor binding potential in the human lateral pain system. *Neuroimage* 2006;30:692-699.

79. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007;55:377–391.
80. Pattinson K, Governo R, MacIntosh B, Russell E, Corfield D, Tracey I y colaboradores. Opioids Depress Cortical Centers Responsible for the Volitional Control of Respiration. *The Journal of Neuroscience* 2009;29:8177– 8186.
81. Bailey PL, Lu JK, Pace NL, Orr JA, White JL, Hamber EA y colaboradores. Effects of intrathecal morphine on the ventilatory response to hypoxia. *N Engl J Med* 2000;342:1228 –1234.
82. Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. Is There a Higher Risk of Respiratory Depression in Opioid-Naïve Palliative Care Patients during Symptomatic Therapy of Dyspnea with Strong Opioids? *J Palliat Med* 2008;11:204-216.
83. Hallenbeck J, Gauna A, Kang S, Triano M, Swatko ER, Vanston VJ. Oral Transmucosal Fentanyl Citrate for Dyspnea in Terminally Ill Patients: An Observational Case Series. *Journal of Palliative Medicine* 2008;11:643-648.
84. Sitte T, Bausewein C. Intranasal fentanyl for episodic breathlessness. *Pain Symptom Manage* 2008;36:3-6
85. Macdonald N, Macleod SM. Has the time come to phase out codeine? *CMAJ*. 2010
86. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P y colaboradores. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004;351:2827-2831.
87. Rucker G, Horton R, Currow D, Goodridge D, Young J, Booth S. Palliation of dyspnoea in advanced COPD: revisiting a role for opioids. *Thorax* 2009;64:910-915.
88. Lang E, Jedeikin R. Acute respiratory depression as a complication of nebulised morphine. *Can J Anaesth* 1998;45:60-62.
89. Krajnik M, Podolec Z, Siekierka M, Sykutera M, Pufal E, Sobanski P y colaboradores. Morphine inhalation by cancer patients: a comparison of different nebulization techniques using pharmacokinetic, spirometric, and gasometric parameters. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:747-757.
90. Chochinov HMC. Psychiatry and the terminally ill. *Canadian Journal of Psychiatry* 2000;45:143-150.
91. Periyakoil VS, Skultety K, Sheikh J. Panic, Anxiety, and Chronic Dyspnea. *J Palliat Med* 2005;8:453-459.
92. Jackson KC, Lipman AG. Drug therapy for anxiety in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004
93. Stiel S, Krumm N, Schroers O, Radbruch L, Elsner F. Indications and use of benzodiazepines in a palliative care unit. *Schmerz* 2008;22:665-671.
94. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010
95. Navigante A, Castro MA, Cerchietti LC. Morphine Versus Midazolam as Upfront Therapy to Control Dyspnea Perception in Cancer Patients While Its Underlying Cause Is Sought or Treated. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(5):820-830.
96. Currow DC, Abernethy AP. Potential Opioid Sparing Effect of Regular Benzodiazepines in Dyspnea: Longer Duration of Studies Needed. *J Pain Symptom Manage* 2010.
97. Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS, Shader RI. Pharmacokinetic comparison of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular, and oral lorazepam. *J Pharm Sci* 1982;71: 248-252.
98. Kraus JW, Desmond PV, Marshall JP, Johnson RF, Schenker S, Wilkinson GR. Effects of aging and liver disease on disposition of lorazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:411–419.
99. Rhee C, Broadbent AM. Palliation and liver failure: palliative medications dosage guidelines. *J Palliat Med* 2007; 10; 677-685.
100. Tyler L. Dyspnea in Palliative Care Patients. *Journal of Pharmaceutical Care in Pain & Symptom Control* 2000;7:109-127.
101. Pecking M, Montestruc F, Marquet P, Wodey E, Homery MC, Dostert P. Absolute bioavailability of midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:357-362.