



# **CÁNCER DE PULMÓN. PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

**Yolanda Vilches Aguirre**



## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más frecuente en nuestro medio. La incidencia de este tumor, a diferencia de otras neoplasias, sigue aumentando en los países desarrollados, sobre todo en la mujer, representando actualmente la principal causa de muerte por cáncer en ambos sexos en Estados Unidos<sup>1</sup>.

Desde el punto de vista del manejo diagnóstico y terapéutico, el cáncer de pulmón se divide en cáncer microcítico de pulmón o de células pequeñas (CMP) y cáncer no microcítico de pulmón (CNMP). Son dos entidades con distinto comportamiento biológico y manejo clínico. El CNMP constituye aproximadamente el 75-80%, mientras que el CMP es el 20-25% del total. En los últimos años la incidencia de CMP ha descendido.

El cáncer de pulmón se manifiesta con más frecuencia entre los 60-65 años. A diferencia de lo que ocurre en el carcinoma epidermoide de pulmón, cuya incidencia aumenta con la edad, en el CMP ésta disminuye por encima de los 70 años.

El carcinoma no microcítico de pulmón constituye un grupo de tumores que comparten orígenes moleculares y celulares, pero pueden diferir en cuanto a curso clínico y pronóstico. Bajo esta denominación se incluyen distintos tipos histológicos como el carcinoma epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes<sup>1</sup>.

El pronóstico del CNMP, tanto en la enfermedad resecaible como en la avanzada, hoy en día sigue siendo adverso si lo comparamos con el resto de las neoplasias más frecuentes en nuestro entorno. En el momento del diagnóstico

el 70% de los tumores ya se ha extendido a los ganglios regionales o a distancia, lo que imposibilita la resección curativa. Esto quiere decir que casi todos los pacientes debutan con enfermedad avanzada, en cuyo caso las posibilidades terapéuticas se restringen a quimioterapia y radioterapia en casos seleccionados, con intención paliativa, siendo muchos de ellos enfermos susceptibles de inclusión en ensayos clínicos<sup>2</sup>.

El CMP se caracteriza por su gran fracción de crecimiento y alta capacidad de diseminación o metastatización. Aproximadamente el 30-40% de todos los CMP presentan enfermedad limitada a un hemitórax y su tratamiento será la combinación de quimioterapia y radioterapia, mientras que cuando hay extensión de la enfermedad fuera del hemitórax el tratamiento debe ser exclusivamente citostático.

## 2. FACTORES DE RIESGO

**Tabaco:** El principal factor de riesgo del cáncer de pulmón es el tabaco, con clara relación dosis-respuesta, con riesgo que aumenta linealmente con el número de cigarrillos diarios, tiempo de exposición, edad temprana de inicio o el uso de tabaco sin filtro. Los pacientes mayores de 65 años tienen un riesgo 3 veces superior de desarrollar cáncer de pulmón, ya que las dosis acumuladas son superiores y los mecanismos de reparación de la lesión celular disminuyen con la edad. Está más relacionado con el cáncer epidermoide y con el microcítico.

**Factores ambientales:** El humo ambiental posee una composición similar al inhalado por los fumadores.

El riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores pasivos se ha confirmado por distintos estudios epidemiológicos.

**Exposición profesional:** Distintas sustancias que se utilizan en la industria pueden potenciar el efecto carcinógeno del tabaco, como el asbesto, arsénico, vinilo, formaldehído y radón.

**Déficits nutricionales:** Es probable que el déficit nutricional de agentes antioxidantes, como los carotenoides, vitaminas C, E y selenio, aumentan la toxicidad de los radicales libres producidos por el tabaco y la contaminación ambiental.

**Susceptibilidad genética:** El hecho de que muchos fumadores no desarrollen cáncer de pulmón sugiere que son necesarias una predisposición genética y la asociación de cofactores carcinógenos adicionales.

### 3. DETECCIÓN PRECOZ

Actualmente no está aceptada la aplicación de un método de screening en la detección precoz del cáncer de pulmón. Sólo el 6% de los pacientes con cáncer de pulmón están asintomáticos en el momento del diagnóstico. La citología de esputo no aporta beneficios sobre la radiografía de tórax como única prueba de seguimiento.

### 4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón dependen de la localización del tumor primario, de la afectación locorregional y del lugar de la diseminación metastásica<sup>2</sup>

#### 4.1. AFECTACIÓN LOCORREGIONAL

La **tos** persistente, uno de los síntomas más frecuentes, se ve en un 70% de los pacientes en el momento del diagnóstico y puede reaparecer en la fase de enfermedad progresiva.

En más de la mitad de los pacientes suele aparecer **dolor torácico** que puede ser pleurítico por infiltración pleural o embolismo pulmonar. Los tumores del ápex pulmonar (tumor de Pancoast) tienden a producir dolor por infiltración costal y en el hombro, síndrome de Horner (ptosis, miosis y enoftalmos) y plexopatía braquial por infiltración local de las raíces nerviosas de C8 a D1 y por infiltración del ganglio estrellado. En los tumores centrales con afectación mediastínica suele aparecer dolor sordo centrotorácico.

La **disnea** aparece en el 40 % de los pacientes en el momento del diagnóstico y suele empeorar y llegar al 75% de frecuencia a medida que la enfermedad avanza. Las causas de disnea en el cáncer de pulmón se ven en la **tabla 1**.

**Tabla 1**  
**Causas de disnea en el cáncer de pulmón**

- Obstrucción bronquial y alveolar, Neumonitis obstructiva
- Derrame pleural y pericardico
- Linfangitis carcinomatosa
- Tromboembolismo pulmonar
- Síndrome de vena cava superior
- Otras (anemia, ascitis, ICC, enfermedad pulmonar previa)

La **hemoptisis** aparece en el 25% de los casos, e inicialmente no suele ser de gran cuantía. Cuando el tumor progresa puede pasar a ser más frecuente y abundante.

La aparición de **ronquera y voz bitonal** es más frecuente en el CMP, pero también puede aparecer en el CNMP por parálisis del nervio recurrente laríngeo por compresión ganglionar mediastínica.

El **síndrome de la vena cava superior** se produce por la compresión ganglionar mediastínica, más que por la infiltración del tumor primario. En ocasiones puede observarse en la rx de tórax elevación del hemidiafragma, secundaria a infiltración del nervio frénico. El CMP es la causa más común de síndrome de vena cava superior.

La **cavidad pleural** se afecta en el 18% de los casos al diagnóstico, aunque a lo largo de la enfermedad puede afectarse en el 60% de las ocasiones. Con menos frecuencia se afecta el pericardio, produciendo **derrame pericárdico**.

## **4.2. ENFERMEDAD METASTÁSICA**

En más de la mitad de los pacientes al diagnóstico puede existir enfermedad diseminada. La diseminación se produce por vía linfática o más frecuentemente por vía hematógena, dando lugar a metástasis predominantemente a nivel de hígado, huesos, cerebro y suprarrenales. Hay una alta frecuencia de **metástasis suprarrenales**, objetivándose hasta en un 40%

de las autopsias. En la mayoría de los casos no da sintomatología y es unilateral. En algunos casos se produce clínica de insuficiencia suprarrenal por afectación bilateral.

Las **metástasis hepáticas** suelen producir inicialmente una clínica muy inespecífica, con dolor en hipocondrio derecho, astenia o digestión pesada. Cuando la enfermedad avanza puede generar un síndrome de aplastamiento gástrico secundario a la hepatomegalia, ascitis e ictericia.

La **diseminación ósea** es frecuente, se localiza preferentemente a nivel de la columna vertebral y además de producir dolor óseo, puede desarrollar cuadros de compromiso medular, que constituyen una urgencia oncológica. La **diseminación cerebral** es más frecuente en el CMP y en el adenocarcinoma. Puede producirse también infiltración meníngea (carcinomatosis meníngea) con un pronóstico ominoso para el paciente.

## **4.3. ENFERMEDAD PARANEOPLÁSICA**

La caquexia tumoral con astenia, anorexia y pérdida de peso aparece en el 80% de los enfermos a lo largo de su enfermedad.

A nivel del tejido musculoesquelético se produce acropaquia e hipertrofia del periostio de los huesos con más frecuencia en el CNMP (12% de adenocarcinomas). Otros cuadros paraneoplásicos a nivel cutáneo, hematológico del cáncer de pulmón se ven en la **tabla 2**.

**Tabla 2**  
**Síndromes paraneoplásicos**  
**en el cáncer de pulmón**

Cutáneos	Dermatopolimiositis Acanthosis nigricans Hiperpigmentación
Hematológico	Anemia de trastorno crónico Reacción leucemoide Trombocitosis, CID
Endocrinológico	Hipercalcemia tumoral Síndrome de Cushing Síndrome carcinoide SIADH (más frec en CMP)
Neurológico	Neuropatía periférica. Síndrome de Eaton-Lambert (más frecuente en CMP) Degeneración cerebelosa aguda Leucoencefalopatía multifocal progresiva Neuropatía autonómica

## 5. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN

### 5.1. TRATAMIENTO DEL CNMP

La resección quirúrgica (lobectomía o neumonectomía con disección de ganglios mediastínicos) es el tratamiento de elección en los estadios I y II. En el estadio IB (tumor mayor de 3 cm), IIA y IIB está indicada la quimioterapia adyuvante tras la cirugía. En estos casos no está indicada la radioterapia adyuvante.

En el estadio IIIA y IIIB resecales se plantea la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía con o sin radioterapia. En el estadio IIIB irresecales está indicada la quimioterapia seguida de radioterapia<sup>3</sup>, y en el estadio IV la quimioterapia es el tratamiento de elección en pacientes con ECOG 0-2 y preferentemente con pocas localizaciones metastásicas. El estadiaje del CNMP se ve en la **tabla 3**.

Tabla 3

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN SEGÚN LA CLASIFICACIÓN TNMESTADIO	TNM
0	Carcinoma in situ
IA	T1N0M0 (T1: tumor menor de 3 cm)
IB	T2N0M0 (T2: tumor mayor de 3 cm a más de 2 cm de la carina)
IIA	T1N1M0 (N1: mtx en los gg peribronquiales o hiliares homolaterales)
IIB	T2N1M0 T3N0M0 (T3: cualquier tamaño que invade pared torácica, diafragma, pleura mediastínica, pericardio o a menos de 2 cm de carina)
IIIA	T3N1M0 T1-3 N2M0 (N2: mtx en gg mediastínicos homolaterales o subcarínicos)
IIIB	T4N0-3M0 (T4: cualquier tamaño que invade mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, carina, derrame pleural) (N3: mtx en gg mediastínicos o hiliares contralaterales, escalenos, supraclavicular homo o contralateral) T1-4N3M0
IV	T1-4N0-3M1 (mtx a distancia o en lóbulo ipsolateral dto del primitivo)

**Quimioterapia:** Sin quimioterapia, el pronóstico del CNMP es malo. En un estudio de 130 pacientes sin tratamiento, la mediana de supervivencia en estadio IB fue de 17 meses. Además, todos los pacientes habían fallecido a los 3 años del diagnóstico. En estadios más avanzados (II a IV), la mediana de supervivencia fue de la mitad, habiendo fallecido todos los pacientes a los 2,5 años del diagnóstico<sup>4</sup>.

Dado que la quimioterapia produce un beneficio real en la supervivencia (de 1-3 meses), el tratamiento

paliativo debe ser el punto central del tratamiento actual del CNMP. La paliación de los síntomas del tumor a través del uso de la quimioterapia constituye una manera de mejorar la calidad de vida de los pacientes y debe plantearse incluso en pacientes con expectativa de vida de pocos meses. El objetivo del tratamiento con quimioterapia no debe basarse sólo en la reducción del tamaño del tumor y en el aumento de la supervivencia sino en conseguir la mejor calidad de vida posible<sup>5,6</sup>.

En 1995 un meta-análisis de 9 ensayos clínicos con un total de 1190 pacientes realizado por el Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group, demostró que en la enfermedad avanzada y metastásica, la quimioterapia con platino proporcionaba un beneficio en la supervivencia en comparación con el mejor tratamiento de soporte<sup>7</sup>.

La asociación de platino con vinorelbina, gemcitabina o taxano prolonga la supervivencia, mejora la calidad de vida y el control sintomático en pacientes con buen estado general. En pacientes con peor estado general (ECOG 2-3) puede plantearse la monoterapia<sup>8,9</sup>. Incluso en segunda línea de quimioterapia se observa un beneficio en la supervivencia y en la calidad de vida. En el estudio de Shepherd se ve que el uso de docetaxel en segunda línea de quimioterapia es superior al tratamiento de soporte en pacientes que habían sido tratados con cisplatino, obteniéndose una mediana de supervivencia de 9 meses frente a 4,6 meses y una supervivencia al año del 40% frente al 16%<sup>10,11</sup>.

Otros fármacos como el paclitaxel, gemcitabina, topotecan, perimetrexed, vinorelbina e irinotecan producen unas tasas de respuesta del 20%<sup>12</sup>. Los inhibidores de la actividad tirosin-cinasa del EGFR como erlotinib, antiangiogénicos como bevacizumab, anticuerpos monoclonales contra el dominio extracelular de EGFR como cetuximab, han demostrado efectividad en el tratamiento del CNMP, incluso en primera línea de tratamiento. Las respuestas al erlotinib son mejores en no fumadores, mujeres, con adenocarcinoma, pacientes asiáticos y con mutación EGFR<sup>13</sup>

## 5.2. TRATAMIENTO DEL CMP

Los pacientes con enfermedad limitada al tórax deben recibir tratamiento con 4-6 ciclos de quimioterapia con etopósido y cisplatino, junto a radioterapia torácica, ya que esta última aumenta el control local de la enfermedad y la supervivencia<sup>14,15</sup>.

La Rt holocraneal profiláctica debe aplicarse a pacientes con respuesta mayor radiológica tras finalizar la quimio y radioterapia, para disminuir el riesgo de metástasis cerebrales y aumentar la supervivencia<sup>16,17</sup>. Hay diversos estudios en los que se demuestra que la quimioterapia de mantenimiento aumenta la toxicidad y no mejora la supervivencia. Con tratamiento de quimio-radioterapia se consiguen un 80-90% de respuestas de las cuales el 40-50% son completas. La supervivencia media está en torno a los 14 meses. Un 20% alcanza supervivencias superiores a 3 años. Los pacientes con enfermedad extendida deben recibir tratamiento con QMT (Cisplatino-Etopósido), 4 a 6 ciclos. Si se obtiene respuesta completa tras la quimioterapia, debe realizarse irradiación holocraneal profiláctica.

La quimioterapia de segunda línea puede mejorar el control sintomático en pacientes con intervalo libre de enfermedad prolongado (más de 90 días). En pacientes en los que este intervalo es más corto o no ha habido respuesta a la primera línea, el beneficio de la segunda línea es menor. La supervivencia es de 3 meses si no se administra tratamiento de segunda línea frente a 6 meses. El topotecan oral ha demostrado mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia



frente al mejor tratamiento sintomático en pacientes que han progresado tras una primera línea de quimioterapia. Otros fármacos eficaces en segunda línea son ciclofosfamida, ifosfamida, epirubicina y vincristina<sup>18,19</sup>.

## **6. FACTORES PRONÓSTICOS**

---

Hay distintos factores pronósticos que influyen no sólo en la respuesta a la quimioterapia, sino que también tienen implicaciones en la supervivencia y en el tratamiento sintomático<sup>20</sup>

### **6.1. FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL HUÉSPED:**

---

#### **6.1.1. Estado general**

Es el factor pronóstico dependiente del paciente más importante y es significativo en casi todos los estudios clínicos publicados<sup>21-23</sup>. Las escalas que miden el estado general como la de Karnofsky y la del European Cooperative Oncology Group (ECOG) y la estimación de la supervivencia demuestran cómo ésta disminuye a medida que empeora el estado general<sup>24</sup>. Además, el estado general es determinante a la hora de iniciar un tratamiento con quimioterapia, ya que influye en las posibilidades de respuesta al mismo. Cuando el estado general es malo (ECOG 3-4) la tasa de respuesta desciende casi a cero, lo cual contraindica la quimioterapia. Serán pacientes que únicamente pueden beneficiarse del tratamiento paliativo sintomático. La comorbilidad también es un factor pronóstico negativo.

#### **6.1.2. Sintomatología**

La presencia de sintomatología en el momento del diagnóstico se ha relacionado con peor pronóstico, independientemente del estado general. El síntoma que más influye es la pérdida de peso.

#### **6.1.3. Edad**

Un 30 a 40% de los pacientes diagnosticados de CNMP tienen más de 70 años. Sin embargo, el valor pronóstico de la edad es controvertido. En algunos estudios se ve que los pacientes con edad superior a 65-70 años viven menos que los jóvenes, probablemente por la comorbilidad asociada y peor tolerancia a la quimioterapia<sup>20</sup>. En otros estudios no se ha visto relación entre la edad y la supervivencia, considerando que el anciano "robusto" tiene supervivencia y respuesta a la quimioterapia similar al joven, y debe ser incluido en ensayos clínicos<sup>5,25,26</sup>.

### **6.2. FACTORES PRONÓSTICOS DEPENDIENTES DEL TUMOR:**

---

#### **6.2.1. Extensión de la enfermedad**

La extensión de la enfermedad es el factor pronóstico más importante y mejor estudiado en el CNMP. En la enfermedad localmente avanzada la afectación ganglionar mediastínica y el derrame pleural, aún cuando sea de escasa cuantía y no se demuestre su etiología neoplásica, son factores de mal pronóstico. Las metástasis óseas se asocian a una menor supervivencia (mediana de 6,5 meses frente a 10,9) y a una menor respuesta a la quimioterapia (32% de respuestas frente a 45%)<sup>22</sup>. La existencia de más de una localización metastásica implica una menor supervivencia que la existencia de una

o ninguna (mediana de 4 meses frente a 8). El pronóstico también empeora si debuta con un síndrome de vena cava superior<sup>20</sup>.

En el CMP el estadio es el factor pronóstico más importante en todas las series. El derrame pleural no implica peor pronóstico, por lo que esta localización se ha incluido en la enfermedad limitada. En la enfermedad extendida la afectación hepática y la del SNC son las que se relacionan con peor pronóstico. La existencia de una única lesión metastásica se ha correlacionado con mejor pronóstico dentro de la enfermedad extendida<sup>27</sup>.

### 6.2.2. Histología

Parece que el carcinoma de células grandes sobre todo y el adenocarcinoma tienen un peor pronóstico que el carcinoma epidermoide, por una mayor tendencia a la recaída<sup>20</sup>.

### 6.2.3. Factores analíticos

La hipercalcemia, la elevación de LDH y la hipoalbuminemia pueden ser datos analíticos de mal pronóstico<sup>20</sup>.

## 7. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO PALIATIVO

Un 90% de los pacientes con cáncer de pulmón va a requerir medidas paliativas durante el curso de su enfermedad.

### 7.1. DISNEA

Aparece en el 70% de los pacientes en las últimas 6 semanas de vida y ocurre en un 75% de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado<sup>28,29</sup>. Casi siempre, se acompaña de cierto grado de ansiedad, no sólo del paciente sino también de sus cuidadores. Por tanto en muchas ocasiones requiere valoración multidisciplinar. El conocimiento de las causas que producen disnea en el cáncer de pulmón, va a permitir en algunos casos seleccionar el tratamiento más adecuado (**Tabla 4**). La agresividad de las pruebas diagnósticas y el tratamiento vendrán determinados por el estado del paciente y sus expectativas de vida. Si no hay posibilidad de tratamiento etiológico intentaremos mejorar el síntoma en sí.

**Tabla 4**  
**Tratamiento etiológico de la disnea en CP**

CAUSA ESPECÍFICA	OPCIONES DE TRATAMIENTO
SVCS	Radioterapia, esteroides, stent
Obstrucción bronquial	Radioterapia endobronquial, stent, láser
Linfangitis carcinomatosa	Corticoides
Derrame pleural	Toracocentesis, pleurodesis
Derrame pericárdico	Drenaje, corticoides, cirugía
TEP	Anticoagulación
Anemia, Infección	Transfusión, antibióticos
ICC	Diuréticos, I-ECA, Digoxina
Enfermedad pulmonar previa	Broncodilatadores

### 7.1.1. Obstrucción Traqueobronquial

La obstrucción puede producirse por tumores traqueales o endobronquiales o también por la compresión extrínseca de tumores o adenopatías mediastínicas<sup>30,31</sup>

Las posibilidades de tratamiento son:

- *Láser de Neodimio-YAG*: Se basa en la aplicación de una emisión luminosa sobre el tejido tumoral que produce fotocoagulación y necrosis térmica. Está indicado en los casos de obstrucción endobronquial que produce disnea grave y hemoptisis franca de repetición, sobre todo en tumores irreseccables y cuando la lesión es menor o igual a 4 cm. El problema es su alto coste, que lo hace poco disponible en muchos centros. La mortalidad en manos experimentadas es menor del 1%<sup>32,33</sup>. Si está disponible, es el método preferido para tratar las lesiones oclusivas de la vía aérea y para paliar obstrucciones por cáncer avanzado.
- *Braquiterapia*: Consiste en la administración de radioterapia mediante un catéter, que lleva una fuente radiactiva minúscula, habitualmente de Iridio-192 y que se coloca por broncoscopio. Se aplica una dosis alta de radiación de 5-10 Gy durante 5 minutos. Está indicada en tumores intramurales o peribronquiales, que no pueden ser operados o ya radiados previamente, y en los que no puede utilizarse láser, crioterapia o electrocoagulación por el riesgo de produ-

cir perforaciones o fístulas. No debe administrarse en tumores mayores de 5 cm y si hay fístulas traqueoesofágicas. Produce mejoría sintomática en 70-90% de los pacientes. Sus principales complicaciones son hemoptisis, perforación y fistulización a mediastino y neumotórax.

- *Prótesis endobronquiales*: La indicación más importante es la estenosis inoperable de la vía aérea central, causada fundamentalmente por compresión extrínseca. También están indicadas en las fístulas traqueo-esofágicas o pleurales. En el caso de prótesis autoexpandibles, la disnea mejora en las primeras 72h y es duradera. Las principales complicaciones son la migración de la prótesis, la obstrucción por secreciones y la formación de granulomas. La rapidez de la instauración de la disnea, en ocasiones condiciona que no pueda utilizarse esta técnica<sup>33</sup>.

### 7.1.2. Derrame pleural

El derrame pleural sintomático requiere toracocentesis evacuadora para aliviar la disnea. El derrame recurre en días o semanas en un 97% de los pacientes, por lo que está indicado como tratamiento sintomático si la expectativa de vida es corta. En algunos pacientes con derrame recidivante puede colocarse un catéter torácico permanente, que permite el manejo ambulatorio. La pleurodesis está indicada cuando el derrame recidiva rápidamente, es sintomático, la citología es positiva (no es secundario a adenopatías) y la expectativa de vida supera

el mes. Pueden administrarse distintas sustancias esclerosantes como bleomicina, tetraciclina, talco etc<sup>34-36</sup>.

#### **7.1.4. Síndrome de vena cava superior (SVCS)**

La mayoría de casos de SVCS se producen por cáncer de pulmón (75-80%) sobre todo carcinoma microcítico por su localización central, seguido del carcinoma epidermoide<sup>38</sup>. El tratamiento, es en general paliativo, y la radioterapia puede ser la primera opción; Consigue respuestas clínicas con mejoría sintomática hasta en un 70-80% de los pacientes. Cuando se requiere un alivio sintomático urgente o cuando no puede administrarse RT por ser un campo ya tratado puede realizarse la dilatación con un stent intraluminal autoexpandible que no excluye un tratamiento posterior con quimioterapia o radioterapia<sup>39-41</sup>.

#### **7.1.5. Tratamiento paliativo sintomático de la disnea irreversible**

En aquellos casos en los que no es posible realizar un tratamiento etiológico de la disnea debe plantearse tratamiento sintomático farmacológico y no farmacológico<sup>42</sup>.

##### *7.1.5.1. Medidas generales*

Adaptar la actividad a la disnea, enseñar técnicas respiratorias y de relajación, ambiente tranquilo y seguro, humidificación del ambiente, clapping suave, estimular la ingesta hídrica. No debemos abandonar nunca al paciente con crisis aguda de disnea. Se deben prevenir algunas de las causas desencadenantes de disnea como el estreñimiento, esfuerzo físico, estrés emocional, fiebre, adaptar la dieta, vigilar glucación etc.

##### *7.1.5.2. Oxígeno*

El papel del oxígeno en el alivio de la disnea en enfermos con cáncer avanzado no se ha evaluado de modo definitivo. Hay estudios contradictorios en pacientes con cáncer terminal<sup>43,44</sup>. En algunos estudios randomizados con pocos pacientes, comparando el oxígeno con el aire ambiental en pacientes con hipoxemia, se vio que el oxígeno mejoraba la saturación, disminuía la frecuencia respiratoria y aliviaba la sensación de ahogo<sup>45,46</sup>. El oxígeno está indicado en caso de hipoxemia y/o demostración de que alivia la disnea incluso en pacientes con disnea que no tienen hipoxemia, si sirve para mejorar su calidad de vida<sup>47,48</sup>.

##### *7.1.5.3. Corticoides*

Se utilizan habitualmente como tratamiento sintomático de la disnea en pacientes con cáncer avanzado. Son útiles en la linfangitis carcinomatosa, broncoespasmo asociado, SVCS, neumonitis postradioterapia y obstrucción traqueal con estridor. El más utilizado es la dexametasona, inicialmente a dosis altas (8 mg cada 8h) y si a las 48-72 h no hay respuesta puede irse bajando.

##### *7.1.5.4. Opioides*

Los opioides, utilizados de manera adecuada, son muy eficaces y bien tolerados en la mayoría de los pacientes, aunque todavía hay cierta reticencia a la posibilidad de producir depresión respiratoria<sup>49,50</sup>. Cuando la morfina se emplea de forma repetida y con escalada progresiva de dosis, se desarrolla tolerancia a la depresión respiratoria rápidamente por lo que en la administración crónica el riesgo es mínimo, fundamentalmente por vía

oral<sup>51,52</sup>. Hay algunos estudios sobre la utilización de opioides para aliviar la disnea en pacientes con cáncer terminal. Bruera examina los efectos de la morfina en 20 pacientes con cáncer terminal., 15 de los cuales estaban ya en tratamiento con morfina para el dolor. Se les administraba 2,5 veces su dosis regular de morfina o 5 mg si no tomaban opioides previamente. Después de la administración de morfina, la disnea mejora significativamente, sin cambios en la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno ni la pCO<sub>2</sub><sup>53</sup>. En otro estudio realizado por Cohen, sobre el efecto de una infusión continua de morfina IV en 8 pacientes con cáncer de pulmón y disnea severa se obtienen distintos resultados<sup>54</sup>. Los pacientes recibían una dosis media de 5 mg/h. En 6 de los 8 pacientes se obtuvo alivio de la disnea. Sin embargo la pCO<sub>2</sub> aumentó durante la infusión en 5 de 7 pacientes y 7 de los 8 pacientes fallecieron mientras recibían la infusión. Esta diferencia de resultados, frente a los de Bruera, puede deberse a que en la serie de Cohen los pacientes no estaban previamente con opioides, la morfina se administró de forma continua y por vía IV. Es probable que los pacientes que no hubieran desarrollado tolerancia a los efectos depresores de la morfina. Hay un estudio randomizado, doble ciego con placebo control realizado con morfina oral de liberación retardada, que aunque tiene algunas limitaciones, muestra mejoría de 7 a 10 puntos en la EVA para disnea y mejoría en el sueño. Los efectos secundarios fueron mínimos, y no se produjo depresión respiratoria, siendo el estreñimiento el efecto secundario más frecuente<sup>55,56</sup>.

Como norma general son necesarias dosis más bajas de opioides

para controlar la disnea que para el control del dolor. En pacientes con disnea y sin dolor puede iniciarse el tratamiento con dosis de morfina de 5 mg cada 4h VO. En caso de pacientes muy ancianos, debilitados o caquéticos es recomendable empezar con 2,5 mg/4h/VO. En el caso de insuficiencia renal debe espaciarse su administración cada 6 horas<sup>53</sup>. Si el paciente ya tomaba morfina para el alivio del dolor, se recomienda un incremento del 50% de las dosis. A pesar de los estudios disponibles, no se ha observado mejoría de la disnea con la administración de opioides por vía inhalatoria<sup>57,58</sup>. Como efecto secundario puede producir broncoespasmo por liberación de histamina y por ello está contraindicada en pacientes con asma. Con el fentanilo no se ha visto broncoespasmo<sup>59,60</sup>. En un estudio realizado por Grimbert, randomizado, doble ciego y cruzado con 12 pacientes, se comprueba que el alivio de la disnea es similar en aquellos pacientes en tratamiento con morfina inhalada, que en los que se administra únicamente suero salino inhalado, por el posible efecto beneficioso de la humidificación del aire en la disnea<sup>61,62</sup>.

#### 7.1.5.5. Tranquilizantes

Las benzodiacepinas se utilizan en el manejo de la disnea cuando hay ansiedad acompañante. Su uso parece apoyarse más en la experiencia de los equipos que en estudios controlados. Se puede utilizar el lorazepam 0,5-1 mg sublingual. El midazolam es una buena alternativa por la posibilidad de administración vía subcutánea a dosis de 5-10 mg /24h. Un estudio realizado por Navigante en 101 pacientes con disnea y cáncer terminal muestra el efecto

beneficioso de la adición de midazolam subcutáneo a la morfina subcutánea en el alivio de la disnea<sup>63,64</sup>

### 7.1.5.6. Sedación

La disnea intensa refractaria al tratamiento etiológico y sintomático es una situación especialmente delicada y de alto impacto, que en ocasiones requiere la sedación del paciente<sup>65-68</sup>.

## 7.2. HEMOPTISIS

El 20% de los enfermos con cáncer de pulmón presentan esputos hemoptoicos en algún momento de su evolución. Sin embargo, la hemoptisis masiva (> 600 ml en 24 horas) sólo ocurre en el 3%<sup>69</sup> Es importante establecer el diagnóstico diferencial ya que de ello va a depender el tratamiento posterior. **Tabla 5.**

**Tabla 5**  
**Causas de hemoptisis en pacientes con cáncer de pulmón**

Neoplasia	Cáncer de pulmón Metástasis pulmonares
Inflamatoria	Bronquitis aguda o crónica Tuberculosis Bronquiectasias Absceso pulmonar Neumonía (Klebsiella), Infección por hongos (aspergilosis)
Otras	Tromboembolismo pulmonar ICC izquierda, estenosis mitral Diátesis hemorrágica (trombopenia, tratamiento anticoagulante) Cuerpo extraño

Si el paciente tiene expectativa de vida larga y un buen estado general se estabilizará hemodinámicamente, se administrará oxigenoterapia, se colocará en reposo en decúbito lateral del lado afecto para evitar el paso de la sangre al otro hemitórax y se realizará fibrobroncoscopia que permite localizar la causa del sangrado en el 80-90% de las ocasiones, instilar suero salino o adrenalina u ocluir el bronquio sangrante con catéter de Fogarty. Si no se detiene la hemoptisis se planteará arteriografía y embolización arterial, que suele ser eficaz. También puede ser útil el láser Nd-YAG<sup>32</sup> y la radioterapia, que es efectiva en más del 80% de los casos.

Si el paciente está en mala situación se planteará tratamiento sintomático con oxígeno, opioides, antitusígenos y se valorará la utilización de agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico. El ácido tranexámico es diez veces más potente que el aminocaproico y puede utilizarse a dosis de 1 gramo cada 8h, VO o IV. No hay demasiados estudios que apoyen su uso.

La hemoptisis masiva con un sangrado de más de 40 cc/hora, tiene un pronóstico infausto y la muerte del paciente se produce más por asfixia que por exanguinación. En estos casos

se plantea la sedación proporcionada con midazolam, para disminuir el impacto psicológico del sangrado. Si el paciente sobrevive a un episodio de sangrado masivo es recomendable mantener cierto grado de sedación, ya que hay muchas probabilidades de que se repita el sangrado<sup>67,68</sup>.

### 7.3. TOS

Las causas de tos en pacientes con cáncer de pulmón se ven en la **tabla 6**. Como tratamiento de la tos, además de medidas generales y tratamiento etiológico, podemos utilizar antitusígenos, expectorantes y mucolíticos<sup>70,71</sup>.

**Tabla 6**  
**Causas de tos en pacientes con cáncer de pulmón**

Cáncer	Tumor traqueal o bronquial Derrame pleural o pericárdico Irritación diafragmática Fístula traqueo-esofágica Linfangitis carcinomatosa
Ambientales	Estímulos químicos (humo de tabaco, lejía, amoníaco)
Infecciones	Bronquitis aguda Neumonía obstructiva
Otras	ICC Rinorrea posterior IECAS EPOC Hernia hiato

Los antitusígenos más utilizados son los opioides centrales si la tos se acompaña de dolor y disnea. 5 mg de codeína tiene un efecto antitusígeno equivalente a 1mg de morfina. Otros opioides eficaces son morfina, metadona y fentanilo. Pueden ser eficaces otros antitusígenos no opioides como la cloperastina y el dextrometorfano. El empleo de expectorantes y mucolíticos queda circunscrito a aquellos enfermos capaces de expectorar y tomar una ingesta hídrica suficiente para que estos fármacos sean útiles, circunstancia que no siempre se da.

Cuando la tos es muy resistente puede utilizarse anestésicos locales inhalados, como lidocaina al 2%, 5ml cuando se precise o cada 4h<sup>72</sup>. Se recomienda añadir un broncodilatador junto al anestésico y no tomar nada después del aerosol para evitar broncoaspiración. Debe quedar reservado para la tos nocturna intratable<sup>95,96</sup>.

Hay alguna experiencia aislada sobre la utilización de paroxetina para tratamiento de la tos irritativa<sup>73</sup>.

#### 7.4. ESTERTORES

Es un síntoma que aparece en la mayoría de los enfermos agónicos, con una frecuencia que oscila entre 43% y 92% según los autores.

Es un síntoma más angustioso para la familia que para el propio enfermo ya que suele estar inconsciente y los estertores no le producen dificultad respiratoria. Esto debe explicarse a la familia. Aparecen con más frecuencia en pacientes con cáncer de pulmón, si hay patología pulmonar previa y si tienen metástasis cerebrales<sup>74</sup>.

Para secar las secreciones de la mucosa bronquial utilizaremos antimuscarínicos como butilbromuro de hioscina a dosis de 20-40 mg por vía sc o IV cada 6-8h o hidrobromuro de hioscina a dosis de 0,5-1 mg sc cada 4-6 horas. Para que sea efectivo el tratamiento debe de instaurarse de forma precoz. En algunos estudios se compara la respuesta a glicopirrolato, otro fármaco antimuscarínico, frente a hioscina, sin encontrar diferencias significativas<sup>74,75</sup>. Si los estertores premortem van acompañados de taquipnea ruidosa, movimientos exagerados del tórax y abdomen, hay que combinar el tratamiento con cloruro mórfico o midazolam subcutáneos<sup>76</sup>

---

#### BIBLIOGRAFÍA

1. GINSBERG RJ, VOKES EE, ROSEN-ZWEIG K. Cancer of the lung: Non small cell lung cancer. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 925-83.
2. MANZANO JL, CARDENAL J, CIRAUQUI B y ROSELL R. Cáncer de pulmón no microcítico. *Medicine* 2001; 8(56): 2985-2995.
3. Internacional Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 351-360.
4. VRDOLJAK E, MISE K, SAPUNAR D et al. Survival analysis of untreated patients with non-small-cell lung cancer. *Chest* 1994; 106:1797-1800.
5. MEDLEY L, CULLEN M. Best supportive care versus palliative chemotherapy in non small-cell lung cancer. *Current Opinion in Oncology* 2002; 14(4): 384-388.
6. SOCINSKI MA. Cytotoxic chemotherapy in advanced non small-cell lung cancer. A review of standard treatment paradigms. *Clinical Cancer Research* 2004; 10(15): 4210-4214.
7. The Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ* 1995; 311:899-909.
8. CULLEN MH, BILLINGHAM LJ, WOODROFFE CM et al. Mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in unresectable non-small-cell-lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3188-94.
9. STEPHENS R, FAIRLAMB N, GOWER N et Al. The big lung trial: determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small-cell-lung cancer. Preliminary results in the supportive care setting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 291-302.



10. SHEPHERD F, RAMLAU R, MATTSOSON M et al. Randomized study of taxotere versus best supportive care in non small cell lung cancer patients previously treated with platinum-based chemotherapy. *Pro ASCO* 1999; 18:463 (abstr 1784).
11. BUNN P. Chemotherapy for advanced for non small cell lung cancer: who, what, when, why. *J Clin Oncol* 2002; 20:23s-33s.
12. GRALLA RJ. Quality of life considerations in patients with advanced lung cancer: Effect of topotecan on Symptom Palliation and Quality of Life. *The Oncologist* 2005 (11): 16-19.
13. Shepherd FA, Rodríguez Pereira J, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2005; 353: 123-132.
14. SUNDSTROM S, BREMMES RM, KAASAS S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin and vincristine regimen in small cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years follow-up. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4665-4672.
15. PIJLS-JOHANNESME MC, DE RUYSSCHER D, LAMBIN P et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database System Rev* 2005; 1: CD004700.
16. AUPERIN A, ARRIAGADA R, PIGNON JP et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Engl J Med* 1999; 341: 476-484.
17. SORENSEN M, FELIP E.: Small-cell lung cancer. *ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology* 2008; 19(2): 41-42.
18. OBRIEN ME, CIULEANU TE, TSEKOR H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clinical Oncology* 2006; 24: 5441-5447.
19. CHENG E, EVANS WK, STYS-NORMAN D et al. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: A systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 348-354.
20. REDONDO A, FELIU J, SERENO M, GONZÁLEZ BARÓN M. Factores pronósticos en el cáncer no microcítico de pulmón. En: González Barón (ed) *Factores pronósticos en Oncología*. 2ª ed. Mc Graw-Hill/ Interamericana, 2005: 43-55.
21. BRUNDAGE M, DAVIES D, MACKILLOP WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 37: 235-240.
22. JEREMIC B, MILICIA B, DAGOVIC A et al. Pretreatment clinical prognosis factors in patients with stage IV non-small cell lung cancer treated with chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129: 114-122.
23. FIRAT S, BYHARDT RW, GORE E. Comorbidity and Karnofsky performance score are independent prognostic factors in stage III non small cell lung cancer: an institutional analysis of patients treated on four RTOG studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 357-364.

24. STANLEY K, Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer: *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 25-32.
25. HENSING TA, PETERMAN AH, SCHELL MJ et al. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, stage III B or IV non small cell lung carcinoma treated with carboplatino and paclitaxel. *Cancer* 2003; 98: 779-88.
- 26.-Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2000; 36: 453-71.
27. ALBAIN KS, CROWLEY JJ, LEBLANC M et al. Determinants of improved outcome in small cell lung cancer: an analysis of 2850 patient Southwest Oncology Group Data Base. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1563-1574.
28. RAWLINSON F. Dyspnoea and cough. *Eur J Pall Care* 2000; 7(5): 161-164.
29. TISHELMAN C, PETERSSON LM, DEGNER LF and SPRANGERS MA. Symptom Prevalence, Intensity, and distress in patients with inoperable lung cancer in relation with time of death. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5381-5389.
30. LEE P, KUPELI E, METHA AC. Therapeutic bronchoscopy in lung cancer. Laser therapy, electrocautery, brachytherapy, stents, and photodynamic therapy. *Clin Chest Med* 2002; 23(1): 241-56.
31. COSANO A, MUÑOZ L, COSANO FJ et als. Endoscopic treatment of central airway stenosis: five years experience. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41(6): 322-7.
32. CAVALIERE S, FOCCOLI P, TONINELLI C et al. Nd-YAG laser therapy in lung cancer: An 11 year experience with 2253 applications in 1585 patients. *J Bronchol* 1994; 1: 105-11.
33. FREITAG L. Interventional endoscopic treatment. *Lung Cancer* 2004; 45(2): s235-s238.
34. KOLSCHMANN S, BALLIN A, GILLISSEN A. Clinical efficacy and safety of thorascopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest* 2005; 128(3): 1431-5.
35. MARRAZZO A, NOTO A, CASA L et als. video-thorascopic surgical pleurodesis in the management of malignant pleural effusión: the importance of an early intervention. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30(1): 75-9.
36. AKOPOV AL, EGOROV VI, VARLAMOV VV et al. Thorascopic collagen pleurodesis in the treatment of malignant pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28(5): 750-3.
37. MAISCH B, RISTIC AD, PANKUWEIT et als. Neoplastic pericardial effusion. Efficacy and safety of intrapericardial treatment with cisplatin. *Eur Heart J*. 2002; 23(20): 1625-63.
38. BHIMJI S. Superior vena cava síndrome. *Hospital Physician* 1999; 63: 42-46.
39. KIM YI, KIM KS, KO YC et als. Endovascular stenting as a first choice for the palliative of superior vena cava síndrome. *J Korean Med Sci* 2004; 19(4): 519-22.
40. URRITICOECHEA A, MESIA R, DOMINGUEZ J et als. Treatment of malignant superior vena cava syndrome by endovascular stent inser-

- tion. Experience on 52 patients with lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 43: 209-214.
41. BIERDRAGER E, LAMPMANN LE, LOHLE PN et als. Endovascular stenting in neoplastic superior vena cava syndrome prior to chemotherapy or radiotherapy. *Neth J Med* 2005; 63(1): 20-3.
  42. JANTARAKUPT P, POROCK D. Dyspnea management in lung cancer: applying the evidence from chronic obstructive pulmonary disease. *Oncol Nurs Forum* 2005; 32(4): 785-97.
  43. GALLAGHER R, ROBERTS D. A systematic review of oxygen and airflow effect of dyspnea at rest in patients with advanced disease of any cause. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2004; 18(4): 3-15.
  44. BOOTH S, WADE R, JOHNSON M et als. The use of oxygen in the palliation of breathlessness. A report of the expert working group of the Scientific Committee of the Association of Palliative Medicine. *Respir Med* 2004; 98(1): 66-77.
  45. BRUERA E, STOUTZ N, VELASCO A et als. Effects of oxygen on dyspnea in hypoxemic terminal cancer patients. *Lancet* 1993; 342: 13-14.
  46. BOOTH S, KELLY MJ, COX NP et al. Does oxygen help dyspnea in patient with cancer? *Am J Respir Crit Care Med* 1996.
  47. DEAN NC, BROWN JK, HIMELMAN RB et al. Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 941.
  48. STRINGER E, MCPARLAND C, HERNANDEZ P. Physician practices for prescribing supplemental oxygen in the palliative care setting. *J Palliat Care* 2004; 20(4): 303-7.
  49. HU WY, CHIU TY, CHENG SY and CHEN CY. Morphine for dyspnea control in terminal cancer patients: It is appropriate in Taiwan? *Journal of Pain and Symptom Management* 2004; 28(4): 356-63.
  50. BERRILL JW, LINNASNE S. Morphine for management of refractory dyspnea. Opiates should be used with caution. *BMJ* 2003; 327: 1288.
  51. HANS G, CHERNY N. Opioid analgesic therapy. En: Doyle D, Hanks G, MacDonald N, eds. *Textbook of Palliative Medicine*, second ed. Oxford, Oxford University Press 1997; 9: 331-355.
  52. ALLEN S, RAUT S, WOOLLARD J, VASSALLO M. Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliat Med* 2005; 19(2): 128-30.
  53. BRUERA E, MACMILLAN K, PITHER J et al. Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 1990; 5: 341-344.
  54. COHEN MH, ANDERSON AJ, KRASNOH SH et al. Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea. *South Med J* 1991; 84: 229-234.
  55. ABERNETHY AP, CURROW DC, FRITH P et als. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnea. *BMJ* 2003; 327: 523-28.

56. MAZZOCATO C, BUCLIN T and RAPIN C. The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: a randomized double blind controlled trial. *Ann Oncol* 1999; 10: 1511-14.
57. ZEPPELLA G. Nebulized morphine in the palliation of dyspnea. *Pall Med* 1997; 11: 267-75.
58. CHANDLER S. Nebulized opioids to treat dyspnea. *Am J Hosp Palliat Care* 1999; 16(1): 418-22.
59. COYNE PJ, Viswanathan R, Smith TJ. Nebulized fentanyl citrate improves patients' perception of breathing, respiratory rate, and oxygen saturation in dyspnea. *J Pain Symptom manage* 2002; 23: 157-160.
60. GRAFF GR, STARK JM, GRUEBER R. Nebulized fentanyl for palliation of dyspnea in a cystic fibrosis patient. *Respiration* 2004; 71: 646-649.
61. GRIMBERT D, LUBIN O, DE MONTE M et als. Dyspnea and morphine aerosols in the palliative care of lung cancer. *Rev Mal Respir* 2004; 21(6): 1091-7.
62. BRUERA E, SALA R, SPRUYT O et als. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: A preliminary study. *Journal Pain and Symptom management* 2005; 29(6): 613-618.
63. NAVIGANTE AH, CERCHIETTI LC, CASTRO MA. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J pain Symptom Manage* 2006; 31: 38-47.
64. THOMAS JR, VON GUNTEN CF. Clinical management of dyspnea. *Lancet Oncol* 2002; 3: 223.
65. 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.
66. BRAUN TC, HAGEN NA, CLARK T. Development of a clinical practice guideline for palliative sedation. *J Palliat Med* 2003; 6(3): 345-350 .
67. ROUSSEAU P. Palliative sedation in the management of refractory symptoms. *J Support Oncol* 2004; 2(2): 181-6 .
68. KOHARA H, UEOKA H, TAKEYAMA H et al. Sedation for terminally ill patients with cancer with uncontrollable physical distress. *J Palliat Med* 2005; 8(1): 10-2.
69. CAHILL B, INGBAR D. Massive hemoptysis. Assessment and management. *Clin Chest Med* 1994; 15: 147-67.
70. LOUIEK, BERTOLINOM, FAISINGER R. Management of intractable cough. *J Palliat Care* 1992; 8: 46-48.
71. HOMSI J, WALSH D, NELSON KA. Important drugs for cough in advanced cancer. *Supportive Care Cancer* 2001; 9(8): 565-74.
72. HANSSON L, MIDGREN B, KARLSSON JA. Effects of inhaled lignocaine and adrenaline on capsaicin-induced cough in humans. *Thorax* 1994; 49(11): 1166-8.
73. ZYLICZ Z, KRAJNIK M. What has dry cough in common with pruritus? Treatment of dry cough with paroxetine. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27(2): 180-4.

74. KASS RM, ELLERSHAW J. Respiratory tract secretions in the dying patient: a retrospective study. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26(4): 897-902.
75. BENNETT M, LUCAS V, BRENNAN M et al. Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care. *Pall Med* 2002; 16: 369-374.
76. VILCHES Y. Cuidados y tratamiento durante la agonía. En: *Manual SEOM de Cuidados Continuos*. SEOM 2004; 541-554.

