



Modulación del dolor en pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital
Universitario Mayor de Méderi 2019. Descripción de una cohorte

Autores:

Fernán Mauricio Vallejo Mafla

Oscar Fernando Mejía Villa

Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de Médico especialistas de medicina del dolor y cuidados paliativos

Bogotá – Colombia

2021

Modulación del dolor en pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital
Universitario Mayor de Méderi 2019. Descripción de una cohorte

Autores:

Fernán Mauricio Vallejo Mafla

Oscar Fernando Mejía Villa

TUTORES

Asesor clínico o temático: Carlos Alberto Calderón Ospina. Jefe Unidad de Farmacología,
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud Universidad del Rosario.

Asesor metodológico: Daniel Alejandro Buitrago. Profesor
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud Universidad del Rosario

Facultad de medicina

Medicina del dolor y cuidados paliativos

Universidad del Rosario

Bogotá – Colombia

2021

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Facultad de Medicina

Título de la investigación: Modulación del dolor en pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital Universitario Mayor de Méderi 2019. Descripción de una cohorte.

Instituciones participantes: Hospital Universitario Mayor de Méderi

Tipo de investigación: Estudio de una cohorte

Investigadores principales: Fernán Mauricio Vallejo Mafla

Oscar Fernando Mejía Villa

Asesor clínico o temático: Carlos Alberto Calderón Ospina

Asesor metodológico: Daniel Alejandro Buitrago.

1 Contenido

1. Introducción77

1.1 Planteamiento del problema77

1.2 Justificación99

2. Marco Teórico1212

3. Pregunta de investigación2525

4. Objetivos 25

4.1 Objetivo general 25

4.2 Objetivos específicos..... 25

5. Formulación de hipótesis 26

6. Metodología..... 26

6.1 Tipo y diseño de estudio..... 26

6.2 Criterios de inclusión y exclusión

Población y muestra 26

6.2.1 Criterios de inclusión y exclusión2727

Criterios de inclusión:2727

Criterios de exclusión2727

6.3 Tamaño de muestra2727

6.4 Definición y operacionalización de variables..... 27

6.4.1 Definición y operacionalización de las variables: 27

6.5 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos 28

6.6 Plan análisis de datos 29

6.7 Control de sesgos y error 28

6.8 Alcances y limitaciones de la investigación..... 30

7. Aspectos éticos31

8. Administración del proyecto 32

8.1 Presupuesto 32

8.2 Cronograma.. 32

9. Resultados 33

10. Discusión..... 36

11. Conclusiones	38
12. Bibliografía	39

Resumen

El cáncer constituye un problema de salud pública a nivel mundial (1) y Colombia no escapa a este problema. Dentro de los síntomas que afectan a los pacientes diagnosticados con cáncer, el dolor es uno de los más importantes, con una alta incidencia que explica por qué se considera el síntoma más preocupante.

El presente estudio describe las características del dolor y su evolución en pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital universitario Mayor de Méderi en el año 2019.

La mayor proporción de pacientes con dolor oncológico mayores de 18 en el Hospital universitario Mayor de Méderi en el año 2019 presentaban dolor moderado o severo según la escala visual análoga (EVA) previo a recibir la dosis de morfina y este disminuyó significativamente posterior a la dosis de morfina. Además, no se encontró una diferencia significativa en cuanto a la modulación del dolor con morfina entre hombres y mujeres, ni entre los diferentes estratos socioeconómicos, ni tampoco con el antecedente de haber recibido opioides previamente.

Abstract

Cancer is a major public health issue worldwide. With this being said, Colombia is not an exception for those affected by the disease. Among all the symptoms in patients diagnosed with Cancer, pain is part of the most relevant ones due to its high incidence, which explains the reason to be considered as possibly the most disturbing of the affections.

This study aims to describe the characteristics of pain and its evolution in Cancer patients who are active users of morphine at the Hospital Universitario Mayor de Méderi in 2019.

The greater number of patients who suffered Cancer pain and were over 18 years old at the hospital mentioned above, experienced either moderate or severe pain according to the visual analog scale (VAS) prior to the morphine dose. Also, the symptom decreased significantly once the dose was applied. Furthermore, no significant differences have been found in terms of pain modulations between men and women, nor between different socioeconomic positions, nor in patients with history of previous opioids use.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

El cáncer es considerado un problema de salud pública debido al incremento en su frecuencia de presentación. Este se relaciona con altas tasas de mortalidad y compromiso de la calidad de vida de las personas que lo padecen (1). Dentro de los síntomas que afectan a los pacientes diagnosticados con cáncer, el dolor es uno de los más importantes, con una alta incidencia que explica por qué se considera el síntoma más preocupante (2). El dolor oncológico puede tener un origen multifactorial y ser secundario al propio tumor o a las complicaciones de los tratamientos aplicados. Hasta el 70% de los pacientes con cáncer presentará dolor en algún momento de su enfermedad, presentándose en ellos un dolor de severa intensidad en el 25 a 30% de los casos. Dependiendo la etapa de la enfermedad puede hallarse una prevalencia del dolor irruptivo oncológico (DIO) hasta del 33-95%, según las series, progresión de la enfermedad y si hay o no afección de huesos de carga y plexos nerviosos (3). De acuerdo con las guías de práctica clínica del 2019 de *The National Comprehensive Cancer Network* (19), el síntoma predominante en la población oncológica es el dolor de intensidad severa y moderada. No obstante, no hay estudios en nuestro país que describan la intensidad del dolor en pacientes oncológicos.

De acuerdo a datos demográficos extraídos del DANE Estimación y proyección de población nacional, departamental y municipal total por área para el año 2020 un total de 11.670.602(4) de habitantes en todo el territorio nacional padecerán esta enfermedad. El objetivo del gobierno nacional es implementar políticas para disminuir las barreras de acceso a la salud en la población colombiana, tal como figura en la Ley 1733 de 2014 en donde se reglamenta el derecho que tienen las personas con enfermedades en fase terminal, crónicas, degenerativas e irreversibles, a la atención en cuidados paliativos(5) y accesibilidad a medicamentos opioides. La definición de dolor recientemente propuesta destaca el reconocimiento y aceptación de los modelos biopsicosocial de dolor. El modelo biopsicosocial de dolor

se considera la perspectiva teórica más completa del dolor, ya que explica las contribuciones de factores psicológicos, biológicos, cognitivos, afectivos, conductuales y sociales en la variabilidad en la conciencia consiente y la presentación clínica del dolor entre individuos (4). Un ejemplo de como algunos factores contribuyen a una manifestación diferente del dolor es la diferencia entre sexos; así lo evidenció el estudio publicado por la revista Colombiana de Anestesiología sobre diferencias de sexo en dolor que reveló una mayor prevalencia femenina de varias enfermedades dolorosas además de niveles más severos de dolor. Sin embargo, aislar un único factor como lo es el sexo como factor determinante en un contexto biopsicosocial tan complejo de un paciente con dolor de origen oncológico podría ser insuficiente para comprender y buscar estrategias de tratamiento de una manera más amplia en este tipo de pacientes. Es evidente que existe un vacío en el conocimiento y ausencia de estudios sobre el impacto e influencia en la práctica clínica de muchos de estos factores y en como estos pueden influir en la manera en que se manifiesta el dolor oncológico y como la analgesia con opioides puede comportarse en función por dichos factores biopsicosociales. De aquí la importancia de describir algunos de estos factores en parte de nuestra comunidad con enfermedad oncológica y así entender posibles características del dolor oncológico de nuestros pacientes, y de acuerdo a estos factores biopsicosociales caracterizar posibles respuestas al tratamiento analgésico opioide con morfina.

Teniendo en cuenta que la literatura reporta que la vida media de eliminación, efectividad y efectos adversos de la morfina en dosis equivalentes es similar sin importar la vía de administración que se use (vía intravenosa y vía oral), la realidad es que no se cuentan con suficientes estudios que permitan determinar si la modulación del dolor en pacientes oncológicos puede variar si existen determinados factores psicológicos, biológicos, cognitivos, afectivos, conductuales y sociales.

Ante esta situación surge el interrogante acerca de: ¿Qué factores pueden influir en la modulación del dolor en pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital universitario Mayor de Méderi en el año 2019? Dicha modulación estará estimada

mediante la Escala Visual Análoga (EVA) aplicada en pacientes oncológicos quienes recibieron morfina por vía oral y vía intravenosa y se explorarán algunos factores biológicos y sociales particulares de la población colombiana que podrían influir en esta modulación(5).

1.2 Justificación

El cáncer constituye un problema de salud pública a nivel mundial (1) y Colombia no escapa a este problema. Los análisis de registros individuales de prestación de servicios en salud han reportado 110.879 casos de incidentes de cáncer durante el periodo de 2009 a 2013 (5); esta incidencia puede aumentar de acuerdo al crecimiento poblacional esperado para el año 2020 (2). El dolor como síntoma predominante en la población oncológica presenta una prevalencia que varía del 43% al 63% en todas las etapas de la enfermedad y un promedio de 59% en pacientes sometidos a tratamiento en cáncer (1).

El 70 % de los pacientes en etapa avanzada o terminal y el 33% de los sobrevivientes presentan gran afectación de la calidad de vida, la cual no solo incluye al enfermo, sino a su entorno social (1). En las últimas décadas y como consecuencia de lo anterior, ha venido creciendo la necesidad de paliar los síntomas en pacientes con enfermedades terminales oncológicas. En el mundo, uno de los grandes exponentes del cuidado paliativo es España y tiene como reto sanitario la atención de pacientes con enfermedades crónicas y terminales (ej: cáncer); desde la década de los 90, se ha reconocido que la facilidad en el acceso y uso de analgésicos opioides es vital para mejorar la atención de estas personas (6). Debido a esto y en pro del bienestar de los ciudadanos, en Colombia las nuevas leyes favorecen y garantizan la distribución las 24 horas del día y los siete días a la semana de medicamentos opioides, para las personas con patología oncológica (3).

El aumento en el reconocimiento y la aplicación del modelo biopsicosocial (en la investigación del dolor) es el resultado de un creciente cuerpo de la literatura que indica un papel clave de los factores sociales, incluido el apoyo social, en la modulación de la experiencia del dolor en ambos casos, clínicos (ahorro de consumo de medicamentos y reporte de disminución del dolor durante el parto) y experimental (reporte de más bajos niveles de dolor después de la aplicación de un estímulo dañino experimental). Sin embargo, queda mucho por conocer acerca de cómo el impacto relativo de la interacción y el apoyo social entre hombres y mujeres puede modular la experiencia del dolor (4). Colombia es un país en vía de desarrollo y la mayoría de la población se encuentra en condiciones económicas difíciles, en el país se cuenta con un sistema de estratificación socioeconómica por estratos que va desde 1 al 6 y es una aproximación a la diferencia socioeconómica jerarquizada, léase pobreza a riqueza o viceversa, entre más bajo el estrato más condiciones de pobreza existen, y estas condiciones podrían tener un impacto significativo en la modulación del dolor en pacientes oncológicos que usan morfina.

Los estudios epidemiológicos a gran escala han revelado sistemáticamente una mayor prevalencia femenina de varias enfermedades dolorosas en comparación con la población masculina. Las mujeres reportan niveles más severos de dolor, dolor más frecuente en más áreas del cuerpo y dolor de mayor duración que los hombres. Tales condiciones dolorosas involucran particularmente la cabeza y el cuello, por ej. migraña, cefalea tensional crónica y trastornos temporomandibulares, pero también incluyen fibromialgia, síndrome del intestino irritable y cistitis intersticial(6). Actualmente no existen suficientes estudios que permitan conocer si existe diferencia entre hombres y mujeres en la modulación del dolor con enfermedad oncológica que usen morfina como analgésico.

Si se mira el dolor desde la definición de la Asociación Internacional Para El Estudio Del Dolor como una experiencia sensitiva y emocional desagradable, podrían existir factores que lograría tener un impacto significativo en la modulación del dolor aun cuando se estén usando medicamentos opioides para lograr dicha modulación. Por tal

motivo, se propone explorar algunos factores que puedan influir en la modulación del dolor en pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital universitario Mayor de Méderi en el año 2019.

Este trabajo es diseñado para población colombiana con ciertas características biológicas y sociales propias de nuestro país, los resultados podrían tener aplicabilidad en otros hospitales y centros de salud colombianos.

2. Marco Teórico

Para Colombia el cáncer constituye una enfermedad con grandes repercusiones sociales, económicas y emocionales, por lo cual el plan decenal de salud 2012 -2021 enfatiza en intervenciones oportunas certeras y coordinadas para generar impacto positivo en la población y disminuir el impacto en la calidad de vida. El Plan Decenal para el control del cáncer emerge en una coyuntura particular del Sistema de Salud en Colombia. Por una parte, el Instituto Nacional de Cancerología desarrolló y publicó en los últimos años diversos modelos conceptuales que buscan orientar y organizar el quehacer y las actividades para el control del cáncer en el país. (1) Se calcula que cada año se presentan en el mundo más de 11 millones de casos nuevos de cáncer, de los cuales cerca del 80% se presentan en países en vía de desarrollo.(1)De acuerdo a estadísticas del DANE la población colombiana tuvo una variación del año 2000 a 2006 de 40.295.563 a 43.405.956 (2) población con cáncer es decir 0.16% de la población desarrollo algún tipo de cáncer.

En el período de 2000-2006 se presentaron en Colombia cerca de 70.887 casos nuevos de cáncer por año: 32.316 en hombres y 38.571 en mujeres. En los hombres, la tasa de incidencia ajustada por edad para todos los cánceres (excepto cáncer de piel) fue de 186,6 por 100.000 habitantes. En las mujeres fue de 196,9. Entre los hombres, las principales localizaciones de cáncer fueron en orden decreciente: próstata, estómago, pulmón, colon, recto y linfomas no-Hodgkin. En las mujeres las principales localizaciones fueron: mama, cuello del útero, tiroides, estómago, colon, recto y ano(1). A partir del año 2014 en Colombia se empezó a legislar sobre los cuidados paliativos en pacientes que cursan con enfermedades crónicas, degenerativas e irreversibles, además se empezó a regular acerca de las obligaciones de las Entidades Promotoras de Salud (EPS) y las Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) Públicas y Privadas sobre la cobertura, equidad, accesibilidad y calidad dentro de su red de servicios en todos los niveles de atención, de acuerdo con la pertinencia médica y los contenidos del Plan Obligatorio de Salud para garantizar el acceso a medicamentos opioides. Por lo tanto el Ministerio de Salud y de la Protección Social, el Fondo Nacional de Estupefacientes y las Entidades Promotora de Salud (EPS), garantizan la distribución, la accesibilidad y disponibilidad de estos medicamentos (3). Por todo lo anterior es importante que las futuras generaciones de médicos con formación y titulación en dolor y cuidado paliativos conozcan

que el dolor es una complicación frecuente y temida del cáncer(7), por lo cual es importante entender su fisiopatología y así lograr una selección del analgésico.

Las principales causas de dolor debidas al proceso oncológico las podemos identificar de acuerdo a la afección que se produzca:

- Invasión tumoral ósea.
- Compresión e infiltración tumoral de vías, troncos o plexos nerviosos.
- Infiltración de vasos sanguíneos.
- Oclusión de vasos sanguíneos.
- Obstrucción de vísceras huecas o de conductos de vísceras sólidas.
- Tumefacción o edema de estructuras recubiertas de fascias u otras con sensibilidad dolorosa.

Generando en su aparición un dolor de características clínicas distintas, y con ello un gran impacto fisiológico y psicológico asociado a alteraciones del sueño, pérdida de apetito, cambios en estado emocional que generan impacto negativo no solo en paciente; sino también en su núcleo familiar.

Para llevar a cabo una manejo exitoso del paciente oncológico debemos conocer el estadio y/o progresión de la enfermedad; es fundamental hacer una historia clínica de dolor (8)(7) que considere su localización, distribución, sus características temporales, grado de severidad, factores que agravan o alivian el dolor y además un valoración psicosocial del paciente y ahí entender que la modulación del dolor es el proceso por el cual la señal nociceptiva en el asta dorsal de la medula puede ser inhibida y modificada para los centros superiores del dolor (8).

Vías del Dolor: Bases Anatomo fisiológicas.

Los receptores periféricos del dolor una vez que reciben el estímulo, es transmitido a la raíz dorsal a través de fibras A delta poco mielinizadas (De pequeño calibre y conducción lenta) y las fibras C. Estas fibras llegan a la asta posterior de la médula en la sustancia gelatinosa de Rolando, algunas dan lugar a colaterales formando el tracto de Lissauer que comunica los

segmentos medulares supra y subyacentes. Otras cruzan hacia la región lateral de la médula y ascienden hacia los centros superiores a través del fascículo espinotalámico directo y del tracto espinoso reticular enviando colaterales al centro del encéfalo y posteriormente alcanzando el tálamo. El tracto espinotalámico directo se proyecta sobre el núcleo ventro-posterior del tálamo (dolor específico), y el tracto retículo espinotalámico hace sinapsis en los núcleos medianos intralaminares del tálamo (dolor no específico), desde allí parten fibras a diferentes núcleos basales y corteza, conexiones que explican como el dolor provoca reacciones vegetativas y neuroendocrinas (hipotálamo), reacciones emotivas y afectivas (sistema límbico, formación reticular y lóbulo frontal). Los nociceptores viscerales son menos conocidos que los cutáneos(7)(9) y son los encargados de producir el dolor que tiene su origen en las vísceras de las cavidades craneana, torácica o abdominal. El dolor visceral tiene características clínicas que lo hacen diferente al dolor somático: es difuso y pobremente localizado, se refiere a otros lugares diferentes al sitio de origen, y se acompaña de reflejos motores y vegetativos, como náuseas y vómito. No todas las vísceras desencadenan dolor, por ejemplo, el hígado, el riñón, la mayoría de las vísceras sólidas y el parénquima pulmonar son insensibles al dolor. El dolor visceral es transmitido por fibras de tipo C y los mecanismos que excitan los nociceptores viscerales son: isquemia, espasmo o distensión de una víscera hueca y estímulos químicos específicos. La isquemia genera liberación de catabolitos viscerales, por ejemplo, iones ácidos, quininas, enzimas proteolíticas, etc., que conforman una clase de sopa inflamatoria activadora de los nociceptores. El espasmo o la distensión de las paredes viscerales, al parecer, generan dolor debido a la producción de isquemia relativa en los tejidos comprometidos. Finalmente, hay diversas sustancias químicas, ácidas o alcalinas, que pueden ocasionar irritación y verdadera necrosis química en los tejidos viscerales; tal es el caso del jugo gástrico o del jugo pancreático liberados a la cavidad abdominal en caso de lesiones como la perforación de una úlcera gástrica o la pancreatitis aguda (9).

Al estudiar uno de los analgésicos más importantes en el manejo del dolor como la morfina, es importante conocer un poco de su historia. La morfina es uno de los fármacos más antiguos. Si bien como tal se emplea desde el siglo XIX, el origen de la droga vegetal de la que proviene, el opio, se pierde en la historia de la humanidad y es una de las pocas sustancias

que ha resistido el paso de los siglos. A pesar de seguir constituyendo una eficaz alternativa para el tratamiento del dolor, la morfina tiene una historia que no es del todo conocida y que merece ser contada, aunque solo sea para agradecerle el sufrimiento que ha aliviado desde que empezó a utilizarse y se obtenía de la adormidera o *Papaversomniferum*(10).

ETIMOLOGÍA

El nombre de este fármaco se lo otorgó su descubridor, Friedrich Sertürner. Lo escogió para describir el principio activo que había aislado del opio y que, administrado a perros y humanos, causaba la característica somnolencia e incluso sueño profundo, típicos de la ingestión de opio. Se inspiró en el nombre de Morfeo, término que derivó a morfina (morphium). Posteriormente, Gay-Lussac sugirió que los principios extraídos de plantas debían nombrarse con el sufijo -ina, por lo que el nombre dado por Sertürner acabó siendo morfina, con el que la conocemos (10).

Los opioides son la piedra angular del tratamiento del dolor, y por eso es importante conocer los aspectos bioquímicos, farmacológicos y funcionales de la morfina, y así abarcar por completo la farmacocinética y farmacodinamia de tan importante medicamento, teniendo ya de base el concepto de sistema opioide endógeno y receptores que no es competencia de esta revisión.(11)(12).Un opioide endógeno es una sustancia encontrada en el encéfalo que actúa a través de receptores opioides. Se han identificado varias familias diferentes de opioides endógenos: principalmente encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Estas familias tienen varias propiedades en común, además de actuar en receptores específicos (12) que juegan un papel importante en el manejo analgésico de los pacientes. Los tres receptores opioides (δ , μ y κ) pertenecen a la familia de rodopsina de los GPCR(11)(13)(12), Los opioides, dependiendo de sus preferencias en receptores, producen diversos efectos que son compatibles con la función que desempeñan en los sistemas orgánicos a los cuales están asociados los receptores. El uso clínico primario de los opioides está dado por sus propiedades analgésicas; aunque producen en el sistema nervioso varios efectos que varían entre euforia y excitación, esto se debe a la amplia distribución de receptores opioides en encéfalo y en la periferia. En la periferia, los opioides pueden influir en diversos sistemas

visceromotores, lo que incluye aquellos relacionados con la motilidad gastrointestinal y el tono del músculo liso.(12). La morfina es el analgésico μ opioide más utilizado para el manejo del dolor oncológico, por eso es de vital importancia un adecuado conocimiento en farmacocinética y farmacodinamia para dar un uso racional con el efecto terapéutico deseado y disminuyendo así la incidencia de efectos adversos(14) asociados a su administración.

Los receptores μ , δ , y κ en situaciones neuronales endógenas están acoplados por medio de proteínas de unión a proteínas G sensibles a toxina de tos ferina, a inhibición de la actividad de la adenililciclase, a la activación de corrientes de K^+ operadas por receptor y a supresión de corrientes de Ca^{2+} reguladas por voltaje. La hiperpolarización del potencial de membrana por medio de activación por corriente de K^+ , y la limitación de la entrada de Ca^{2+} mediante supresión de corrientes de Ca^{2+} son mecanismos defendibles, pero no probados para explicar el bloqueo por opioides de la liberación de neurotransmisor y de la transmisión del dolor en diversas vías neuronales. (15)

El control del dolor mediante opioides necesita considerarse en el contexto de circuitos cerebrales que regulan la analgesia, y de las funciones de los diversos tipos de receptores en estos circuitos.

Está bien establecido que los efectos analgésicos de los opioides surgen a partir de su propiedad para inhibir de manera directa la transmisión ascendente de información nociceptiva desde la asta dorsal de la médula espinal, y al activar circuitos de control del dolor que descienden desde el tallo encefálico, por medio de la parte rostral ventromedial del bulbo raquídeo, hasta la asta dorsal de la médula espinal. Los péptidos opioides y sus receptores se encuentran en todos estos circuitos descendentes de control del dolor. (15)

El opio se obtiene de las cápsulas de las semillas no maduras de la adormidera *Papaver somniferum*. El jugo lechoso se deseca y se convierte en polvo para obtener opio en polvo, que contiene diversos alcaloides. Sólo algunos poseen utilidad clínica y estos son la morfina, codeína y papaverina. (15)

Absorción. En general, los opioides se absorben con facilidad por el tubo digestivo; la absorción a través de la mucosa rectal es adecuada, y se dispone de supositorios de algunos agentes (p. ej., morfina, hidromorfona). Los opioides más lipófilos también se absorben con facilidad a través de las mucosas nasal y bucal. Los que tienen mayor solubilidad en lípidos se absorben también por vía transdérmica. Los opioides se absorben con facilidad después de la inyección subcutánea o intramuscular, y pueden penetrar lo suficiente en la médula espinal después de la administración epidural o intratecal. (15)

Con la mayor parte de los opioides entre ellos la morfina, el efecto de una dosis administrada es menor después de la administración oral que de la parenteral, a causa del metabolismo variable, pero importante, de primer paso en el hígado. Por ejemplo, la biodisponibilidad de los preparados orales de la morfina es solo 25%. La forma de la curva de tiempo y efecto varía también según la vía de administración, por lo que la duración de acción a menudo es más larga por la vía oral. Si se hacen ajustes con respecto a la variabilidad del metabolismo y a la depuración de primer paso, es posible lograr alivio suficiente del dolor con la administración oral de morfina. La analgesia satisfactoria en los pacientes con cáncer se ha relacionado con un amplio rango de concentraciones en estado sostenido de morfina en plasma. (15)

La absorción oral de morfina de liberación inmediata (IR) (tabletas y solución) es prácticamente completa. Las concentraciones plasmáticas máximas son 5-10 veces más bajas que los obtenidos después de la administración parenteral y se producen entre 30 y 90 minutos. Después de la administración oral, hay un rápido y extenso metabolismo de primer paso. La biodisponibilidad promedio es del 30-40%, sin embargo, puede ser bastante variable (19-47%). La absorción de morfina puede estar relacionada con el momento de la administración, ya que hay cambios circadianos en la absorción de las regiones superiores del tracto gastrointestinal. Como resultado de la vida media corta de la morfina, dosis de formas de liberación inmediata deben ser administradas cada 4 horas. (14)

Cuando se administra por vía oral en una sola dosis, la morfina es un analgésico deficiente y la relación oral a parenteral es de 1: 6 a 1: 8. Sin embargo, cuando se administra en repetidas

dosis, la morfina se vuelve muy efectiva en el tratamiento del dolor, principalmente como resultado de una producción significativa del metabolito activo 6-glucoronido (M6G) de morfina por el metabolismo de primer paso en el hígado y la acumulación de M6G dentro del sistema nervioso central con dosis repetidas. En el tratamiento del dolor crónico de cáncer, la relación de potencia oral a parenteral es de 1: 2 a 1: 3 después de dosis repetidas. Así, un paciente que está recibiendo 10 mg de morfina por vía intravenosa cada 4 horas se convertirá en 30 mg de morfina de liberación inmediata cada 4 horas o 90 mg liberación controlada cada 12 horas(14).

La necesidad de aumentar el intervalo de dosificación ha resultado en el desarrollo de formulaciones de liberación controlada (CR). La biodisponibilidad absoluta después de la administración de la morfina CR es similar a la solución oral; por lo tanto, no se necesita ajuste de dosis al convertir formulas entre liberación inmediata y liberación controlada. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren 2-3 veces más tarde que la morfina de liberación inmediata. Por lo tanto, los pacientes tratados con morfina de liberación controlada deben ser tratados por dolor irruptivo con morfina de liberación inmediata. La vida media de eliminación de morfina de liberación controlada es similar a la de formulaciones de liberación inmediata (14).

La comida influye en la forma de la curva de concentración-tiempo de morfina, cuando la morfina se administra como una solución. El área bajo la curva (AUC) se incrementa en un 34% cuando la morfina se administra inmediatamente después de la comida comparado con el estado de ayuno. Las concentraciones de morfina se mantienen en niveles más altos, lo que posiblemente resulte en un alivio del dolor más prolongado, cuando la morfina solución se administra con alimentos en comparación con la misma dosis administrada a pacientes que están en ayunas. Después de la administración de 30 mg MS Contin® (Morfina, Tableta De Liberación Prolongada – Oral) a hombres sanos, no hubo una diferencia significativa en la absorción de morfina durante 24 horas cuando se compararon condiciones de ayuno con comidas ricas en grasa (14).

Administración sublingual y bucal

Deben usarse vías alternativas de administración de medicamentos cuando los pacientes no pueden tolerar la administración oral de medicamentos. Estas rutas incluyen rectal, bucal y sublingual. La absorción sublingual óptima a través de la mucosa oral es facilitada con el uso de drogas solubles en lípidos, drogas que están unidas al pH de saliva, drogas con coeficientes de partición moderadamente altos y drogas con alta potencia. La morfina no posee ninguna de estas características y, por lo tanto, no tiene un perfil que sea particularmente adecuado para la administración bucal o sublingual. La mayoría de los estudios de farmacocinética demuestran que la administración sublingual de morfina resulta en baja absorción y esta es similar a la absorción oral. Además, el tiempo de concentración máxima ha reportado ser menor con la administración vía oral que con la vía sublingual. Estos estudios sugieren que mayor parte de la dosis podría haber sido tragada y absorbida oralmente más que absorbida sublingualmente (14).

Los medicamentos bucales se pueden administrar como una tableta ubicada en la mucosa de la encía por encima del margen gingival o como una pasta o líquido extendido sobre la superficie de la mucosa. Se ha sugerido que la administración bucal estimula menos producción de saliva que la administración sublingual y, por lo tanto, puede ser mejor tolerado. Un estudio en voluntarios sanos encontró que la biodisponibilidad de la morfina bucal de liberación controlada CR (18.7%) fue similar a la de solución oral (23.9%), sin embargo, hubo más variabilidad en la absorción con la morfina bucal. En general, la administración sublingual y bucal de morfina puede ser igualmente eficaz como la morfina oral y estas vías pueden ser adecuadas para pacientes que no pueden tomar medicamentos orales. Sin embargo, aparentemente no hay ventaja en términos de absorción más extensa o más rápida en comparación con el tracto GI (14).

Administración rectal

La administración oral de opioides no siempre es posible en pacientes con náuseas y vómitos, disfagia u obstrucción intestinal. Las vías subcutánea y rectal son las alternativas más ampliamente utilizadas. Sin embargo, la vía rectal no es una alternativa viable debido a la

necesaria frecuencia de administración de opioides de liberación inmediata y la falta de aceptación del paciente. Mientras que la vía rectal de administración muestra concentraciones plasmáticas y biodisponibilidad similares en comparación con la vía oral, es importante tener en cuenta que una relación 1: 1 no es firmemente soportada por la farmacocinética. La vasculatura rectal es drenada por la vena rectal superior en el sistema portal y por las venas rectales medias y las inferiores en la circulación sistémica. Por lo tanto, la medida del metabolismo de primer paso varía según la colocación anatómica del supositorio. Algunos estudios han demostrado una mayor biodisponibilidad después de la administración rectal, mientras que otros estudios no han respaldado estos hallazgos. Debido a la evitación parcial del metabolismo de primer paso, menos metabolitos de morfina son producidos a partir de la vía de administración rectal. Por lo tanto, la proporción de 6-glucurónido de morfina (metabolito activo de la morfina) puede ser menor cuando la morfina es administrada por vía rectal, lo que resulta en una eficacia reducida. Clínicamente, algunos pacientes, por lo tanto, puede requerir una dosis rectal más alta de morfina y los pacientes deben retitular la dosis necesaria para controlar el dolor (14).

Cuando se proporciona morfina y la mayor parte de los opioides por vía intravenosa, éstos actúan de inmediato. Sin embargo, los compuestos más liposolubles lo hacen con mayor rapidez que la morfina después de la administración subcutánea, a causa de las diferencias en las velocidades de absorción y entrada en el SNC. En comparación con otros opioides más liposolubles, como codeína, heroína y metadona, la morfina atraviesa la barrera hematoencefálica a una tasa mucho más baja. (15)

Distribución y biotransformación.

En promedio, un tercio de la morfina en el plasma está ligada a proteínas después de administrar una dosis terapéutica. La propia morfina no permanece en los tejidos y 24 h después de administrar la última dosis, su concentración en tejidos es baja. (15) La morfina se distribuye rápidamente desde el compartimiento central a tejidos altamente perfundidos (pulmones, riñones, hígado). Aunque la solubilidad lipídica de la morfina es pobre, está ampliamente distribuido en todo el cuerpo y su volumen de distribución oscila entre 2.1 y

4.0 L / kg. Debido a su baja solubilidad en lípidos, la penetración de la barrera hematoencefálica se retrasa y el efecto máximo no se produce sino hasta 20 minutos después de la administración intravenosa. La unión de proteínas a la albúmina y gammaglobulina en dosis terapéuticas es solo 20-40%. Por lo tanto, alteraciones en las concentraciones de proteínas del paciente no tienen un impacto significativo en la concentración de fármaco farmacológicamente activo (14).

La vía principal del metabolismo de la morfina es la conjugación con ácido glucurónico. Los dos metabolitos principales formados son 6-glucorónido de morfina y 3-glucorónido de morfina. También se forman pequeñas cantidades de 3,6diglucorónido de morfina. Aunque los 3 y 6-glucorónidos son bastantes polares, pueden cruzar la barrera hematoencefálica y ejercer efectos clínicos importantes. La 6-glucorónido de morfina, metabolito importante de la morfina, tiene acciones farmacológicas indistinguibles de las del compuesto originario. La dosis de 6-glucorónido de morfina que se administra por vía general es aproximadamente el doble de potente que la dosis equivalente de morfina en modelos animales y seres humanos. Cuando se proporciona de manera prolongada, produce una parte importante de las acciones analgésicas de la morfina. De hecho, tras la administración oral a largo plazo, las concentraciones sanguíneas de 6-glucorónido de morfina exceden de manera característica la de morfina. Dada su mayor potencia, lo mismo que sus concentraciones más altas, 6-glucorónido de morfina puede ser la causa de la mayor parte de la actividad analgésica de la morfina en pacientes que la reciben por vía oral por tiempo prolongado. La 6-glucorónido de morfina se excreta por el riñón. En caso de insuficiencia renal, sus concentraciones se pueden incrementar de manera acumulativa, lo cual tal vez explique la potencia y la acción más prolongada de la morfina en pacientes que tienen trastornos de la función renal. En adultos, la semivida de la morfina es de 2h; la semivida de la 6-glucorónido de morfina es un poco más larga. Los niños alcanzan los valores de la función renal del adulto a los 6 meses de edad. En pacientes de mayor edad se recomiendan dosis más bajas de morfina, lo cual se basa en su volumen más pequeño de distribución y en la disminución general de la función renal en los ancianos. La 3-glucorónido de morfina, otro metabolito importante, tiene escasa afinidad por receptores opioides y puede contribuir a los efectos excitadores de la morfina.

(15)

Excreción. Se excreta muy poca morfina sin cambios. Se elimina por filtración glomerular, principalmente como 3-glucorónido de morfina; 90% de la excreción ocurre durante el primer día. Se produce circulación enterohepática de la morfina y de sus metabolitos glucurónido, lo cual explica la presencia de cantidades pequeñas del fármaco en heces y orina durante varios días después de administrada la última dosis. (15)

Administración parenteral de la morfina - Farmacocinética general en los tejidos

La morfina es formulada típicamente como una sal de sulfato. La dosis usual de morfina es de 2,5-10 mg. Administración intravenosa de 10 mg de morfina a voluntarios saludables produce un pico de concentración plasmático inicial de 200-400 ng/dl, sin embargo, la rápida distribución desde el compartimiento central combinado con la vida media corta resulta en una concentración plasmática terapéutica de solo 1 a 3 horas. Aunque los estudios en voluntarios normales, pacientes con cáncer, y pacientes postoperatorios no han demostrado una relación sólida entre la concentración plasmática de morfina y sus propiedades analgésicas, una concentración efectiva mínima (rango, de 21-65 ng/dl) ha sido sugerida en diferentes poblaciones de edad después de una cirugía. (14)

La vida media de eliminación de la morfina es similar para las vías de administración intravenosa, intramuscular, subcutánea y oral. Después de una sola dosis de inyección intravenosa en voluntarios (0.10-0.14 mg/kg), la vida media de eliminación media oscila entre 1,4 y 3,4 horas. Debido a su corta vida media, morfina debe ser administrada cada 4 horas. Los estudios de dosis repetidas confirman que la farmacocinética de morfina permanece lineal en un amplio rango de dosificación.(14)

La absorción de la morfina después de la administración intramuscular es rápida y completa. El pico ocurre en 10-20 minutos, sin embargo, la tasa de absorción puede ser variable. En general, los factores que afectan la absorción después de la administración intramuscular la administración incluye el sitio de inyección, perfusión tisular, pH del sitio de inyección, y

lipofilia del fármaco. La tasa de absorción de morfina es más rápida después de la administración en el músculo deltoides en comparación con el músculo glúteo.(14)

La vía subcutánea es un método efectivo para la administración de morfina parenteral. La morfina administrada por vía subcutánea a sujetos sanos demostró ser bioequivalente con morfina intravenosa en términos de morfina y sus metabolitos, 6-glucorónido de morfina (M6G) y 3-glucorónido de morfina (M3G). La morfina subcutánea produce concentraciones plasmáticas similares a la administración intravenosa con una concentración máxima que ocurre en aproximadamente en 15 minutos. Una relación 3: 1 se usa para convertir morfina oral a subcutánea en un paciente. Infusiones subcutáneas de manera crónica de morfina se usan comúnmente en pacientes con cáncer, sin embargo, variabilidad en concentraciones intra e inter pacientes de morfina, M6G y M3G han sido reportadas con infusiones crónicas. Las razones de esta variabilidad y sus implicaciones clínicas son desconocidas. Sin embargo, la administración subcutánea de la morfina produce una menor variabilidad inter pacientes que la morfina oral y concentraciones en plasma más estables. Esto último reduce el nivel máximo de sedación y dolor irruptivo a niveles estables. Los efectos adversos de la infusión continua de morfina subcutánea incluyen irritación local de la piel como eritema e hinchazón, sin embargo, en general es bien tolerada y puede ser ventajosa en ciertos pacientes.(14)

La morfina se ha utilizado ampliamente para la analgesia epidural e intratecal para pacientes quirúrgicos y para el tratamiento del dolor por cáncer. En uso epidural, la morfina es más lenta para producir analgesia, sin embargo, su efecto se extiende más allá que los analgésicos lipofílicos debido a su penetración dentro de la grasa epidural y porque el paso vascular a través del espacio epidural es bajo. La morfina pasa a través de la duramadre que rodea el líquido cefalorraquídeo (LCR) resultando en concentraciones medibles en LCR después de la administración epidural en contribución a su efecto prolongado. Las dosis de morfina por este método de administración es típicamente 3-5 mg inyectados en la región lumbar, aunque se han usado dosis más bajas. Se pueden incrementar dosis de 1 a 2 mg en intervalos apropiados y la dosis no debería exceder los 10 mg en 24 horas. Mientras que su inicio de la acción es más lento que otros analgésicos solubles en lípidos como el fentanilo la duración de acción mayor significa que una sola administración es a menudo adecuada para una

analgesia continua. Las preparaciones de morfina que contienen conservantes no deberían administrarse por vía epidural o intratecal.(14)

Farmacocinética en poblaciones especiales

Se ha apreciado durante mucho tiempo que los pacientes mayores parecen ser más sensibles a la morfina. Estudios recientes han demostrado que los pacientes de edad avanzada (> 60 años) tienen volúmenes de distribución reducidos, lo que da como resultado un pico de concentración en plasma más alto, y la eliminación de morfina reducida. Los niños también tienen reducida la capacidad de glucuronidación y, por lo tanto, tienen más baja depuración particularmente durante las primeras semanas de vida. En neonatos a término hasta 2 meses de edad, la vida media de la morfina es 6.5 +/- 2.8 horas. La depuración de morfina aumenta linealmente con la edad postnatal durante el primer año de vida. Los niños con cáncer han reportado tener una variación interindividual significativa en la farmacocinética de la morfina. En resumen, las alteraciones de la farmacocinética de morfina, particularmente en los extremos de edad, puede provocar un mayor riesgo de efectos adversos a menos que se realice un apropiado ajuste a la dosis (14).

Factores psicosociales y su influencia en la experiencia en el dolor

La definición del dolor recientemente propuesta destaca el creciente reconocimiento y aceptación del modelo biopsicosocial de dolor. Después de ser propuesto por primera vez por Engel en 1977, y posteriormente siendo aplicado al dolor, el modelo biopsicosocial del dolor se considera que es la perspectiva teórica más completa del dolor, ya que explica las contribuciones de los factores psicológicos, biológicos, cognitivos, afectivos, sociales y de comportamiento en la variabilidad de la experiencia consciente y la presentación clínica del dolor entre individuos (4).

El aumento en el reconocimiento y la aplicación del modelo biopsicosocial (en la investigación del dolor) es el resultado de un creciente cuerpo de la literatura que indica un papel clave de los factores sociales, incluido el apoyo social, en la modulación de la

experiencia del dolor en ambos casos, clínicos (ahorro de consumo de medicamentos y reporte de disminución del dolor durante el parto) y experimental (reporte de más bajos de niveles del dolor después de la aplicación de un estímulo dañino experimental). Sin embargo, queda mucho por conocer acerca de cómo el impacto relativo de la interacción y el apoyo social entre hombres y mujeres puede modular la experiencia del dolor (4).

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características del dolor y su evolución en pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital universitario Mayor de Méderi en el año 2019?

Dicha modulación estará estimada mediante la Escala Visual Análoga (EVA) aplicada en pacientes oncológicos quienes recibieron morfina por vía oral y vía intravenosa(5).

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Describir las características del dolor y su evolución en pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital universitario Mayor de Méderi en el año 2019

4.2 Objetivos específicos

1. Describir características sociodemográficas de pacientes con dolor oncológico mayores de 18 años con estadios de cáncer de 0 a IV en el Hospital Universitario Mayor de Méderi en el 2019.
2. Describir medicamentos analgésicos coadyuvantes en pacientes con dolor oncológico mayores de 18 años con estadios de cáncer de 0 a IV usuarios de morfina en el Hospital Universitario Mayor de Méderi en el 2019.

3. Evaluar la intensidad del dolor en pacientes con dolor oncológico mayores de 18 años con estadios de cáncer de 0 a IV según la escala visual análoga en el Hospital Universitario Mayor de Méderi en el 2019.
4. Evaluar la diferencia en la modulación del dolor en pacientes con dolor oncológico mayores de 18 años con estadios de cáncer de 0 a IV, con respecto a la vía de administración de morfina y las características sociodemográficas y clínicas.

5. Formulación de hipótesis

No aplica. Se trata de un estudio descriptivo

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional descriptivo de una cohorte de pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital universitario Mayor de Méderi

Población y muestra

Universo: Pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital universitario Mayor de Méderi

Población accesible: Pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital universitario Mayor de Méderi, registrados en la base de datos del servicio de dolor y cuidado paliativo

Población objetivo: Pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital universitario Mayor de Méderi, registrados en la base de datos del servicio de dolor y cuidado paliativo durante el 2019

Población de estudio: Pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital universitario Mayor de Méderi, registrados en la base de datos del servicio de dolor y cuidado paliativo durante el 2019 que fueron escogidos mediante la estrategia de muestreo.

6.2 Criterios de inclusión y exclusión

6.2.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos con diagnóstico de dolor oncológico
- Manejados con morfina por vía oral o por vía intravenosa en el servicio de dolor y cuidado paliativo del Hospital Mederi durante el año 2019

6.2.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con información incompleta para las variables de análisis

6.3 Muestra

Tamaño de muestra: Se calculó un muestreo para una proporción teniendo en cuenta confianza del 95%, error 5%, proporción esperada 50%, tamaño de la población infinita; el total de sujetos que se incluyeron corresponden a 386 sujetos. No se ajustó el tamaño de muestra por pérdidas, dado que no presumió la ocurrencia de pérdidas.

Método de muestreo: Muestreo aleatorio simple a partir del marco muestral correspondiente a la base de datos del servicio de Dolor y cuidado paliativo del Hospital Mederi. En total se contó 1200 registros.

6.4 Definición y operacionalización de variables

6.4.1 Operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad	Indicativo del número de años de vida con que cuenta una persona	Cuantitativo	Razón	Años
Sexo	Tipo de sexo biológico presentado por una persona	Cualitativo	Nominal dicotómica	Masculino Femenino

Nivel socioeconómico	Estratificación designada según el pago de impuestos y servicios públicos.	Cualitativo	Ordinal	Estrato 1 Estrato2 Estrato 3 Estrato 4 Estrato 5 Estrato 6
Puntaje de EVA previo al tratamiento con morfina	Puntuación asignada según la Escala Visual análoga	Cualitativa	ordinal	0-10
Puntaje de EVA posterior a 1 día de tratamiento con morfina	Resultado del puntaje según la Escala Visual Análoga	Cualitativa	ordinal	0-10
Cáncer de mama	Clasificación del cáncer según su localización	Cualitativo	Nominal	Si – no
Cáncer gástrico	Clasificación del cáncer según su localización	Cualitativo	Nominal	Si – no
Cáncer hígado	Clasificación del cáncer según su localización	Cualitativo	Nominal	Si – no
Cáncer óseo	Clasificación del cáncer según su localización	Cualitativo	Nominal	Si – no
Cáncer de Próstata	Clasificación del cáncer según su localización	Cualitativo	Nominal	Si – no
Cáncer de colon	Clasificación del cáncer según su localización	Cualitativo	Nominal	Si – no
Cáncer de sistema nervioso central	Clasificación del cáncer según su localización	Cualitativo	Nominal	Si – no
Estadio del cáncer	Clasificación según el estadio del cáncer	Cualitativo	Ordinal	0 a IV
Analgésicos coadyuvantes	Medicamentos que complementan los analgésicosclásicos o primarios potenciando su acción e incrementando su eficacia clínica.	Cualitativo	Nominal	Antidepresivos Anticonvulsivantes Corticoides

6.5 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

Para obtener la información del presente trabajo de investigación, una vez escogidos los sujetos de forma aleatoria en la base de datos del servicio, se recolectaron los datos utilizando

las historias clínicas disponibles en la base de datos del Hospital Universitario Mayor de Méderi, posteriormente se consignó la información en un documento de Excel en un computador del servicio. Los datos se analizaron y sus resultados se usaron para elaborar el informe final del presente trabajo de investigación.

6.6 Plan análisis de datos

Para cumplir los objetivos propuestos, se describieron las variables cualitativas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentaje). Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión, las cuales fueron definidas a partir de la determinación de su distribución; esta última se determinó mediante el contraste de la distribución con la curva normal a través de la prueba de Kolmogórov-Smirnov con α de 0,05. Toda la información fue presentada mediante tablas de frecuencia. El programa utilizado para el análisis fue SPSS v25. Licenciado por la Universidad del Rosario.

6.7 Control de sesgos y error

Por tratarse de un estudio descriptivo de fuente secundaria, las estrategias de control de sesgos y errores se enfocaron principalmente:

Control de sesgos de selección: todos los sujetos de la población accesible tuvieron la misma probabilidad de ser ingresados en la muestra, de tal forma que los sesgos de selección se controlaron a través de la aleatorización de los sujetos. Para asegurarse que todos los sujetos presentaran características de tratamiento y seguimiento similares se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión definidos, los cuales se enfocaron en lograr inferencia a la población objetivo.

Control de sesgos de información: por tratarse de información secundaria, toda la información consignada en las historias clínicas fue considerada como verídica, asumiendo objetividad en la recolección de las variables clínicas recabadas por los clínicos tratantes; para asegurar homogeneidad en la información y sus definiciones (categorías) se utilizó un instrumento estándar derivado de la historia clínica el cual contiene todas las variables

definidas en el cuadro de operacionalización. Se aseguró que el investigador principal fuera el único sujeto que realizara la recolección de datos, de tal forma que, siempre que se aseguró el mismo criterio en la interpretación de la historia clínica. El investigador principal, planeó la recolección de datos y la ejecutó por lo que se asegura una conducción adecuada hacia el objetivo planteado. Una vez recogidos, se realizó control de calidad al 100% de los datos con el fin de determinar su consistencia y ante lo cual no se lograron identificar errores en la recolección.

6.8 Alcances y limitaciones de la investigación

- Alcances:
 - Se busca contribuir en el entendimiento de la posible variabilidad de la respuesta analgésica con morfina de pacientes con dolor oncológico que tienen diferentes factores biológicos y sociales.
 - Mejorar el tratamiento analgésico con morfina en pacientes con dolor oncológico teniendo en cuenta algunos factores biológicos y sociales que puedan impactar en la modulación del dolor.
 - Este trabajo es diseñado para población colombiana con ciertas características biológicas y sociales propias de nuestro país, podría tener aplicabilidad en otros hospitales y centros de salud colombianos.
- Limitaciones:
 - Los datos consignados en las historias clínicas son registrados por profesionales médicos de diferentes especialidades y con formación muy heterogénea.
 - La información base, es la proporcionada por el sistema del Hospital universitario Mayor de Méderi, por lo que el tamaño de la muestra dependerá de la cantidad de pacientes oncológicos que hayan recibido tratamiento analgésico con morfina.

7. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013 (16).

Se tendrán en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (17).

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría “sin riesgo”.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

No existe ningún conflicto de interés por parte del investigador principal del estudio que deba declararse.

8. Administración del proyecto

8.1 Presupuesto

Rubro	Justificación	Valor por hora	Número de horas semanales dedicadas al proyecto	Valor total (14 meses)
Doctor Fernán Mauricio Vallejo Mafla	Investigador Principal. Médico Residente Dolor y cuidado paliativo	\$46.000	6	\$15.456.000
Doctor Carlos Calderón	Médico Farmacólogo. Profesor Principal de Farmacología UR	\$46.000	6	\$15.456.000
Profesor Daniel Alejandro Buitrago	Profesor UR.	\$46.000	6	\$15.456.000
Salidas de campo	Visitas a la institución	\$10.000 (por visita)	2 visitas semanales	\$1.120.000
Materiales y suministros	Formatos de evaluación inicial y seguimiento de pacientes. Consentimientos informados	\$1.000 (por paciente)	48 pacientes	\$48.000

8.2 Cronograma

[illegible]

Con respecto a la intensidad del dolor en el momento del ingreso del paciente al servicio, se observó que todos los pacientes con diagnósticos oncológicos hospitalizados en el 2019 en el Hospital Universitario Mayor de Méderi presentaban dolor moderado o severo según la escala visual análoga (EVA) previo a recibir la dosis de morfina, encontrando que casi dos tercios de la población presentó dolor severo (Tabla3).

Con respecto a la intensidad del dolor de los pacientes posterior a la dosis de morfina, se evidenció:

Tabla 3. Intensidad del dolor de la población oncológica usuaria de morfina en el Hospital Universitario Mayor - Méderi en el año 2019.

Medición de Intensidad del Dolor				
	EVA Pre		EVA Pos	
	n	%	n	%
0	0	0,0	2	0,5
1	0	0,0	10	2,6
2	0	0,0	130	33,7
3	0	0,0	87	22,5
4	0	0,0	48	12,4
5	4	1,0	41	10,6
6	17	4,4	40	10,4
7	127	32,9	19	4,9
8	170	44,0	6	1,6
9	50	13,0	1	0,3
10	18	4,7	0	0,0

Comparación de modulación del dolor oncológico de acuerdo con la vía de administración y otras características de los pacientes.

La comparación de la modulación del dolor según el sexo de los pacientes mostro que en la mayoría de la población de ambos sexos hubo disminución de la intensidad del dolor posterior a dosis única de morfina y no se observó diferencia entre hombres y mujeres en cuanto a la respuesta analgésica al uso de morfina (Tabla 4). Para la modulación del dolor según el estrato socioeconómico la mayoría de los pacientes de los estratos 1, 2, 3 y 4 tuvieron modulación del dolor posterior al uso de morfina, sin encontrar diferencias entre los estratos. (Tabla5).

La comparación de la modulación del dolor según el uso de medicamentos analgésicos coadyuvantes mostró diferencias dado que, los pacientes que recibieron analgésicos coadyuvantes tuvieron mejor modulación del dolor respecto a los pacientes que no los recibieron; además, la quinta parte del total de los pacientes no recibieron analgésicos coadyuvantes; como hallazgo de los pacientes que recibieron analgésicos coadyuvantes se evidenció que aproximadamente un tercio de los pacientes pasó de tener dolor severo a dolor leve, otro tercio de dolor severo a dolor moderado y un tercio del total de los pacientes que tenían dolor moderado pasaron a tener dolor leve posterior al uso de morfina (Tabla 6). La modulación del dolor en función del uso previo de opioides no mostró diferencias entre los grupos de paciente (Tabla 7).

Tabla 4. Comparación de la modulación del dolor según características sociodemográficas y analgésicos en pacientes oncológicos usuarios de morfina en Hospital Universitario Mayor - Méderi en el 2019.

Variable	Categorías	Cambio en la modulación del dolor							
		Sin cambio		De severo a leve		De moderado a leve		De severo a moderado	
sexo	Hombres	12	33,30%	50	45,50%	55	46,20%	46	38,00%
	Mujeres	24	66,70%	60	54,50%	64	53,80%	75	62,00%
Nivel socioeconómico	1	20	55,60%	31	28,20%	42	35,30%	71	58,70%
	2	14	38,90%	48	43,60%	64	53,80%	43	35,50%
	3	2	5,60%	26	23,60%	13	10,90%	6	5,00%
	4	0	0,00%	5	4,50%	0	0,00%	1	0,80%
Analgésicos coadyuvantes	Si usaron	15	41,70%	95	87,20%	97	81,50%	84	69,40%
	No usaron	21	58,30%	14	12,80%	22	18,50%	37	30,60%
Uso previo de opioides	Si	19	52,80%	71	65,10%	65	54,60%	79	65,30%
	No	17	47,20%	38	34,90%	54	45,40%	42	34,70%

Modulación del dolor en pacientes con dolor oncológico respecto al uso de morfina de acuerdo con la vía de administración

Con respecto a la comparación de la modulación del dolor según si la vía de administración es vía intravenosa o vía oral, se encontró una diferencia con mejor modulación del dolor en los pacientes que recibieron morfina intravenosa con respecto a los que recibieron morfina por vía oral. De los pacientes que no lograron una adecuada modulación del dolor, alrededor

del 16% de los pacientes recibieron morfina por vía oral en comparación con cerca de 7% que recibieron morfina por vía intravenosa (Tabla 8).

Tabla 5. Comparación de la modulación del dolor con respecto al uso de medicamentos analgésicos coadyuvantes en pacientes oncológicos usuarios de morfina en el Hospital Universitario Mayor - Méderi en el 2019.

Cambio en la modulación del dolor	Vía de administración			
	IV		ORAL	
Sin cambio	21	58,30%	15	41,70%
De severo a leve	92	83,60%	18	16,40%
De moderado a leve	73	61,30%	46	38,70%
De severo a moderado	107	88,40%	14	11,60%

10. Discusión

Este fue un estudio observacional retrospectivo, que incluyó 386 pacientes colombianos con diagnóstico de cáncer, que intentó mejorar el conocimiento de algunos factores que pudieran estar relacionados con la modulación del dolor con morfina en este grupo de pacientes.

En el presente estudio se encontró de acuerdo con las características sociodemográficas, que alrededor del 80% de pacientes oncológicos que recibieron morfina en el 2019 en el Hospital Universitario Mayor de Méderi pertenecen a los estratos 1 y 2, lo cual está en concordancia con la literatura (2) en cuanto a que el bajo nivel socioeconómico está relacionado con mayor incidencia de enfermedad oncológica en estadios avanzados y con ello una mayor carga sintomática, entre estos el dolor como uno de los principales síntomas (2). Según la comparación realizada de la modulación del dolor, de acuerdo con el sexo de los pacientes, no hubo diferencias, esto en contraste con el estudio publicado por la revista Colombiana de Anestesiología sobre diferencias de sexo en dolor que reveló una mayor prevalencia femenina de varias enfermedades dolorosas además de niveles más severos de dolor (20).

En el presente estudio, se encontró que en todos los pacientes con diagnósticos oncológicos hospitalizados en el 2019 en el Hospital Universitario Mayor de Méderi la intensidad del dolor previo a recibir dosis de morfina intrahospitalaria fue de intensidad moderada o severa según la escala visual análoga (EVA). De estos, casi dos tercios presentó dolor severo, además, se evidenció una respuesta favorable en la modulación del dolor posterior a la primera dosis de morfina, en donde aproximadamente la mitad de los pacientes pasó a tener

dolor leve y un tercio de los pacientes a tener dolor moderado. Lo encontrado en el presente estudio concuerda con lo reportado en las guías de práctica clínica del 2019 de *The National Comprehensive Cancer Network* (19), donde se referencia el dolor de intensidad severa y moderada como síntoma predominante en la población oncológica; además se hace hincapié en la importancia de acceder de manera oportuna al uso de opioides para mejorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades oncológicas.

El presente estudio no encontró diferencias en la modulación del dolor en función de si los pacientes recibían tratamiento previo con opioides, esto en contraste en lo descrito en las guías *CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States* (21) en las cuales se describen fenómenos de tolerancia que hace que se requieran de manera progresiva dosis más altas de opioide para lograr el efecto analgésico deseado. Lo anterior, podría entenderse debido a que las dosis previas con las que venían siendo manejados los pacientes no están claramente descritas en las historias clínicas lo cual podría haber introducido un sesgo en la evaluación de esta variable. Así mismo es posible especular con el uso previo de dosis analgésicas subóptimas e intervalos de dosis excesivamente amplios, lo cual podría explicar la respuesta analgésica adecuada frente al uso de esquemas posológicos óptimos de morfina.

También se encontró una diferencia al comparar la modulación del dolor según si la vía de administración era vía intravenosa u oral, encontrando mejor modulación del dolor en los pacientes que recibieron morfina intravenosa con respecto a los que recibieron morfina por vía oral, en contraste con lo señalado en estudios como el realizado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (22) y las guías *CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States* (21) en los cuales se describe que el efecto analgésico es similar indistintamente de la vía de administración, esto con una adecuada práctica de equianalgesia que es el ajuste de la dosis de morfina por vía oral para obtener un efecto terapéutico equivalente al que se logra por vía intravenosa. Esta diferencia con lo reportado en la literatura podría explicarse por las limitaciones inherentes a la información consignada en las historias clínicas con respecto a prácticas adecuadas de equianalgesia, administración adecuada del medicamento, interacciones medicamentosas, factores farmacológicos como labiodisponibilidad de las vías de administración usadas y la bioequivalencia de las

preparaciones genéricas con los productos de referencia. La evaluación rigurosa de estos y otros factores podrían incrementar la validez de este resultado, que de alguna forma difiere de la evidencia clínica recientemente publicada a este respecto.

Fuera de las limitaciones señaladas es importante mencionar que la presente investigación no representa poblaciones diferentes a la incluida en el estudio, por lo que no debe ser utilizada con el fin de modificar la conducta clínica más aún cuando corresponde a un estudio observacional con bajo nivel de evidencia. A pesar de realizar la exploración de algunos factores asociados tampoco es posible inferir una relación causal, por lo que es necesario realizar estudios adicionales prospectivos con enfoque analítico, a fin de confirmar o descartar los resultados encontrados por los investigadores.

11. Conclusiones

La mayor proporción de pacientes con dolor oncológico mayores de 18 años con estadios de cáncer de 0 a IV en el Hospital Universitario Mayor de Méderi en el 2019 pertenecían a estratos socioeconómicos 1 y 2, y eran mujeres.

Todos los pacientes con diagnósticos oncológicos hospitalizados en el 2019 en el Hospital Universitario Mayor de Méderi presentaban dolor moderado o severo según la escala visual análoga (EVA) previo a recibir la dosis de morfina. Adicionalmente, la mayoría recibió medicamentos coadyuvantes para el dolor, además de la morfina.

La intensidad del dolor en los pacientes evaluados disminuyó posterior a la dosis de morfina, pero un porcentaje muy pequeño (2%) de estos pacientes no lograron modular o disminuir la intensidad del dolor a pesar del uso de este analgésico. No se encontró una diferencia en cuanto a la modulación del dolor con morfina entre hombres y mujeres, ni entre los diferentes estratos socioeconómicos, ni tampoco con el antecedente de haber recibido opioides previamente.

Los pacientes del estudio que recibieron analgésicos coadyuvantes asociados a la morfina tuvieron mejor modulación del dolor con respecto a los pacientes que no los recibieron. Una mayor proporción de pacientes presentó mejor modulación del dolor al usar morfina por vía intravenosa, con respecto a los que recibieron el medicamento por vía oral.

12. Bibliografía.

1. *Ministerio de Salud y Protección Social; Instituto Nacional de Cancerología E. Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia 2012-2021. Ministerio de la Protección Social. 2012. 1–118 p.*
2. *DANE. Estimación y proyección de población nacional, departamental y municipal total por área 1985-2020.*
3. *congreso de colombia. Ley 1733 de 2014. Vol. 2014. 2014.*
4. *Tracy LM. Psychosocial factors and their influence on the experience of pain. PainReports. 2017;*
5. *Valcárcel AC, García MM, Cortés CC. Versión española del Edmonton SymptomAssessmentSystem (ESAS): Un instrumento de referencia para la valoración sintomática del paciente con cáncer avanzado. Med Paliativa. 2013;20(4):143–9.*
6. *Aloisi AM, Butkevich I, Pieretti S. Gender differences in pain since birth. In: Neonatal Pain: Suffering, Pain, and Risk of Brain Damage in the Fetus and Newborn: Second Edition. 2017.*
7. *S.N. Archivo Histórico. Boletín la EscMed. 2007;vol 17(4):48–54.*
8. *Abella P, Gomez P, Ochoa Amaya G, Segura Durán JE, Hernández Arévalo A, Ortiz Corredor F, et al. Manual de Rutas Clínicas de Dolor.pdf. 2015. p. 249.*
9. *Moreno C, Prada DM. Fisiopatología del dolor clínico. AsocColomb Neurol. 2004;(2):9–21.*
10. *Trimestral V. Historiofarmacoetimología de la morfina. VOL15 N 3VOL16 N°1 SEPTIEMBRE 2017 MARZO 2018 RevTrimest. 2018;15:53.*
11. *Tema DDEL. Receptores Y Opioides Endogenos Y Exógenos. AsocUruguay para el Estud del Dolor. 1967;*
12. *Chabner., Bruce,MD Björn C. Knollmann, MD P. Las bases farmacologicas de la terapéutica, Farmacologia Goodman &Gilman. 2066 p.*

13. Endocrinología AR-RC de, & D, 2017 undefined. Historia de los receptores. *RevistaendocrinoOrg*. 2017;47–50.
14. Glare P, Walsh T. *Clinical Pharmacokinetics of Morphine. : Therapeutic Drug Monitoring. J Pain Palliat Care Pharmacother* Vol 16(4) 200. 2002;16(4):5–18.
15. Alwin C. Powers & David D' Alessio. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic*. In: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 2011. p. 1237–75.
16. Asociacion Medica Mundial. *Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. Fortaleza: 64.a Asamblea General de la AMM. Asoc Medica Mund. 2013;
17. Ministerio de Salud. *Resolución 8430 de 1993. Minist Salud y Protección Soc* República Colomb. 1993;
18. Treillet, E. and Laurent, S., 2018. *Practical management of opioid rotation and equianalgesia. Journal of Pain Research*,
19. Swarm R, Paice J. *Adult Cancer pain, Version3.2019, NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw*. 2019.
20. Gutierrez W, Gutierrez S. *Diferencias de sexo en el dolor. Una aproximación a la clínica. Revista Colombiana de anestesiología*. 2012
- 21, Dowell, D., Haegerich, T. and Chou, R., 2016. *CDC Guideline for Prescribing Opioids for . Chronic Pain--United States, 2016. JAMA*,
- 22, Dalal, Shalini, and Eduardo Bruera. *"Pain Management for Patients With Advanced Cancer in the Opioid Epidemic Era."* *American Society of Clinical Oncology .Educational Book*, no. 39, 2019, pp. 24–35., doi:10.1200/edbk_100020.