

<i>Nombre del Proyecto</i>	<i>Morfina nebulizada y percepción de disnea maligna en un hospital de cuarto nivel de Bogotá</i>	
<i>Grupo de Investigación</i>	<i>Medicina del dolor –Universidad del Rosario. Hospital Universitario Méderi.</i>	
<i>Descriptores / palabras claves2</i>	<i>Disnea, cáncer, morfina, nebulización, cuidado paliativo</i>	
<i>Investigadores Principales</i>	<i>Mateo Gómez Díaz – Diego J.S. Simbaqueba</i>	
<i>Contacto 1</i>	<i>Celular</i>	<i>3155353656</i>
	<i>Correo electrónico</i>	<i>Mateo.gomez@urosario.edu.co</i>
<i>Contacto 2</i>	<i>Celular</i>	<i>3214655407</i>
	<i>Correo electrónico</i>	<i>holmo37@hotmail.com</i>
<i>Tutor temático</i>	<i>Claudia Buitrago</i>	
<i>Tutor metodológico</i>	<i>Ana María Barragán</i>	
<i>Duración</i>	<i>9 meses.</i>	
<i>Fecha de inicio y terminación</i>	<i>1 mayo 2016 al 31 de enero del 2017</i>	
<i>Clasificación del área científica o disciplinar</i>	<i>Medicina del dolor - terapia respiratoria - Educación médica</i>	
<i>Sector de aplicación</i>	<i>Medicina paliativa</i>	
<i>Tipo de proyecto</i>	<i>Observacional analítico de cohorte única (antes-después)</i>	

# **MORFINA NEBULIZADA Y PERCEPCIÓN DE DISNEA MALIGNA EN UN HOSPITAL DE CUARTO NIVEL DE BOGOTÁ**

**Mateo Gómez Díaz, MD.**

Residente de Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo

**Diego J.S. Simbaqueba Gómez, MD.**

Residente de Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo

**Universidad del Rosario**

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Facultad de Medicina**

**Especialización en Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo**

## **SIGLAS**

ATS: American Thoracic Society

CNP: Células neuroendocrinas pulmonares

DAQ: Dyspnea Assessment Questionnaire

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EVA: Escala Visual Análoga

EVA 24: EVA promedio de las últimas 24 horas

IARC: International Agency for Research on Cancer

## **TABLA DE CONTENIDO**

1. Resumen
2. Introducción y planteamiento del problema
3. Justificación
4. Pregunta de investigación
5. Marco teórico
  - 5.1. Definición de disnea
  - 5.2. Epidemiología del Cáncer: Principal determinante en la disnea maligna
  - 5.3. Medición de la disnea
  - 5.4. Manejo de la disnea maligna
    - 5.4.1. Morfina nebulizada
6. Objetivos
  - 6.1. Objetivos Generales
  - 6.2. Objetivos específicos
7. Metodología
  - 7.1. Tipo de estudio
  - 7.2. Población
    - 7.2.1. Población objeto
    - 7.2.2. Población accesible
  - 7.3. Criterios de inclusión
  - 7.4. Criterios de exclusión
  - 7.5. Criterios de pérdida
  - 7.6. Período de tiempo
  - 7.7. Muestra
  - 7.8. Tamaño de la muestra
  - 7.9. Variable
8. Desarrollo de trabajo de campo
  - 8.1. Fase de capacitación y entrenamiento
  - 8.2. Recolección de la información

- 8.3. Flujo grama
- 8.4. Plan de análisis
- 8.5. Aspectos éticos
- 8.6. Control de sesgos y errores
- 9. Aspectos administrativos
  - 9.1. Cronograma
  - 9.2. Presupuesto
  - 9.3. Formato para recolección de información
- 10. Resultados
- 11. Discusión
- 12. Bibliografía
- Anexo 1. Escala de Borg modificada.

## 1. RESUMEN

**Justificación y objetivo:** La disnea maligna es un síntoma prevalente en el paciente con cáncer, siendo los opioides sistémicos la primera línea de manejo. Esto se ha asociado a efectos adversos frecuentes y se ha propuesto la vía nebulizada como alternativa para disminuir estos efectos. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de la morfina nebulizada en pacientes con disnea maligna.

**Métodos:** Estudio observacional analítico de cohorte única, se incluyeron 46 pacientes tratados con 10 mg de morfina nebulizada, sin cambios en su opioide sistémico. Se evaluó la intensidad de la disnea con la escala Borg modificada, los signos vitales antes y después de nebulización, efectos adversos e influencia de otros factores clínicos. **Resultados:** 42 pacientes (92%) presentaron mejoría en la intensidad de la disnea, la mediana de la intensidad de la disnea maligna pre nebulización fue de 6, la mediana post nebulización fue de 4 (valor de  $p=0,000$ ). Este cambio no tuvo relación con la edad, el sexo, tipo de neoplasia, metástasis pulmonares, derrame pleural, control del dolor. No hubo cambios significativos entre los valores de frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria o saturación arterial de oxígeno antes y después de nebulización. No se reportaron efectos adversos graves. **Conclusión:** La morfina por vía nebulizada es un procedimiento seguro y eficaz para el tratamiento paliativo de la disnea maligna. Se requieren ensayos clínicos controlados en los pacientes con cáncer avanzado para corroborar estos resultados, así como la dosis óptima de la morfina, titulación y duración del efecto.

**Palabras clave:** *Disnea, cáncer, morfina, opioides, nebulización, cuidado paliativo.*

## **2. INTRODUCCION**

La disnea consiste en una experiencia subjetiva de dificultad para respirar, que incluye sensaciones cualitativamente distintas y de intensidad variable (1). Cuando la causa subyacente de ésta es una patología oncológica, se trata de una disnea maligna o de origen tumoral.

En pacientes con cáncer avanzado puede estar presente en aproximadamente 70% de los pacientes, siendo más prevalente en los cánceres de pulmón y los de origen urológico (2). Esta prevalencia asciende hasta 90% en pacientes con cáncer de pulmón metastásico (3). La disnea se ha asociado con otros síntomas como ansiedad, depresión, trastornos del sueño, dolor e interferencia con las actividades diarias (2,4), por lo que es determinante en la calidad de vida de los individuos (5,6).

Las enfermedades crónicas como el cáncer generan una importante carga a los individuos y a la sociedad. De acuerdo a datos de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC por sus siglas en inglés) (7) el cáncer más frecuente en el mundo es el cáncer de pulmón con 1,8 millones (13%) de casos diagnosticados en el 2012. Los principales causantes de muerte relacionado al cáncer fueron, en orden descendente, el de pulmón (1.6 millones, 19,4%), hígado (0.8 millones, 9,1%) y estómago (0.7 millones, 8,8%) (7). Más de la mitad de los cánceres (56,8% de todos los cánceres) y de las muertes relacionadas por cáncer (64,9%) ocurrieron en países menos desarrollados (1). Lo que implica que en países como Colombia, la carga de enfermedad por cáncer y sus síntomas relacionados afecten a gran parte de la población, con consecuencias en el bienestar no solo del paciente sino también de su familia.

La disnea maligna requiere de un abordaje diferente al que regularmente se hace en los pacientes con disnea relacionada a trastornos cardiovasculares o infecciosos. El manejo de la disnea maligna principal y definitivo es curando el tumor primario, sin embargo, cuando no existe posibilidad de curación, el tratamiento solo puede ser sintomático (3). El tratamiento sintomático de la disnea maligna incluye terapia farmacológica y no farmacológica (8) En primer lugar, entre las terapias farmacológicas para el control sintomático de la disnea se incluyen los opioides, benzodiacepinas, broncodilatadores, oxígeno suplementario y la nebulización de furosemida (3,9). En segundo lugar, se encuentran procedimientos invasivos como la toracentesis, cuando la causa de la disnea es un derrame pleural maligno, así como la rehabilitación pulmonar. También se han descrito terapias de medicina alternativa, sin embargo la evidencia no ha sido conclusiva de su efectividad en el manejo de la disnea maligna, por lo que no se recomienda uso (3,9).

En el manejo paliativo de la disnea maligna los opioides siguen siendo la primera línea en el tratamiento de la misma (9–12). En este grupo de medicamentos la morfina es la más utilizada y la que ha sido estudiado más ampliamente en comparación con otros opioides (10). La ruta de administración de opioides con frecuencia es la vía endovenosa, que se asocian con frecuencia a efectos secundarios como náusea, vómito, estreñimiento, somnolencia y depresión respiratoria, este último siendo potencialmente fatal (13). De forma similar, la vía oral y subcutánea han demostrado ser igual de efectivas que la vía endovenosa para disminuir la intensidad de la disnea, teniendo igual incidencia de efectos adversos, dato completamente soportado en diferentes revisiones sistemáticas (3,10–12,14–16).

Desde finales del siglo pasado, se propuso la administración de morfina por vía nebulizada como alternativa para el manejo de la disnea maligna por su baja absorción sistémica y potencial reducción de efectos secundarios (17). Adicionalmente se han realizado estudios con fentanil e hidromorfona nebulizadas, reportando mejoría en la percepción de disnea en pacientes con cáncer, sin efectos

adversos, sin embargo los estudios son escasos. (9,18,19). Por otra parte, no hay un consenso sobre cuál es la dosis inicial, de mantenimiento o protocolo de titulación de los opioides para administrar el medicamento por vía nebulizada (14).

Las ventajas de la morfina nebulizada son; bajo costo, inicio de acción más rápido comparado a la vía oral, puede usarse en el domicilio y tiene menor riesgo de efectos adversos (14), hasta la fecha solo se ha reportado un caso de depresión respiratoria asociada al uso de 4 mg morfina nebulizada, en una paciente con enfermedad metastásica recién diagnosticada recibiendo un total 60 mg de morfina por vía oral previo al inicio de la morfina nebulizada (20). En un estudio no controlado realizado por Tanaka y colaboradores en 1999; y en un estudio controlado y aleatorizado realizado por Bruera y colaboradores en el 2005, se evidenció mejoría en la intensidad de la disnea maligna usando morfina nebulizada sin presentar ningún efecto adverso mayor (depresión respiratoria, náusea, vómito o somnolencia) y tampoco se reportó constipación (17,21). Además no se han reportado cambios significativos en la saturación arterial de oxígeno, frecuencia respiratoria o VEF1 en estudios con espirometría (11).

Pese a estas potenciales ventajas, existe controversia en cuanto a su efectividad en el alivio de la disnea, hay algunos estudios, principalmente en pacientes no oncológicos, que no reportan mejoría en la intensidad de la disnea (22–25). mientras que otros estudios muestran mejoría clínica y estadísticamente significativa (11,26). Estos resultados discrepantes podrían explicarse por el pequeño tamaño de muestra, heterogeneidad en la población examinada, bajo poder metodológico y posibles variaciones en la efectividad en función de la patología asociada a la disnea, por ejemplo, disnea por enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y disnea maligna.

Los investigadores del presente estudio buscan documentar, a partir de un estudio de evaluación antes y después, si el uso de morfina nebulizada puede mejorar la

percepción de disnea en pacientes con disnea maligna en un Hospital de cuarto nivel de Bogotá.

### **3. JUSTIFICACION**

La disnea maligna impacta la calidad de vida y diferentes aspectos de su día a día. Los investigadores de este proyecto consideran que existe un potencial beneficio del uso de morfina nebulizada en el tratamiento de paciente con disnea maligna.

Los opioides constituyen el medicamento de elección en el manejo sintomático de la disnea maligna, y dentro de ellos, la morfina ha sido la más usada demostrando en diferentes estudios su efectividad en el alivio de la disnea. Sin embargo, en la actualidad existe controversia en cuanto a la eficacia de la morfina por vía nebulizada, se ha propuesto que en el paciente con cáncer sea efectiva esta como medida para paliar el síntoma.

En Latinoamérica no existen estudios de morfina o algún otro opioide por vía nebulizada en el manejo de la disnea maligna, por lo que en realidad desconocemos que efecto real tiene en nuestra población.

Los datos para este estudio se pueden obtener en la historia electrónica de los pacientes que han estado hospitalizados por el servicio de cuidado paliativo. Se espera que a partir de los resultados de este estudio se genere un impacto favorable en los pacientes con cáncer que presentan disnea maligna, aumentando nuestro arsenal terapéutico para un síntoma incapacitante como la disnea y con baja probabilidad de inducir efectos adversos adicionales. Por esta naturaleza, también es un estudio aplicable otros hospitales y regiones. Así mismo, este estudio permitirá generar hipótesis y generar una línea de base con datos primarios del efecto de la morfina nebulizada en el manejo de disnea maligna.

#### **5.4. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿El uso de morfina nebulizada mejora la percepción de disnea en pacientes con disnea maligna en un Hospital de cuarto nivel de Bogotá?

Hipótesis nula

Los valores de la escala de Borg modificada tomada 30 minutos posteriores a la nebulización con morfina, son iguales a los valores de la escala de Borg modificada previa a la nebulización.

Hipótesis alterna

Los valores de la escala de Borg modificada tomada 30 minutos posteriores a la nebulización con morfina, varían en 1 unidad comparada con los valores de la escala de Borg modificada previa a la nebulización. (Tanaka en su artículo Effect of Nebulized Morphine in Cancer Patients with Dyspnea: a Pilot Study)

## **6-5. MARCO TEORICO**

### **5.1 Definición de disnea**

En 1999 la Sociedad Torácica Americana (ATS por sus siglas en inglés), definió la disnea como “una experiencia subjetiva de malestar respiratorio que consiste en sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad” en cada paciente(1). Esta definición fue revisada recientemente en el 2012 en la última declaración de la ATS sobre disnea, en donde se aclara que un mismo sujeto puede experimentar diferentes sensaciones relacionadas con la disnea y, así mismo, puede variar el desagrado y la respuesta emocional del paciente (5). Adicionalmente se hace énfasis en que la disnea es un síntoma y solo puede ser percibido por la persona que lo experimenta (5). El síntoma de disnea debido a enfermedades cardíacas, pulmonares o cáncer se asocia a trastornos como ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, dolor, e interfiere con las actividades de la vida diaria (2,4). La disnea también ha sido documentada como factor determinante de la calidad de vida de los individuos (5,6). Se define como disnea maligna a la disnea de origen tumoral bien sea relacionado a cáncer intratorácico primario o metastásico, derrame pleural maligno o carcinomatosis linfangítica, la cual afecte su mecánica ventilatoria (21).

La disnea es un síntoma de frecuente presentación, y se reporta una prevalencia para la población general que va desde 15% al 18% de los adultos mayores de 40 años y se incrementa su presentación entre 25% al 35% en pacientes de 70 años y mayores (5). Dentro de los pacientes con enfermedades cardíacas y pulmonares avanzadas se reporta una prevalencia de 60% y 90% respectivamente (27), a diferencia de los pacientes con cáncer para quienes se reportan prevalencias que varía entre 21% al 70% (28). Dentro de este último grupo de pacientes, entre los pacientes con disnea el 39% experimentan disnea constante mientras el porcentaje restante de pacientes reportan disnea intermitente (2). El diagnóstico más frecuente

es el de cáncer de pulmón (44%), seguido de los de origen urológico (21%) (2). Sin embargo cualquier tipo de cáncer es susceptible de ocasionar este síntoma.

## **5.2 Epidemiología del cáncer: principal factor de riesgo para el desarrollo de disnea maligna**

El cáncer es una de las enfermedades que genera más carga a los individuos y a la sociedad así como al sistema de salud (29). En términos de frecuencia, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) reportó que el cáncer más frecuente en el mundo es el cáncer de pulmón con 1,8 millones (13%) de casos diagnosticados en el 2012. Los principales cánceres causantes de muerte fueron, en orden descendente: pulmón (1.6 millones, 19,4%), hígado (0.8 millones, 9,1%) y estómago (0.7 millones, 8,8%). Además, más de la mitad de los cánceres y de las muertes relacionadas al cáncer, 56,8% y 64,9% respectivamente, ocurrieron en países menos desarrollados (7).

En Colombia el número de enfermos y personas muertas por esta causa ha ido aumentando en los últimos años; según reporte del Ministerio de Salud para el año 2000- 2006 se presentaron en Colombia cerca de 70887 casos nuevos anuales con 32136 en hombres y 38571 en mujeres. En los hombres colombianos, los cánceres más frecuentes en orden descendente fueron: próstata, estómago, pulmón, colon y recto; mientras que en las mujeres fueron: mama, cuello uterino, tiroides y estómago (30).

La OMS remarca que el tabaquismo pesado es la principal causa evitable del cáncer en el mundo. De igual manera la ineffectividad de los programas de prevención y promoción de los servicios de salud afectan directamente la detección temprana, el tratamiento y los cuidados paliativos de las personas que padecen cáncer. Se estima que hasta un 40% de los cánceres son evitables, con modificaciones en el estilo de vida (30).

La presencia de cáncer de pulmón asociado al consumo de cigarrillo es similar en ambos géneros en la población colombiana (29). Sin embargo, si se reportan diferencias en tabaquismo por área geográfica. Se ha reportado mayor tabaquismo en las regiones de la montaña antioqueña, el nororiente de la Cordillera occidental, los valles aluviales del río San Juan, algunas zonas de la Región Pacífica, la Sierra Nevada de Santa Marta y algunas zonas de los departamentos de Meta y Arauca (30).

Colombia tiene una tasa de mortalidad por cáncer de pulmón más baja que la de otros países suramericanos, como Argentina, Uruguay y Chile (29). Sin embargo, para el periodo 2000 a 2006 el cáncer de pulmón fue la segunda causa de muerte por cáncer en Colombia, representando el 11,5% de las defunciones por cáncer. En este mismo periodo la tasa de mortalidad por este cáncer para el país fue de 12,3 por 100.000 en hombres, y de 6,8 por 100.000 en mujeres(29). Para el año 2009 se registró un incremento en la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón, que represento el 17% del total de defunciones por cáncer; con una tasa cruda de mortalidad por cáncer de 72.6 por 100.000 en hombres y 73.3 por 100.000 en mujeres(30). Así mismo se observa una tendencia al incremento de la mortalidad por cáncer de próstata en hombres así como de cáncer de colon y recto en ambos sexos y cáncer de mama y pulmón en mujeres (30).

Dentro de los factores asociados a cáncer de pulmón en Colombia, el tabaco sigue siendo importante en términos de frecuencia de personas que lo consumen. Las series disponibles han reportado que el consumo de tabaco en adultos colombianos fue cercano al 21.4% en 1993 y en 1998 fue de 18.9%. El estudio nacional de salud en el 2007, encontró que el 12.8% de la población colombiana entre 18 y 69 años ha fumado 100 cigarrillos o más en la vida y que el 60% fuma lo siguen haciendo (30). La media de edad de inicio para el consumo de cigarrillo, es de 16,6 años en donde el inicio temprano se atribuye a los cambios y factores educativos, sociales, culturales, económicos y familiares (31).

El cáncer de pulmón también se ha asociado a la exposición a de otros agentes carcinógenos, ocupacionales y ambientales, como son el asbesto, el radón, el arsénico, el cromo, la radiación ionizante, el níquel y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, entre otros (29). Ello podría explicar que zonas de mayor riesgo coinciden con las zonas de mayor explotación minera del país que es la región pacífica, Caribe y andina.(29).

### **5.3 Medición de la disnea**

La disnea es un síntoma que puede medirse de diferentes formas, tanto cualitativas como cuantitativas. Así mismo la disnea puede evaluarse en 3 dominios distintos: 1) la experiencia sensorio perceptual, 2) la incomodidad afectiva y 3) el impacto del síntoma en su funcionalidad (5). Tenemos mediciones unidimensionales como la escala análoga visual, escala visual numérica y escala de Borg modificada, las cuales ayudan a dar una puntuación a la intensidad de la disnea de 0 al 10 (5). No solo sirven para volver objetiva una medida subjetiva como la intensidad de la disnea sino que también para realizar seguimiento de la efectividad de una terapia. Algunos autores han dedicado esfuerzo encontrar una relación entre estas y el resultado de la medición del pico flujo espiratorio o con la capacidad vital forzada en pacientes con asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (32–34).

La escala de Borg modificada resulta apropiada en nuestro medio ya que tiene valores numéricos y verbales que el paciente puede relacionar, se realiza preguntando al paciente en una escala del 0 al 10 como siente su disnea siendo 0 nada, 1 muy leve, 2 leve, 3 moderada, 4 algo grave, 5 grave, 7 muy grave, 9 muy muy grave, 10 máxima (35). Usando esta escala en pacientes con dificultad respiratoria aguda por asma y EPOC se encontró un coeficiente de correlación Pearson de -0.31 ( $P < .05$ ) y -0.42 ( $P < ,001$ ), respectivamente (33). Demostrando que es una escala válida para la medición de la intensidad de la disnea.

En el 2007, Bausewein y colaboradores, realizaron la primera revisión sistemática sobre métodos para la medición de disnea en la enfermedad avanzada. De las 33 escalas encontradas, ninguna podía medir los tres dominios comentados anteriormente. Los autores de la revisión recomendaron realizar una combinación de las diferentes escalas, una unidimensional, junto con una escala para la enfermedad específica o una escala multidimensional. Bausewein tuvo en cuenta los diferentes ámbitos en los que se pueden aplicar estas escalas, recomendando, que para cuestiones clínicas generales, como la medición de la efectividad de un medicamento en disminuir la disnea en reposo, la forma más útil de medición era usar la escala visual análoga o la escala modificada de Borg; mientras que si se buscaba evaluar el impacto de la disnea en la vida diaria y su funcionalidad, se podrían usar escalas multidimensionales (36).

#### **5.4 Manejo de disnea maligna**

El tratamiento de la disnea maligna incluye medidas farmacológicas como opioides, benzodiacepinas, broncodilatadores, oxígeno suplementario y la nebulización de furosemida, así como terapias complementarias de tipo no-farmacológico (3,9).

Los mecanismos propuestos por los cuales los opioides disminuyen la disnea incluyen la disminución del impulso respiratorio, de la ansiedad y alteración de la percepción central de las aferencias. Los opioides deprimen el impulso respiratorio por un efecto directo en la respuesta de los centros respiratorios del tallo cerebral hacia la hipoxia e hipercapnia, y este efecto es directamente proporcional a la dosis del opioide y su potencia analgésica. Por otro lado se presume que al mismo tiempo que produce sus efectos en el tallo, se disminuye la transmisión desde el tallo cerebral a las áreas perceptuales en la corteza cerebral. (37)

En el 2002 Jennings y colaboradores, realizaron una revisión sistemática en la que evidenció el beneficio del uso continuo de opioides para el tratamiento de la disnea en paciente con enfermedad avanzada, bien sea por vía oral o endovenosa siendo

los efectos adversos más frecuentes náuseas, vómito, somnolencia y constipación, en los estudios disponibles para la fecha con morfina nebulizada solo se reportaron efectos adversos menores como sensación de sabor amargo en lengua, incomodidad al usar la máscara y sensación de prurito en la garganta (38),

La ruta de administración de opioides que se ha sugerido basado en la evidencia disponible es la vía endovenosa y oral (37–39). Sin embargo, se asocian con frecuencia a efectos indeseables como náusea, vómito, estreñimiento, somnolencia y depresión respiratoria (13). Otras rutas que han demostrado igual efectividad y seguridad en diferentes revisiones sistemáticas, son la vía oral y la subcutánea (3,10–12,14–16,38).

En unos de los últimos estudios al respecto, de tipo prospectivo, no aleatorizado, llevado a cabo en el 2009 por Clemens y colaboradores (9), la intensidad de la disnea medida en una escala análoga visual (igual a la escala visual análoga usada para medir la percepción de dolor) mostró reducción significativa (cercana al 50%) con el uso de morfina endovenosa, del total de 46 pacientes, no se reportó en el artículo si hubo efectos adversos asociados.

#### *5.4.1 Morfina nebulizada*

Se ha demostrado que los opioides pueden actuar a nivel local en el sistema respiratorio y ejercer diferentes funciones, sin embargo su papel en el control de la disnea es controvertido. En las vías respiratorias bajas la biodisponibilidad de los opioides es de aproximadamente 17% e igualmente se ha visto que las concentraciones máximas en sangre son seis veces menos comparadas con las dosis administradas por vía intramuscular (40), por lo que habría menor riesgo de efectos adversos asociados a la absorción sistémica (14). Hasta la fecha solo se ha reportado un caso de depresión respiratoria asociada al uso de 4 mg morfina

nebulizada, en una paciente con enfermedad metastásica recién diagnosticada recibiendo un total 60 mg de morfina por vía oral previo al inicio de la morfina nebulizada (20).

Los opioides endógenos, sus precursores y sus receptores no se encuentran solo en el sistema nervioso central, estos están distribuidos en la mayoría de los tejidos, incluyendo los pulmones. Se ha demostrado la existencia de B-endorfina, met-enkefalina y dinorfina (opioides endógenos) en células pulmonares sanas y cancerígenas, así como la presencia de sus receptores correspondientes. Sin embargo la relevancia clínica de este sistema de opioides endógenos en el pulmón es aún desconocida (41).

Los receptores opioides en el sistema respiratorio se encuentran en las células neuroendocrinas pulmonares (CNP) y en las fibras nerviosas de tipo C que arborizan capa superficial del epitelio bronquial. Estos receptores opioides están tan cerca del lumen que se ha sugerido que incluso sustancias hidrofílicas como la morfina podrían actuar en el epitelio intacto después de una nebulización (41).

Las CNPs funcionan como los sensores principales en el pulmón humano: censando la oxigenación, controlando el tono bronquial y el flujo sanguíneo pulmonar, modulan respuestas inmunes y ayudan en el mantenimiento de líneas de células madre. Incluso en el período perinatal sirven como sensores polimodales que vigilan la concentración de gas y responden a la hipoxia, hipercapnia y acidosis, sin embargo no está claro si mantiene todas estas funciones más adelante en la vida. Hay que tener en cuenta que la mayoría de estudios de las CNPs se han realizado en animales y que estas células varían en su morfología, localización y función entre diferentes especies (41).

Diversos procesos entre los que se destacan la hipertensión pulmonar, fibrosis quística, carcinoma pulmonar de célula pequeña, bronquitis crónica y el enfisema, que tiene como principal síntoma la disnea, se asocian a displasia o disfunción de

CNPs. Por lo anterior se ha sugerido que las CNPs representan un blanco terapéutico en el manejo de la disnea, y los agonistas opioides ya han probado tener un efecto modulador en estas células, es decir, que podrían tener un mecanismo directo sobre la percepción de disnea actuando directamente en el epitelio bronquial (41).

Adicional al efecto local de la morfina, se han descrito otras potenciales ventajas de la morfina nebulizada; bajo costo e inicio de acción más rápido comparado a la vía oral (14,42). Pese a estas ventajas teóricas, no se encuentra en la literatura suficiente evidencia para usarla de forma rutinariamente en el manejo de la disnea maligna, de igual modo no hay recomendación en su contra (11,26). Esto se debe en gran parte a que los estudios disponibles tienen muestras pequeñas, metodologías variadas y en algunos casos los resultados favorables de un estudio no se han podido replicar en otros. Esto resulta en que varias revisiones sistemáticas no encuentran suficiente evidencia para generar una recomendación fuerte para su uso (3,10–12,14–16), sin embargo cabe mencionar que la mayoría de estos estudios han sido realizados en pacientes con EPOC y no en pacientes con disnea relacionada al cáncer.

Farncombe junto a sus colaboradores, fue la primera en realizar un llamado de atención sobre los posibles beneficios de los opioides nebulizados en pacientes con disnea relacionada a una patología avanzada y considerada terminal. Esta autora y sus colaboradas, realizaron en 1994 un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas de su centro correspondientes a un período de 18 meses, encontrando un total de 54 pacientes, la mayoría (40 pacientes) con disnea relacionado a algún proceso tumoral, en quienes se usó diferentes opioides (morfina, hidromorfona, codeína y anileridine), con diferentes dosis (de 5 a 30 mg para morfina, de 1 a 20 mg para hidromorfona) en su manejo gracias a la titulación de la medicación y con diversas dosis, desde una dosis única hasta dosis frecuentes hasta por 10 semanas. En este estudio se encontró beneficio del uso de los opioides inhalados en 63% de

los pacientes, sin embargo esta mejoría solo fue anotada de forma subjetiva en la historia clínica, sin un instrumento de medición objetivo. Se reportó claustrofobia debido al uso de la máscara, ningún otro efecto adverso se evidenció, ni siquiera en aquellos sujetos usando la medicación por varias semanas (43).

En 1997, Zeppetella elaboró un estudio abierto no controlado con 17 pacientes con disnea maligna, relacionada a un proceso neoplásico primario o secundario intratóraco, aplicando 20 mg de morfina nebulizada cada 4 horas, midiendo la EVA en las últimas 24 horas (EVA 24), el cuestionario de abordaje de la disnea (*Dyspnoea Assessment Questionnaire*, DAQ por sus siglas en inglés) y la calificación de severidad total (*Total Severity Score*, TSS por sus siglas en inglés). Estas mediciones se aplicaban una hora antes, 24 y 48 horas después del inicio de la terapia. Con esto lograba evaluar aspectos cualitativos y cuantitativos de la disnea. El autor encontró mayor beneficio en aspectos cualitativos. También se vieron cambios significativos ( $p < 0,01$ ) en la intensidad de la disnea medida por la EVA24, al primer día de uso con una reducción mayor al 20% del valor inicial, y estos cambios se mantuvieron por lo menos 48 horas en el 65% de los pacientes. El autor anota que esta meseta en el cambio del EVA 24 puede deberse a no haber realizado una titulación del opioide. Como eventos adversos se reportó en un paciente sabor amargo en la boca que mejoró con una reducción de la dosis del medicamento, dos pacientes reportaron claustrofobia por el uso de la máscara y suspendieron su uso, y en un paciente se documentó hemoptisis sin embargo no era claro si coincidió con la aplicación de la morfina nebulizada o fue por causa de ésta (44).

Tanaka y colaboradores en 1999 realizaron un estudio no controlado en donde se administraron nebulizaciones con morfina a 15 pacientes con disnea maligna. En 8 pacientes se obtuvo una mejoría significativa (mayor al 10%) entre el 12 - 75% de disminución en la intensidad del EVA. El punto de corte de 10% para establecer mejoría significativa fue elegido arbitrariamente por los autores, y se relacionó con la decisión de los pacientes de continuar con la morfina nebulizada. No hubo

reacciones adversas severas, se reportó sabor amargo en un paciente, el cual fue tolerable. Tampoco ocurrieron cambios significativos en la saturación arterial de oxígeno o en la frecuencia respiratoria. Siete pacientes no presentaron mejoría de disnea y tampoco reportaron efectos adversos (17).

Un estudio controlado aleatorizado, doble ciego y cruzado, en el 2005, llevado a cabo por Bruera y colaboradores, fue realizado en 11 pacientes con disnea maligna y con una intensidad mínima de la misma de 3/10 en la EVA. La dosis media de morfina nebulizada fue de 45 mg (7,5 – 200 mg). El estudio tuvo como resultado que tanto la morfina subcutánea como la nebulizada, lograban disminuir al 50% la intensidad de disnea en una EVA sin mostrar efectos adversos asociados (21).

Actualmente está en curso una actualización de Cochrane sobre el uso de opioides en la paliación de la disnea en enfermedad avanzada y terminal, con la información disponible en la actualidad se desconoce si la revisión incluirá estudios en todas las enfermedades o solo en pacientes con cáncer. Se espera que la publicación se haga en el transcurso del 2016 (45).

## **7.6. \_\_\_\_\_ OBJETIVOS**

### **6.1 General:**

- Estimar la mejoría de la percepción de disnea en pacientes con disnea maligna en un Hospital de cuarto nivel de Bogotá posterior a la administración de morfina nebulizada.

### **6.2 Específicos:**

1. Describir las características socio-demográficas y clínicas de la población estudiada.
2. Estimar el porcentaje de pacientes que mejora posterior a la aplicación de morfina nebulizada global y por intensidad de disnea (leve, moderada, severa)
3. Estimar la diferencia entre el puntaje de la escala de Borg modificada después del uso de morfina nebulizada comparado con el puntaje antes de la medicación.
4. Estimar las variaciones de la frecuencia respiratoria, saturación arterial de oxígeno con el uso de la morfina nebulizada antes y después de la aplicación de la morfina nebulizada
5. Estimar la magnitud del cambio del puntaje de la escala de Borg modificada relativo a las variables explicativas

## **8-7. METODOLOGÍA**

### **7.1 Tipo de estudio**

Estudio observacional analítico de un procedimiento rutinario (nebulización de morfina) en cuidado paliativo, para medir los cambios en la escala de Borg modificada (antes-después).

### **7.2 Población**

7.2.1 Población objeto:

Pacientes oncológicos que presentan diagnóstico de disnea maligna secundario a su patología de base.

7.2.2 Población accesible:

Pacientes en manejo por clínica de dolor y cuidado paliativo con diagnóstico establecido de disnea maligna en el Hospital Universitario Mayor de la ciudad de Bogotá durante el período correspondiente el primero de mayo del 2016 al 31 de enero del 2017.

### **7.3 Criterios de inclusión:**

- Paciente manejado por el servicio de cuidado paliativo con disnea maligna: relacionadas a cáncer intratóraco primario o metastásico, derrame pleural maligno o carcinomatosis linfangítica.
- En manejo con morfina nebulizada
- Mayor de 18 años.
- Pacientes que no han tenido cambios en sus dosis de opioide sistémico en las últimas 24 horas.

### **7.4 Criterios de exclusión:**

- Evidencia clínica de broncoespasmo.
- Alteración del estado de conciencia o cognitiva registrada en la historia clínica previo al manejo con morfina nebulizada.

- Alergia documentada a opioides

## 7.6 Periodo de tiempo:

El primero de mayo del 2016 al 31 de enero del 2017

## 7.7 Muestra:

Se incluyeron todos los pacientes en cuidado paliativo hospitalizados durante el periodo de tiempo el primero de mayo del 2016 al 31 de enero del 2017 y que fueron elegibles de acuerdo a los criterios de inclusión

## 8.97.9 Variables:

**Tabla 1. Descripción de variables**

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operativa	Posibles Valores
Edad	Cuantitativa, continua	Edad en años cumplidos	Edad anotada en la historia clínica electrónica al ingreso al hospital	0-99 años
Sexo	Cualitativa, nominal, dicotómica	Género al nacer	Género anotado en la historia clínica electrónica al ingreso al hospital	Masculino /Femenino
Tipo de neoplasia primaria	Cualitativa, nominal, politómica	Tipo de tumor primario que está provocando cuadro de disnea del paciente	Tipo de cáncer registrado en la historia clínica electrónica del servicio de cuidado paliativo	Abierta
Enfermedad metastásica	Cualitativa, nominal, dicotómica	Presencia de enfermedad metastásica	Presencia de enfermedad metastásica registrada en la historia clínica electrónica del servicio de cuidado paliativo	Si/no/ Desconocido
Metástasis pulmonares	Cualitativa, nominal, dicotómica	Localización de metástasis en el sistema respiratorio	Presencia de metástasis pulmonares registradas en la historia clínica	Si/no/ Desconocido

			electrónica del servicio de cuidado paliativo	
Metástasis intrabdominales	Cualitativa, nominal, dicotómica	Localización de metástasis dentro de la cavidad abdominal	Presencia de metástasis intrabdominales registradas en la historia clínica electrónica del servicio de cuidado paliativo	Si/no/ Desconocido
Carcinomatosis linfagítica	Cualitativa, nominal, dicotómica	Infiltración y obstrucción de los vasos linfáticos pulmonares por células tumorales.	Presencia de carcinomatosis linfagítica registrada en la historia clínica electrónica del servicio de cuidado paliativo	Si/no/ Desconocido
Comorbilidades	Cualitativa, nominal, politómica	Otras enfermedades crónicas asociadas diferentes cáncer.	Otras enfermedades crónicas asociadas diferentes al cáncer anotadas en la historia clínica electrónica del servicio de cuidado paliativo	Abierta
Frecuencia cardiaca 1	Cuantitativa, discreta	Número de latidos por minuto	Frecuencia cardiaca anotada en la historia clínica electrónica del hospital antes de las administración de la administración de la morfina nebulizada	0-200 lpm
Frecuencia cardiaca 2	Cuantitativa, discreta	Número de latidos por minuto	Frecuencia cardiaca anotada en la historia clínica electrónica del hospital 30 min después de la administración de la administración de la morfina nebulizada	0-200 lpm
Frecuencia respiratoria 1	Cuantitativa, discreta	Número de respiraciones por minuto	Frecuencia respiratoria anotada en la historia clínica electrónica del hospital inmediatamente antes de las administración de la administración de la morfina nebulizada	0-50 rpm
Frecuencia respiratoria 2	Cuantitativa, discreta	Número de respiraciones por minuto	Frecuencia respiratoria anotada en la historia clínica electrónica del hospital 30 min después de la	0-50 rpm

			administración de la administración de la morfina nebulizada	
Saturación de oxígeno 1	Cuantitativa, discreta	Saturación de oxígeno de la hemoglobina, medido en porcentaje	Saturación de oxígeno anotada en la historia clínica electrónica del hospital inmediatamente antes de las administración de la administración de la morfina nebulizada	0-100%
Saturación de oxígeno 2	Cuantitativa, discreta	Saturación de oxígeno de la hemoglobina, medido en porcentaje	Saturación de oxígeno anotada en la historia clínica electrónica del hospital 30 min después de las administración de la administración de la morfina nebulizada	0-100%
Escala Borg modificada 1	Cuantitativa, discreta	Escala numérica que permite evaluar la percepción subjetiva de la dificultad respiratoria, evaluada antes del uso de la morfina nebulizada	Valor de la escala registrada en la historia clínica electrónica de terapia respiratoria inmediatamente antes de la nebulización con morfina	0-10
Escala Borg modificada 2	Cuantitativa, discreta	Escala numérica que permite evaluar la percepción subjetiva de la dificultad respiratoria, evaluada antes del uso de la morfina nebulizada	Valor de la escala registrada en la historia clínica electrónica de terapia respiratoria 30 min después de la nebulización con morfina	0-10
Severidad de disnea	Cualitativa, ordinal	Intensidad de la disnea medida en la escala Borg modificada siendo leve una intensidad entre 1 a 2, moderada entre 3 a 5	Clasificación de la intensidad de disnea medida en la escala de Borg modificada y registrada en la historia clínica electrónica	Leve, moderada, severa.

		y severa igual o mayor de 6		
Control de dolor	Cualitativa, nominal, dicotómica	Descripción de intensidad de dolor como leve o por debajo o igual a 4/10 en una escala numérica verbal o escala análoga visual.	Valoración del control del dolor en la última nota del servicio de cuidado paliativo antes de la primera aplicación de morfina nebulizada	Sí/No
Dosis	Cuantitativa, continua	Dosis de morfina inhalada empleada	Dosis registrada en la historia clínica electrónica	0-50 mg
Duración	Cuantitativa, continua	Duración de la nebulización	Duración en minutos de la nebulización de morfina registrada en la historia clínica electrónica	0 - 60 min
Complicaciones	Cualitativa, nominal, politómica	Complicaciones asociadas a la intervención.	Tipo de cáncer registrado en la historia clínica electrónica del servicio de cuidado paliativo	Abierta
DEMODOLOGÍA	Cuantitativa, continua	Dosis equivalente de morfina oral día (DEMODOLOGÍA)	Dosis de opioide sistémico registrada en la historia clínica electrónica, expresada en su valor equivalente a morfina oral día	0-1000 mg

## 8. DESARROLLO DEL TRABAJO DE CAMPO

### 8.1 Fase de capacitación y entrenamiento:

1. Realizamos una citación para reunir a todos los terapeutas respiratorios del Hospital Universitario Mayor de las 3 jornadas del día, para entrenamiento en la aplicación de la escala de Borg modificada.
2. La capacitación incluyó:
  - 2.1 Presentación del proyecto de investigación
  - 2.2 Revisión de los criterios de inclusión y exclusión
  - 2.3 Entrenamiento en el uso de la escala de Borg modificada

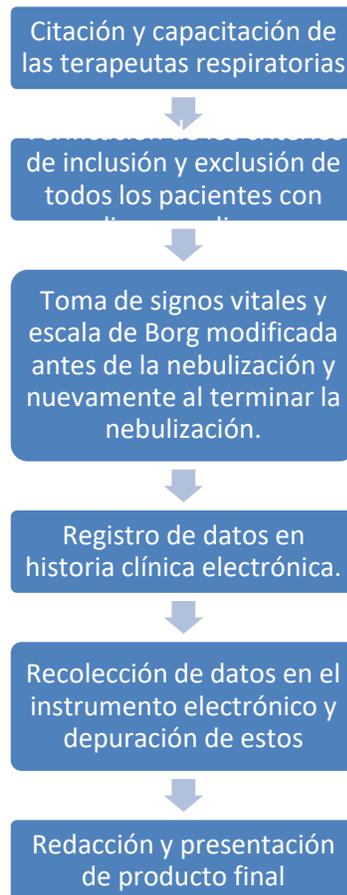
3. Dar a conocer la estandarización de la dosis de nebulización de morfina de acuerdo a lo consensuado por el servicio de clínica de dolor y cuidado paliativo del Hospital Universitario Mayor.

## **8.2 Recolección de la información**

1. Los investigadores revisaron los criterios de inclusión y exclusión de todos los pacientes con disnea maligna por parte de las terapeutas respiratorias.
2. Se observó a partir de un Piloto, a) la adecuada aplicación de la escala por parte del equipo de terapeutas respiratorias y b) se midió la concordancia inter-observador tras la aplicación por una terapeuta respiratoria y uno de los investigadores.
3. Medición de signos vitales: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y saturación arterial de oxígeno, antes de la nebulización los cuales fueron registrados en la historia clínica.
4. Aplicación de la Escala de Borg modificada inmediatamente antes de iniciar la nebulización, los cuales fueron registrados en la historia clínica.
5. Se realizó un consenso de expertos en el área de los cuidados paliativos del Hospital Universitario Mayor y se unificó la siguiente dosificación.
  - 5.1.1 Solución salina normal 4cc + 1 ampolla de clorhidrato de morfina 10 mg, pasar 5 cc en nebulización
  - 5.1.2 Flujo de oxígeno 6 L/min
  - 5.1.3 Equipo de nebulización: Well Lead equipo de nebulización adulto, tamaño estándar.
6. Medición de signos vitales: frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y saturación arterial de oxígeno después de la nebulización morfina, los cuales fueron registrados en la historia clínica.
7. Aplicación de la escala de Borg modificada dentro de los primeros 30 minutos posteriores a la nebulización con morfina.
8. En presencia de efectos adversos el paciente recibió el manejo correspondiente a las guías institucionales.

9. Recolección de la información de la historia clínica en el formato electrónico diseñado para tal fin.

### 8.3 Flujograma



### 8.4 Plan de análisis:

Se calcularon frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas y se calcularon medias de dispersión, desviación estándar y cuartiles de las variables continuas previa prueba de normalidad. Para explorar la variación en el puntaje de la escala de Borg posterior a la nebulización se utilizó la prueba de los rangos de signos de Wilcoxon. Posteriormente se probó si existía independencia entre la variable llamada “*diferencia*” ( $\text{puntaje Borg}_1 - \text{puntaje Borg}_0$ ) y las variables clínicas y paraclínicas. Para esto se utilizó la prueba de U de Mann Withney o prueba

de los rangos de signos de Wilcoxon. Finalmente, se construyó un modelo de regresión lineal para estimar la magnitud del cambio de la escala de Borg modificada relativo a variables explicativas.

### **8.5 Aspectos éticos:**

De acuerdo al artículo 11 de la resolución número 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, nuestro estudio está en la categoría de “Investigación sin riesgo” ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El presente estudio busca evaluar la mejoría de la intensidad de la disnea en los pacientes que recibieron morfina nebulizada. No se realizará intervención sobre el tratamiento de los pacientes, las formulaciones de opioides registradas estarán a cargo del servicio de Clínica de dolor y Cuidado Paliativo del Hospital Universitario Mayor. Los datos del paciente se introducirán en el sistema de recolección de datos con iniciales del nombre y codificación, todos los datos se presentan en forma agregada por lo tanto, la confidencialidad del paciente no será violada.

El estudio no presenta problemas éticos mayores y la participación de los pacientes no tiene riesgo asociado de complicaciones, ya que no se interviene sobre el escogencia del tratamiento de los pacientes o de las dosis de medicamentos utilizadas. Se salvaguarda el buen nombre de las instituciones que representamos: Universidad del Rosario, Hospital Universitario Mayor.

No tenemos conflictos de intereses para el desarrollo del estudio.

### **8.6 Control de sesgos y errores:**

- Sesgo de información: Se usó una escala apropiada y sugerida por paneles de expertos para la medición de la intensidad de la disnea. Para la estandarización del procedimiento de medición se hizo capacitación y entrenamiento del personal que aplicará la escala de Borg modificada. Adicionalmente se hizo supervisión de la adherencia a la aplicación de la escala de Borg modificada en los pacientes con morfina nebulizada. Se utilizó un formato diseñado para recolectar la información de forma estandarizada.

## 9. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

### 9.1 Cronograma

Tabla 2. Cronograma de desarrollo de la investigación

Actividad	2014				2015												2016												2017				
	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	
Revisión bibliográfica																																	
Pregunta de investigación																																	
Entrega de propuesta de investigación																																	
Desarrollo de protocolo de investigación																																	
Entrega de protocolo y presentación al comité técnico científico																																	
Ajustes y correcciones																																	
Presentación a comité ética																																	
Capacitación a fisioterapeutas																																	
Recolección de datos																																	
Tabulación y análisis																																	
Desarrollo de discusión																																	
Entrega final																																	

### 9.2 Presupuesto

Financiación con recursos propios de los investigadores

**Tabla 3. Presupuesto de investigadores.**

RUBROS	FUENTE DE FINANCIACIÓN		TOTAL
	Mateo Gómez	Diego Simbaqueba	
Personal	\$ 10.000.000,00	\$ 10.000.000,00	\$ 20.000.000,00
Equipos Nuevos	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Equipos Existentes	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Software	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Viajes y viáticos	\$ 40000,00	\$40000,00	\$80000,00
Materiales y Suministros	\$ 20000,00	\$ 20000,00	\$ 40000,00
Salidas de Campo	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Material Bibliográfico	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
Servicios Técnicos	\$ 0,00	\$ 0,00	\$ 0,00
<b>TOTAL</b>	<b>\$ 10.060.000,00</b>	<b>\$10.060.000,00</b>	<b>\$20.120.000,00</b>

### **9.3 Formato para recolección de información:**

La recolección de la información se realizará de forma virtual en la siguiente página. Con el siguiente formato.

**1. Datos generales**

Cédula

Edad

Género

(Masculino/Femenino)

**2. Neoplasia primaria (Tipo de tumor primario que está provocando cuadro de disnea del paciente)**

**3. Metástasis**

Pulmonares

(Sí/No/Desconocido)

Intraabdominales (Sí/No/Desconocido)

Carcinomatosis linfagítica intrapulmonar (Sí/No/Desconocido)

**4. Comorbilidades (Otras enfermedades crónicas asociadas diferentes al cáncer)**

**5. Dolor controlado (EVA < o igual a 4/10)**

**6. Signos vitales antes de la administración de morfina nebulizada**

Frecuencia cardíaca (lpm)

Frecuencia respiratoria (rpm)

Saturación de oxígeno (%)

**7. Signos vitales 30 minutos después de la administración de morfina nebulizada**

Frecuencia cardíaca (lpm)

Frecuencia respiratoria (rpm)

Saturación de oxígeno (%)

**8. Valor de la escala de Borg modificada (se pregunta al paciente en una escala del 0 al 10 como siente su disnea siendo 0 nada, 1 muy leve, 2 leve, 3 moderada, 4 algo grave, 5 grave, 7 muy grave, 9 muy muy grave, 10 máxima)**

Antes de la nebulización con morfina

30 minutos después de la nebulización con morfina

**9. Datos sobre la nebulización de morfina**

Dosis de morfina inhalada empleada (miligramos)

Duración de la nebulización

**10. Mencione complicaciones asociadas a la nebulización de morfina**

## 10.RESULTADOS

### *Descripción de la muestra*

Se analizó un total de 46 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, de los cuales la mayoría eran mujeres (69.6%), la mediana de la edad fue 67.5 (min 19; máx. 85), la neoplasia primaria más frecuente fue de pulmón (30.4%). En relación a otras variables y posibles causas de disnea se encontró que la mayoría tenía derrame pleural (78.3%) seguido de metástasis a pulmón (68.9%), entre las comorbilidades de la muestra la más común fue del tipo cardiovascular (39.1%). El 84.8% de los pacientes tenían adecuado control de dolor antes de la micro nebulización definido como reporte de un valor en Escala Visual Análoga menor o igual a 4 (Ver tabla 1). Cuatro pacientes no tenían dosis sistémica de opioide previo al inicio de la morfina nebulizada y de los pacientes que recibieron morfina sistémica, solo participaron los pacientes cuya dosis de morfina no fue modificada en las 24 horas previas a las mediciones. Para este grupo la mediana de dosis equivalente de morfina oral día (DEMODO) fue de 36 mg/día (min 20; máx. 52.5).

**Tabla 4. Distribución del puntaje de escala de Borg modificada para percepción de disnea por variables clínicas en pacientes con disnea maligna en un Hospital de IV nivel de Bogotá, 2016**

Características de los pacientes	n	%	Puntaje de la Escala de Borg modificada			
			Pre Mediana (q1;q3)	Post Mediana (q1;q3)	Diferencia Post - Pre Mediana	Valor de p de la diferencia
<b>Sexo</b>						
Hombre	14	30.4	6.5 (5.0;8.0)	4.5 (2.0;6.0)	-2.0	0.806
Mujer	32	69.6	5.5 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;5.0)	-2.0	
<b>Tipo de Neoplasia primaria</b>						
Pulmonar						
No	32	69.6	6.0 (5.0;8.0)	4.0 (2.5;5.5)	-2.0	0.740
Si	14	30.4	6.0 (4.0;8.0)	4.0 (2.0;5.0)	-2.0	
Mama						
No	35	76.1	6.0 (4.0;8.0)	4.0 (2.0;5.0)	-2.0	0.134

Puntaje de la Escala de Borg modificada

Características de los pacientes	n	%	Pre Mediana (q1;q3)	Post Mediana (q1;q3)	Diferencia Post - Pre Mediana	Valor de p de la diferencia
Si	11	23.9	7.0 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;6.0)	-3.0	
Gastrointestinal						
No	41	89.1	6.0 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;5.0)	-2.0	0.353
Si	5	10.9	6.0 (5.0;6.0)	4.0 (3.0;6.0)	-1.0	
Tejidos blandos y otros*						
No	33	71.7	6.0 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;6.0)	-2.0	0.489
Si	13	28.3	6.0 (5.0;7.0)	5.0 (3.0;5.0)	-2.0	
<b>Metástasis a Pulmón</b>						
No	14	31.1	5.0 (5.0 - 7.0)	4.0 (2.0 - 5.0)	-2.0	0.714
Si	31	68.9	6.0 (5.0 - 8.0)	4.0 (2.6 - 6.0)	-1.0	
<b>Carcinomatosis linfagítica</b>						
No	32	76.2	5.5 (5.0 - 7.5)	3.5 (2.0;5.5)	-2.0	0.879
Si	10	23.8	8.0 (5.0 - 8.0)	4.5 (4.0;6.0)	-1.5	
<b>Metástasis intrabdominales</b>						
No	26	65.0	6.5 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;6.0)	-2.0	0.411
Si	14	35.0	5.0 (5.0;7.0)	3.5 (2.0;5.0)	-2.0	
<b>Derrame pleural</b>						
No	10	21.7	5.0 (4.0;7.0)	2.5 (0.0;5.0)	-2.0	0.343
Si	36	78.3	6.0 (5.0;8.0)	4.0 (3.0;5.5)	-2.0	
<b>Comorbilidad</b>						
Ninguna	16	34.8	5.0 (5.0;7.0)	3.0 (2.0;5.5)	-2.0	0.849
Al menos 1 comorbilidad	30	65.2	6.0 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;5.0)	-2.0	
<b>Tipo de comorbilidad</b>						
EPOC						
No	39	84.8	6.0 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;6.0)	-2.0	0.648
Si	7	15.2	6.0 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;5.0)	-2.0	
Cardiovasculares						
No	28	60.9	5.0 (5.0;7.0)	3.5 (2.0;5.5)	-2.0	0.313
Si	18	39.1	7.5 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;5.0)	-2.0	
Diabetes Mellitus						
No	39	84.8	5.0 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;6.0)	-2.0	0.648
Si	7	15.2	7.0 (6.0;8.0)	5.0 (4.0;5.0)	-2.0	
Enfermedades metabólicas						
No	38	82.6	6.0 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;5.0)	-2.0	0.492
Si	8	17.4	5.5 (4.5;8.0)	4.0 (3.0;5.5)	-2.0	
Enfermedades reumáticas						
No	43	93.5	6.0 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;6.0)	-2.0	0.324
Si	3	6.5	5.0 (3.0;8.0)	2.0 (1.0;5.0)	-3.0	
Otras**						
No	41	89.1	6.0 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;6.0)	-3.0	0.019
Si	5	10.9	5.0 (5.0;5.0)	4.0 (4.0;5.0)	-1.0	
Otra enfermedades pulmonares***						
No	42	91.3	6.0 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;5.0)	-2.0	0.315

Puntaje de la Escala de Borg modificada

Características de los pacientes	n	%	Pre Mediana (q1;q3)	Post Mediana (q1;q3)	Diferencia Post - Pre Mediana	Valor de p de la diferencia
Si	4	8.7	5.5 (3.5;7.0)	4.0 (2.0;5.5)	-1.5	
Control del Dolor						
No	7	15.2	8.0 (5.0;9.0)	6.0 (2.0;8.0)	-3.00	0.250
Si	39	84.8	6.0 (5.0;8.0)	4.0 (2.0;5.0)	-2.00	

\* Liposarcoma, rabdmiosarcoma, linfoma no Hodgkin, renal, urotelial, hidroadenocarcinoma, neuroendocrino, primario desconocido

\*\* Hiperplasia Prostática Benigna, miomatosis, demencia tipo Alzheimer, antecedente de carcinoma de tiroides tratado, Enfermedad Renal Crónica, gastritis

\*\*\* Bronquiectasias, síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño, hipertensión pulmonar

*Descripción de la mejoría de disnea posterior a la nebulización*

Del total de la muestra 4 pacientes (8.0%) no reportaron ningún cambio respecto de la percepción de disnea basal. De acuerdo a la severidad de la disnea, se encontró cambio en la percepción de disnea (diferencia escala de Borg modificada posterior menos valor de la escala de Borg modificada basal) en todos los grados de severidad de disnea como se presenta en la Tabla 5.

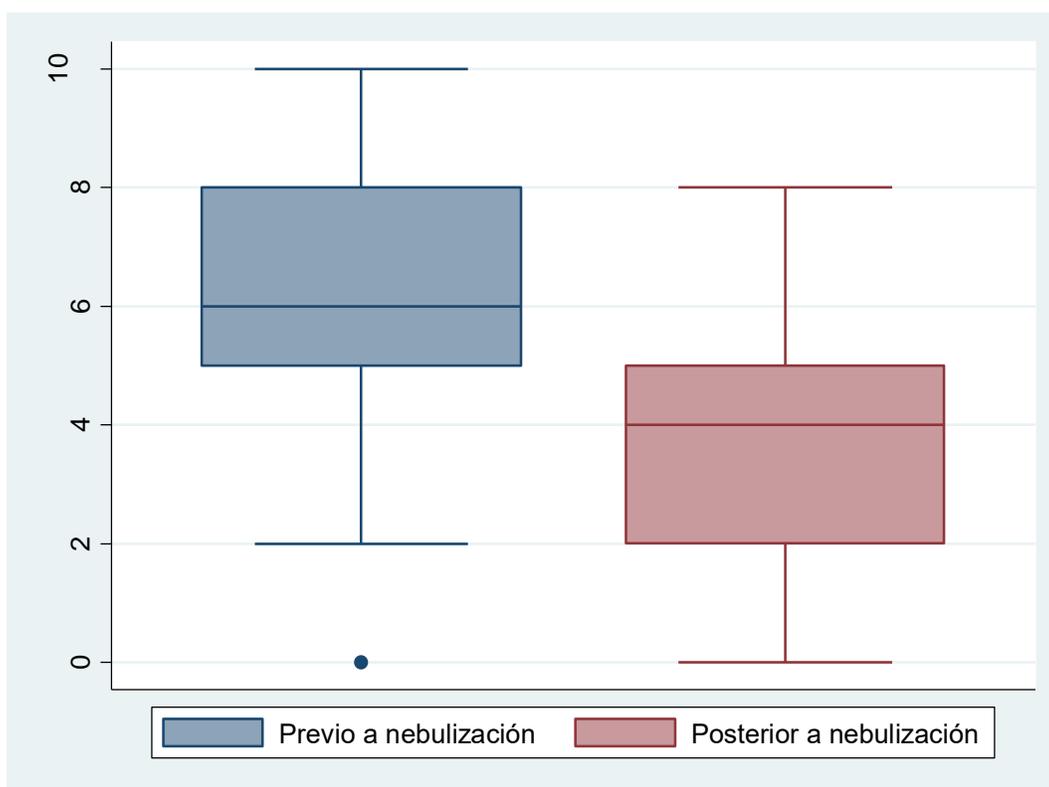
**Tabla 5. Unidades de diferencia de disnea de acuerdo al puntaje de escala de Borg modificada post-nebulización menos Borg modificada basal**

Severidad de la disnea	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Leve	-	-	-	-	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	4
Moderada	-	1 (5.9)	1 (5.9)	5 (29.4)	4 (23.5)	5 (29.4)	1 (5.9)	17
Severa	1 (4.0)	-	3 (12.0)	6 (24.0)	9 (36.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	25

La mediana de la intensidad de la disnea maligna pre nebulización fue de 6 (min 0; máx. 10), la mediana post nebulización fue de 4 (min 0; máx. 8) (valor de p= 0,000) (ver fig. 1). El presente estudio encontró que el cambio en la severidad de la disnea medido por la escala de Borg modificada no tuvo relación con la edad (Coeficiente de correlación e Spearman 0.1424), el sexo, ni con la mayoría de las variables

clínicas medidas como tipo de neoplasia, presencia o no de carcinomatosis linfangítica, presencia o no de metástasis, control o no del dolor antes de la nebulización, presencia o no de derrame pleural o comorbilidades. Se encontró diferencia en el cambio de la disnea en relación con la presencia o no de otras comorbilidades hiperplasia prostática benigna, miomatosis uterina, enfermedad de Alzheimer, antecedente de carcinoma de tiroides tratado, enfermedad renal crónica, gastritis (valor de  $p=0.019$ ). La percepción de mejoría de la severidad de la disnea fue independiente también de la dosis de morfina sistémica utilizada (coeficiente de correlación de Spearman 0.1590)

**Figura 1. Valores de la escala de Borg modificada para percepción de disnea previo y posterior a la nebulización con morfina en pacientes con disnea maligna de un hospital de IV nivel en Bogotá, 2016**



Diferencia estadísticamente significativa valor de  $p = 0.000$  (Test de rango de signos de Wilcoxon)

En relación a las variables clínicas, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las medianas pre y post nebulización de frecuencia cardiaca (valor de  $p = 0.6619$ ), frecuencia respiratoria (valor de  $p=0.6297$ ) o saturación arterial de oxígeno ( $p=0.2235$ ) (ver tabla 6).

**Tabla 6. Descripción de variables clínicas basal y posterior a nebulización con morfina en pacientes con disnea maligna en un Hospital de IV nivel de Bogotá, 2016**

Variables	Pre	Post
	Mediana (q1;q3)	Mediana (q1;q3)
Frecuencia cardiaca	92 (80;104)	89.5 (79;106)
SaO2	91 (88;93)	92 (90;94)
Frecuencia respiratoria	18 (18;20)	19 (16;21)

Se exploró el cambio de unidades de la escala de Borg modificada encontrando, posterior al ajuste por covariables, que tener otras comorbilidades podría predecir de forma estadísticamente significativa una reducción en 1,31 unidades en la diferencia pos-pre de la escala de Borg modificada, sin embargo, el modelo solo explica el 8% de variación de la variable independiente.

Variable	Coeficiente	Intervalo de confianza del 95%		Significancia
		LI	LS	
Otras comorbilidades* (1)	1.317073	0.1226167	2.51153	0.031

\* Hiperplasia Prostática Benigna, miomatosis, demencia Alzheimer, antecedente de carcinoma de tiroides tratado, Enfermedad Renal Crónica, gastritis

### *Descripción de eventos adversos*

Tres pacientes (7.0%) reportaron efectos adversos relacionados con la administración de morfina nebulizada. Dos pacientes manifestaron resequeidad excesiva de la cavidad oral y suspendieron el manejo como ordenado. Un paciente reportó náuseas, sin emesis. Al respecto se procedió a notificar al médico de turno para su tratamiento oportuno basado en guías institucionales. No se reportó ningún caso de depresión respiratoria.

## **11. DISCUSIÓN**

El presente estudio se basó en la comparación de medianas de la intensidad de la disnea medidas a partir de la escala de Borg modificada(35), en una muestra por conveniencia de pacientes con disnea maligna antes y después de nebulización con 10 mg de morfina. Los pacientes que fueron incluidos recibieron manejo por el servicio de Clínica de Dolor y Cuidado Paliativo de una institución de cuarto nivel de atención de la ciudad de Bogotá. Se incluyeron pacientes con cualquier tipo de enfermedad neoplásica avanzada incurable o en progresión. Se valoraron aspectos demográficos y clínicos de la muestra. Nuestros resultados mostraron evidencia sobre la posible relación que existe entre la intensidad de la disnea maligna y la percepción de mejoría posterior al manejo con morfina nebulizada en la dosis descrita. El presente estudio encontró que el cambio en la severidad de la disnea medido por la escala de Borg modificada, no tuvo relación con la edad, el sexo, así como con casi ninguna de las variables clínicas medidas (tipo de neoplasia, con presencia o no de carcinomatosis linfangítica, derrame pleural o comorbilidades cardiopulmonares). No hubo cambios en la frecuencia cardíaca, respiratoria o saturación arterial de oxígeno posterior a la nebulización de acuerdo con resultados previos (46,11,17,43). Sin embargo, en el análisis bivariado y multivariado se encontró relación de la presencia de otras comorbilidades (hiperplasia prostática benigna, miomatosis uterina, enfermedad de Alzheimer, antecedente de carcinoma de tiroides tratado, enfermedad renal crónica, gastritis) con menor percepción de severidad de la disnea, el diseño del estudio no permitió profundizar en este hallazgo que será necesario profundizar con estudios analíticos. Finalmente no se encontraron efectos adversos graves en concordancia con estudios previos (17,43,21,47,48,44,49–51).

Para los cuarenta y seis pacientes incluidos, la mediana de disminución de la severidad de la disnea en este estudio fue de dos unidades (Figura 1), mayor a la encontrada en otros estudios (17,43,21,44,19). Farncombe y colaboradores, a partir de un estudio retrospectivo de descripción de la percepción subjetiva de los pacientes y el personal de salud respecto a la disnea, reportaron mejoría de la

misma con el uso de opioides nebulizados en una muestra de 54 pacientes con enfermedad avanzada o terminal. La muestra analizada incluyó en su mayoría pacientes con algún tipo de cáncer (74%), sin embargo los resultados son globales para la muestra; 63% reportaron mejoría y no hubo reportes de efectos adversos asociado a la medicación administrada. Los autores concluyeron que esta intervención es efectiva y de bajo riesgo para los pacientes con enfermedad avanzada (43). Dentro de los estudios que utilizaron alguna medición objetiva de la disnea, Tanaka y colaboradores presentaron una serie de casos dónde se administró de 20 mg de morfina nebulizada disuelta en 5 ml de solución salina normal en 15 pacientes con disnea maligna. Se usó la escala visual análoga (EVA) para medir la intensidad del síntoma en pacientes que no hubieran tenido modificación de la dosis de opioides sistémicos 24 horas previas a las mediciones. Los investigadores encontraron un cambio en la severidad en al menos 10.0% de la severidad, cuando se hizo la medición de disnea 60 minutos después de la nebulización. Este cambio fue reportado por cerca del 53.0% de pacientes, sin cambios significativos en la frecuencia respiratoria ni saturación arterial de oxígeno, dos pacientes reportaron sabor amargo en la boca y uno reportó tos (17). Los autores consideran que si bien existen probables beneficios del uso de la vía nebulizada se deben realizar ensayos clínicos controlados para evaluar la dosis apropiada, tiempo de eficacia y posible efecto placebo (17). Al respecto, Bruera y colaboradores elaboraron un ensayo cruzado controlado doble ciego aleatorizado comparando morfina subcutánea con morfina nebulizada en 12 pacientes con cáncer con una intensidad de disnea medida en EVA mayor a tres. La medición se hizo hasta 270 min después de la intervención, las dosis de morfina sistémica varió entre 7.5 mg a 200 mg en DEMOD. Once pacientes completaron el estudio y observaron mejoría significativa en las dos intervenciones, sin embargo, se reportó menor sedación en el grupo de morfina nebulizada. En relación a los eventos adversos, en ambos grupos se reportó náuseas y sibilancias sin reportar el porcentaje de pacientes (21). Se evidenció que la morfina nebulizada es tan efectiva como la morfina subcutánea, sin embargo los autores llaman a la cautela por la poca

cantidad de muestra y también anotan que la mayoría de pacientes presentaban disnea leve, e indican que el resultado podría ser diferente en pacientes con disnea severa (21). En contraste con la muestra de pacientes del ensayo clínico, nuestro estudio incluyó pacientes con disnea en todos los grados de severidad y aun así se encontró mejoría en la medida de resultado global, sin embargo, por tamaño de muestra no fue posible explorar la magnitud de la mejoría por grados de severidad de disnea y adicionalmente tampoco fue el objetivo de este estudio.

Hasta donde conocen los autores de esta investigación, no se encontró evidencia que presente resultados contrarios o negativos sobre morfina nebulizada para el manejo de disnea en pacientes con enfermedad neoplásica avanzada. Los estudios que evidencian ausencia de mejoría de la morfina nebulizada incluyeron población diferente a pacientes con cáncer, incluso se realizó medición de disnea posterior a actividad física (49–51,23–25,45,52). Nosedá y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado doble ciego y controlado con placebo en 17 sujetos con enfermedad pulmonar o cardíaca avanzada en donde solo se incluyó tres pacientes con cáncer. Se comparó solución salina normal nebulizada contra morfina 10 mg y 20 mg por vía nebulizada en dosis única por 4 días, del total de sujetos con cáncer solo uno completó el estudio. Los resultados globales concluyen que no hubo diferencia entre las intervenciones (47). La hipótesis que soportan el efecto de los opioides por vía nebulizada se relaciona con la presencia de receptores opioides sobre las células neuroendocrinas pulmonares (CNP) y en las fibras nerviosas de tipo C que arborizan capa superficial del epitelio bronquial, modulando la percepción de disnea(41). Debido a que no se encontró evidencia de la efectividad de morfina nebulizada comparando ambos grupos de pacientes (con y sin cáncer), persiste incierta la acción superior de este tipo de medicamentos en pacientes con cáncer, sin embargo, la evidencia descriptiva (17,43,44), así como analítica la (21), reporta mejoría de la severidad de la disnea siempre que la población estudiada sea población con enfermedad neoplásica avanzada. La ventaja de la vía de administración nebulizada está dada por la baja absorción sistémica de los opioides

(40), lo que se traduce en una reducida biodisponibilidad de estos en las vías respiratorias bajas reportada entre 4% y 17% (17,40). Uno de los reportes publicados en la literatura médica, hace referencia a depresión respiratoria asociada al uso de 4 mg morfina nebulizada en una paciente con enfermedad metastásica recién diagnosticada recibiendo 60 mg de morfina por vía oral previo al inicio de la nebulización. El autor del reporte atribuye el resultado adverso a la dosis nebulizada (20), sin embargo no es consistente con otras investigaciones, incluso con aquellas en donde se han utilizado dosis superiores de morfina nebulizada (17,43,21,25).

En conclusión este estudio apoya la adición de morfina nebulizada como alternativa para el manejo de la disnea morfina en pacientes recibiendo opioide por endovenosa u oral.

El presente trabajo invita a realizar mayor investigación con morfina nebulizada para el tratamiento de disnea en la población con cáncer controlando con placebo como mecanismo de evaluación del efecto del medicamento.

## **12. BIBLIOGRAFÍA**

1. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment, and management. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:312–40.
2. Reddy SK, Parsons H a, Elsayem A, Palmer JL, Bruera E. Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Palliat Med*. 2009 Jan;12(1):29–36.
3. Xue D, Abernethy AP. Management of dyspnea in advanced lung cancer: recent data and emerging concepts. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010 Jun;4(2):85–91.
4. Ho SF, O'Mahony MS, Steward JA, Breay P, Buchalter M, Burr M. Dyspnoea and quality of life in older people at home. *Age aging*. 2001;30:155–9.
5. 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 Feb 15;185(4):435–52.

6. Martínez Francés ME, Tordera MP, Fuster AB, Martínez Moragón EM, Torrero LC. Impact of Baseline and Induced Dyspnea on the Quality of Life of Patients With COPD. *Arch Bronconeumol (English Ed)*. 2008 Jan;44(3):127–34.
7. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 . Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013.
8. Kathiresan G. Dyspnea in lung cancer patients: a systematic review. *Lung Cancer Targets Ther*. 2010 Nov;141.
9. Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. Use of oxygen and opioids in the palliation of dyspnoea in hypoxic and non-hypoxic palliative care patients: a prospective study. *Support Care Cancer*. 2009 Apr;17(4):367–77.
10. Clemens KE, Faust M, Bruera E. Update on combined modalities for the management of breathlessness. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012 Jun;6(2):163–7.
11. Viola R, Kiteley C, Lloyd NS, Mackay J a, Wilson J, Wong RKS. The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2008;16(4):329–37.
12. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2396–404.
13. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid Complications and Side Effects. *Pain Physician*. 2008;(11):105–20.
14. Restrepo MM, Bruera E. Vías alternativas a la vía oral para administración sistémica de opioides en Cuidados Paliativos. Revisión de la literatura. *Med Paliativa*. 2005;12(2):1–15.
15. Carvajal-valdy G, Ferrandino-carballo M. Revisión Manejo paliativo de la disnea en el paciente terminal ( Palliative Management of Dyspnea in the Terminal Patient ). *Acta Académica Costarric*. 2011;79–87.
16. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, Currow DC, Abernethy AP. Dyspnea review for the palliative care professional: treatment goals and therapeutic options. *J Palliat Med*. 2012 Jan;15(1):106–14.
17. Tanaka K, Shima V, Kakinuma R, Kubota K, Ohe V, Holo F, et al. Effect of Nebulized Morphine in Cancer Patients with Dyspnea : a Pilot Study. *Japan J Clin Oncol*. 1999;29(February 1998):600–3.
18. 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 Feb;23(2):157–60.

19. Charles M a, 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 Jul;36(1):29–38.
20. Lang E, Jedeikin R. Acute respiratory depression as a complication of nebulised morphine. *Can J Anaesth*. 1998;45:60–2.
21. Bruera E, Sala R, Spruyt O, Palmer JL, Zhang T, Willey J. Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Jun;29(6):613–8.
22. Beauford W, Saylor TT, Stansbury DW, Avalos K, Light RW. Effects of Nebulized Morphine Sulfate on the Exercise Tolerance of the Ventilatory Limited COPD Patient. *Chest*. 1993;104(1):175–8.
23. Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Zintel TA, Gallagher CG, Marciniuk DD. Low-dose nebulized morphine does not improve exercise in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(6 Pt 1):1940–5.
24. Leung R, Hill P, Burdon J. Effect of inhaled morphine on the development of breathlessness during exercise in patients with chronic lung disease. *Thorax*. 1996;51(6):596–600.
25. Jankelson D, Hosseini K, Mather LE, Seale JP, Young IH. Lack of effect of high doses of inhaled morphine on exercise endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10(10):2270–4.
26. Bausewein C, Simon ST. Inhaled nebulized and intranasal opioids for the relief of breathlessness. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014 Sep;8(3):208–12.
27. Mahler D a., Selecky P a., Harrod CG, Benditt JO, Carrieri-Kohlman V, Curtis JR, et al. American college of chest physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. *Chest*. 2010;137(3):674–91.
28. Bruera E, Schmitz B, Pither J, Neumann CM, Hanson J. The frequency and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2000 May;19(5):357–62.
29. Londoño Soto B, Ramírez Ramírez CM, Urquijo Velásquez LE, Ospina ML, Araque CL, Murrillo Moreno RH, et al. Plan nacional para el control del cáncer en colombia 2012-2020 [Internet]. Bogotá: Ministerio De Salud Y Proteccion Social - Instituto Nacional De Cancerologia; 2012. Available from: <http://www.minsalud.gov.co>
30. Piñeros Ptersen M, Pardo Ramos C, Gamboa Garay O, Hernández Suárez G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia [Internet]. Bogotá: Ministerio De Salud Y Proteccion Social - Instituto Nacional De Cancerologia; 2010. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co>

31. González MA, Dennis RJ, Devia JH, Echeverri D, Briceño GD, Gil F, et al. Factores de riesgo cardiovascular y de enfermedades crónicas en población caficultora. *Rev salud pública*. 2012;14(3):390–403.
32. Gift AG, Narsavage G. Validity of the numeric rating scale as a measure of dyspnea. *Am J Crit Care*. 1998;7(3):200–4.
33. Kendrick KR, Baxi SC, Smith RM. Usefulness of the modified 0-10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. *J Emerg Nurs*. 2000;26(3):216–22.
34. Ramírez-Venegas A, Sanores Martínez RH, Carrillo Rodríguez G, Chapela Mendoza R, Selman Lama M. Validación de una escala análoga visual para medir disnea en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa. *La Rev Investig clínica*. 1994;46(6):479–86.
35. González Castro A, Suberviola Cañas B, Quesada Suescun A, Holanda Peña MS, González Fernández C, Llorca J. Valoración de la capacidad preoperatoria al ejercicio como factor predictivo de supervivencia en enfermos sometidos a trasplante pulmonar. *Med Intensiva*. 2008;32(2):65–70.
36. Bausewein C, Farquhar M, Booth S, Gysels M, Higginson IJ. Measurement of breathlessness in advanced disease: A systematic review. *Respir Med*. 2007;101(3):399–410.
37. Mahler D a., O'Donnell DE. Recent Advances in Dyspnea. *CHEST J*. 2015;147(January):232.
38. Jennings a-L, Davies a N, Higgins JPT, Gibbs JSR, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*. 2002;57(Version 8):939–44.
39. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(May 2013):455–97.
40. Chrubasik J, Wüst H, Friedrich G, Geller E. Absorption and bioavailability of nebulized morphine. *Br J Anaesth*. 1988;61:228–30.
41. Krajnik M, Jassem E, Sobanski P. Opioid receptor bronchial tree: current science. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014 Sep;8(3):191–9.
42. LeGrand SB. Opioids, respiratory function, and dyspnea. *Am J Hosp Palliat Med*. 2003 Jan 1;20(1):57–61.
43. Farncombe M, Chater S, Gillin a. The use of nebulized opioids for breathlessness: a chart review. *Palliat Med*. 1994;8:306–12.
44. Zeppetella G. Nebulized morphine in the palliation of dyspnoea. *Palliat Med*. 1997;11:267–75.

45. Jennings a L, Davies a N, Higgins JP, Broadley K. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;(7):Art. No.: CD002066.
46. Mazzocato C, Buclin T, Rapin CH. The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: A randomized double-blind controlled trial. *Ann Oncol.* 1999;10:1511–4.
47. Nosedá A, Carpiaux JP, Markstein C, Meyvaert A, De Maertelaer V. Disabling dyspnoea in patients with advanced disease: Lack of effect of nebulized morphine. *Eur Respir J.* 1997;10:1079–83.
48. Brown SJ, Eichner SF, Jones JR. Nebulized morphine for relief of dyspnea due to chronic lung disease. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1088–92.
49. Beauford W, Saylor TT, Stansbury DW, Avalos K, Light RW. Effects of nebulized morphine sulfate on the exercise tolerance of the ventilatory limited COPD patient. *Chest.* 1993;104:175–8.
50. Light RW. Effects of Nebulized Morphine Sulfate on the Exercise Tolerance of the Ventilatory Limited COPD Patient \*. 1993;(May 1991):1991–4.
51. Young IH, Daviskas E, Keena VA. Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax.* 1989;44:387–90.
52. Barnes H, Mcdonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness ( Review ). *Cochrane database Syst Rev.* 2016;(3):Art. No.: CD011008.

**ANEXO 1 – ESCALA DE BORG MODIFICADA (35)**

**TABLA 1. Escala de disnea de Borg (modificada)**

Puntuación	Disnea observada
0	Nada
1	Muy leve
2	Leve
3	Moderada
4	Algo grave
5	Grave
6	–
7	Muy grave
8	–
9	Muy, muy grave
10	Máxima