



FQF
Facultad de
Química y Farmacia

**Departamento de
Farmacia**

TRABAJO DE DIPLOMA

Título: Caracterización del tratamiento del dolor oncológico con morfina en el Hospital Oncológico Provincial "Marie Curie" de Camagüey.

Autor: Norisleidys Olivera Hernández

Tutores: Msc. Maidelín Fuentes Valdés.

Msc. Mirta Julia Morales Díaz.

UCLV
Universidad Central
"Marta Abreu" de Las Villas



FQF
Facultad de
Química y Farmacia

Department of Pharmacy

Title: Characterization of the treatment of cancer pain with morphine at the "Marie Curie" Provincial Oncological Hospital in Camagüey.

Author: Norisleidys Olivera Hernández

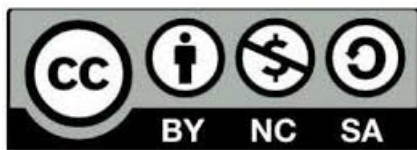
Tutors: Msc. Maidelín Fuentes Valdés.

Msc. Mirta Julia Morales Díaz.

Este documento es Propiedad Patrimonial de la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, y se encuentra depositado en los fondos de la Biblioteca Universitaria “Chiqui Gómez Lubian” subordinada a la Dirección de Información Científico Técnica de la mencionada casa de altos estudios.

Se autoriza su utilización bajo la licencia siguiente:

Atribución- No Comercial- Compartir Igual

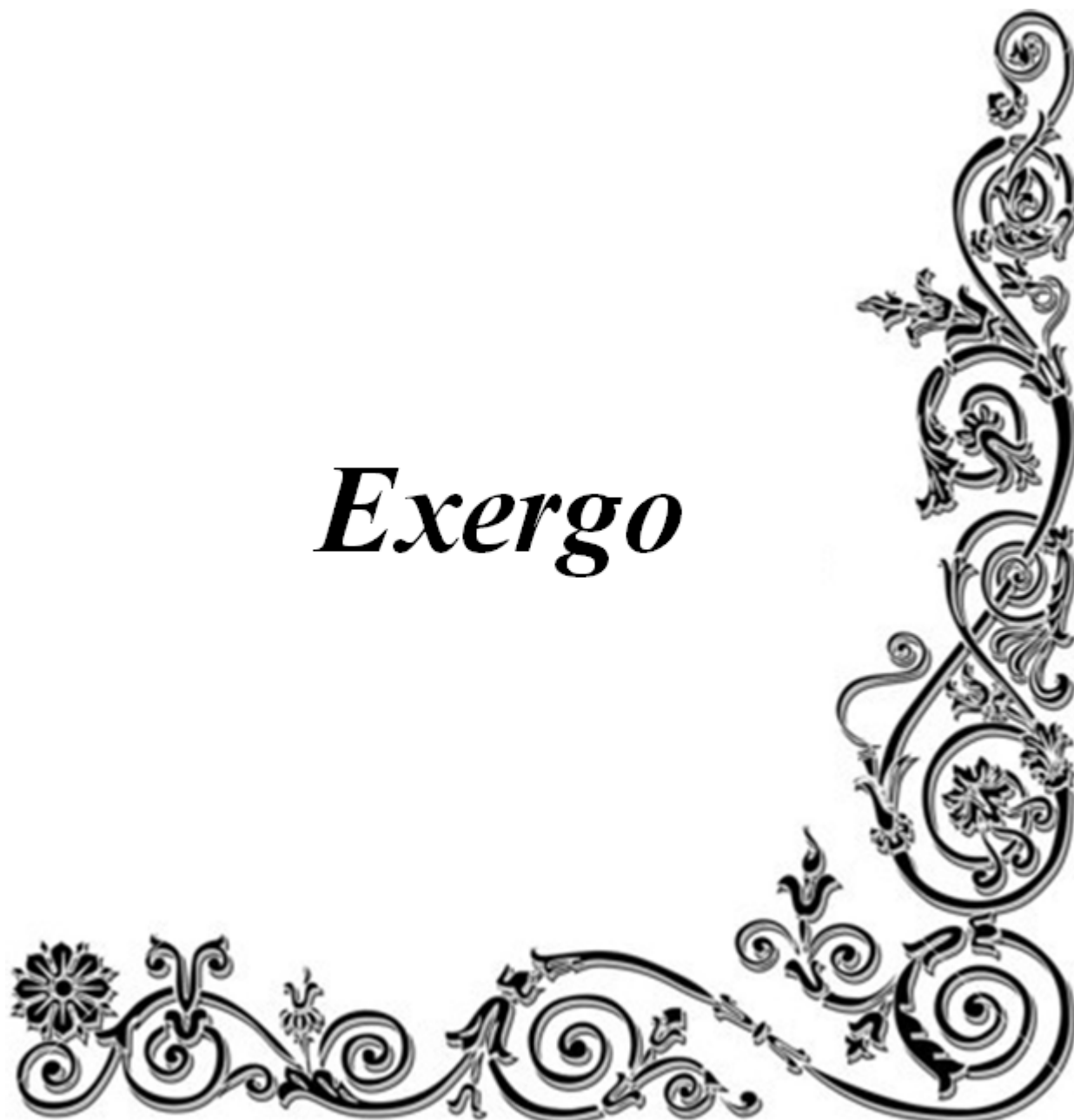


Para cualquier información contacte con:

Dirección de Información Científico Técnica. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Carretera a Camajuaní. Km 5½. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. CP. 54 830

Teléfonos.: +53 01 42281503-1419

Exergo



“ Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto, y pensar lo que nadie más ha pensado”.

Albert Szent-Györgyi.

Dedicatoria



A mis padres, por haber sido y ser siempre mi apoyo.

A mi hermano, por su cariño y a quien espero enorgullecer.

A mis padrinos, por apoyarme en mis sueños a pesar de la
distancia.

A mis abuelos, por sus sabios consejos.

A mi novio, por no apartarse ni un momento de mi lado y no
permitir que me rindiese.

Agradecimientos



“ La gratitud es cuando el recuerdo se guarda en el corazón y no en la mente. ”

Louise Hay.

A mis tutoras **Maidelín Fuentes** y **Mirta Morales**, por aceptar dirigir esta Tesis, por su esfuerzo, dedicación y motivación desde el inicio de la investigación hasta el punto final.

A mis padres **Noemí** y **Luis** y mi hermano **Manuel**, porque ellos han sido el motor impulsor de todos mis logros, por su apoyo y amor incondicional.

A mis abuelos **Encarnita, Elva, Jorge, Maida** y **Kiki**, por su ternura y su tiempo.

A mis padrinos **Bárbara** y **Jogi**, por su gran afecto, por ser mi ejemplo y acompañarme en todo momento a pesar de la distancia que nos separa.

A mi suegra **Nivita**, porque su sabiduría ha sido una inspiración, por todo el cariño brindado y su increíble forma de apoyarme en cada decisión y momento.

A mi novio **Oswaldo**, por su amor, comprensión y ser mi mejor amigo, por ayudarme en los peores momentos y ofrecerme su hombro para llorar cuando no podía más, por no permitir que me rindiese y formar parte de este éxito.

A todos los buenos amigos que he hecho en estos cinco años: **Leidy, Daly, Eli, Yani, Mary, Dany, Rosangela, Rosy, Meily, Yai, Niuber** y **Alfred**, quienes han estado conmigo en esta travesía y ser una gran familia. En especial a **Susi** y **Ale**, mil gracias por su amabilidad y generosidad, por siempre estar a mi lado en las buenas y en las malas, en especial cuando pensé que no podía seguir adelante y me dieron la fuerza para seguir, gracias por su amistad incondicional.

Para mí lo más importante de todo es terminar mi vida de estudiante sabiendo que puedo contar con personas tan maravillosas, que pese a las circunstancias y la distancia seguiremos queriéndonos como una gran familia. Gracias a todos por cuidarme, quererme y formar parte de este éxito y de mi vida.

Sinceramente, ¡MUCHAS GRACIAS!!!

Resumen



Resumen

Se desarrolló un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en el Hospital Provincial Oncológico “Marie Curie” de la provincia Camagüey en el período comprendido entre el 1 de noviembre de 2020 y el 31 de octubre de 2021, con el objetivo de caracterizar el consumo de morfina mediante la evaluación de su prescripción a pacientes con dolor por cáncer y el cálculo de la Dosis Diaria Definida DDD/100camas/día. La muestra de estudio quedó conformada por 21 pacientes (14 mujeres y 7 hombres) con una edad promedio de $55,6 \pm 9,9$ años, identificándose la Hipertensión Arterial (HTA) como el antecedente patológico personal de mayor incidencia y las localizaciones anatómicas de la lesión más frecuentes fueron mama y cérvico-uterino. Doce pacientes presentaron estilos de vida que incluyeron hábitos tóxicos (tabaquismo y alcoholismo). La evaluación del dolor empleando la escala visual analógica (EVA) se describió en el 43 % de los casos. La prescripción de morfina se evaluó como parcialmente adecuada detectándose dificultades referentes a la indicación y combinaciones medicamentosas. Se identificaron 20 Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM) por inseguridad no cuantitativa, presentes en casi todos los sujetos de estudio, destacándose la constipación como la de mayor frecuencia. El valor obtenido para la DDD/100camas/día para la morfina de 10 y 20 mg fue de 0,05 y 0,03 respectivamente, reflejando el bajo consumo del fármaco y un inadecuado manejo del dolor oncológico.

Abstract



Abstract

A descriptive, retrospective and cross-sectional study was developed at the “Marie Curie” Provincial Oncological Hospital of the Camagüey province in the period between November 1, 2020 and October 31, 2021, with the aim of characterizing the consumption of morphine by evaluating its prescription to patients with cancer pain and calculating the DDD/100beds/day. The study sample consisted of 21 patients (14 women and 7 men) with an average age of 55.6 ± 9.9 years, identifying the arterial hypertension as the personal pathological antecedent with the highest incidence and the most frequent anatomical locations of the lesion they were breast and uterine cervix. Twelve patients present lifestyles that include toxic habits (smoking and alcoholism). Pain assessment using the visual analog scale (VAS) was described in 43 % of the cases. The prescription of morphine was evaluated as partially adequate, detecting difficulties regarding the indication and drug combinations. 20 NRMs were identified due to non-quantitative insecurity, present in almost all study subjects, highlighting constipation as the most frequent. The value obtained for the defined daily dose (DDD) DDD/100 beds/day for morphine of 10 and 20 mg was 0.05 and 0.03 respectively, reflecting the low consumption of the drug and inadequate management of cancer pain.

Índice



Índice

Introducción	1
1. Marco teórico.....	4
1.1. Definición de dolor	4
1.2. Clasificación del dolor	4
1.3. Causas del dolor oncológico y prevalencia.....	6
1.4. Valoración del dolor oncológico.....	6
1.5. Tratamiento del dolor oncológico.....	8
1.5.1. Tratamiento no farmacológico.....	8
1.5.2. Tratamiento farmacológico. Escalera y ascensor analgésico	9
1.5.2.1. Analgésicos no opioides	11
1.5.2.2. Fármacos adyuvantes.....	12
1.5.2.3. Analgésicos opioides.....	13
1.5.2.3.1. Morfina	13
1.6. Efectos adversos relacionados con la administración de opioides. Prevención y tratamiento.....	14
1.7. Contraindicaciones de medicamentos opioides	16
1.8. Abuso y desviación de opioides.....	16
1.9. Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM).....	17
2. MATERIALES Y MÉTODOS	21
2.1. Diseño general.....	21
2.1.1. Tipo de estudio	21
2.1.2. Universo y muestra.....	21
2.1.3. Criterios de inclusión y exclusión	21
2.2. Caracterización de la muestra de estudio.....	21
2.3. Evaluación de la prescripción de morfina en ámpulas	23

2.4.	Identificación de los principales Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM) manifestados en los pacientes de estudio.....	25
2.5.	Determinación del consumo de opioides según la dosis diaria definida...	25
2.6.	Procedimiento de recopilación de datos.....	26
2.7.	Procesamiento estadístico	26
2.8.	Consideraciones éticas	26
3.	Resultados y Discusión.....	27
3.1.	Diseño general.....	27
3.2.	Caracterización de la muestra de estudio.....	27
3.3.	Evaluación de la prescripción de morfina teniendo en cuenta indicación, esquema terapéutico y combinaciones medicamentosas.....	35
3.4.	Principales Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM) manifestados en los pacientes de estudio.....	39
3.5.	Determinación del consumo de morfina teniendo en cuenta la dosis diaria definida (DDD)	42
	Conclusiones	44
	Recomendaciones	45
	Bibliografía.....	46
	Anexos.....	51

Introducción



Introducción

La evolución de la vida humana ha estado acompañada de padecimientos disímiles que afectan a todo el planeta, y su desarrollo hasta nuestros días muestra huellas inequívocas de estos. Sin dudas, desde tiempos inmemoriales el cáncer ha constituido una gran preocupación para todos los seres humanos y una gran ocupación para las ciencias. Es actualmente uno de los principales problemas de salud a nivel mundial y considerado en los momentos actuales la “epidemia silenciosa del siglo XXI” (1-3).

Se denomina cáncer a un grupo de enfermedades caracterizadas por un crecimiento descontrolado y propagación de células anormales, que de no controlarse puede causar la muerte. Esta enfermedad puede ser provocada por factores internos como mutaciones genéticas heredadas, hormonas y afecciones inmunitarias y por factores externos como el tabaco, organismos infecciosos y una alimentación no saludable (4).

En Cuba, aún con los logros que exhibe la salud pública, el cáncer continúa ocupando la segunda causa de muerte para todos los grupos de edades de forma ininterrumpida desde el año 1958 y la primera entre 15 y 64 años (1), constituyendo un desafío para las ciencias biológicas debido a la complejidad de sus mecanismos patogénicos, biomoleculares y la variedad de formas y tipos que pueden originarse en los seres vivos (5). Es una patología que se encuentra muy ligada al dolor, siendo este un síntoma de alta prevalencia en los pacientes oncológicos (3, 6).

El dolor, definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial (7), es uno de los síntomas que afectan de forma negativa la salud física y psicológica de los pacientes con diagnóstico de cáncer cuando no es controlado. Se calcula que el dolor es el síntoma principal en el 40 % de los pacientes oncológicos en tratamiento. El dolor persistente deteriora progresivamente los estados físico y psicológico del paciente. Los pacientes cancerosos con dolor se deprimen, se hacen ansiosos y cada vez más emotivos. Si se logra un alivio efectivo, todas estas alteraciones psicológicas revierten casi totalmente (8).

Por ende, su alivio y los cuidados paliativos son prioritarios en el programa mundial del cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS), insistiendo en que los sistemas sanitarios pongan en marcha programas de vigilancia del control del dolor. Para lograrlos, es preciso valorar las causas, localización, intensidad y duración del dolor antes y durante el tratamiento (6) (2, 9, 10).

La OMS considera que el consumo de analgésicos opioides en un país es un indicador adecuado de la forma en que se trata el dolor. En la actualidad, los derivados del opio y las sustancias análogas (opioides) son los fármacos de elección para el tratamiento del dolor oncológico de moderado a severo, donde se destaca la morfina como un medicamento esencial. Generalmente, el consumo de estos fármacos se determina mediante la dosis diaria definida (DDD). La bibliografía actual muestra la disparidad existente en consumo de opioides a nivel mundial, determinado por el diferente desarrollo sanitario (11).

El Hospital Oncológico Provincial de Camagüey "Marie Curie" brinda un servicio a nivel regional dedicado a mejorar el estado general de pacientes con cáncer, haciendo especial énfasis en el alivio del dolor. Para ello dispone de un extenso grupo de analgésicos, opioides débiles y de acción central incluidos en su Cuadro Básico de Medicamentos. Aunque se han publicado a nivel nacional e internacional algunas experiencias sobre la atención a los pacientes en los cuidados paliativos, estas son insuficientes, por lo que es necesario tener mayor información del abordaje farmacológico del dolor en los mismos. Teniendo en cuenta estos elementos el **Problema científico** a resolver en esta investigación es el siguiente:

En el Hospital Oncológico Provincial de Camagüey "Marie Curie", no existen estudios relacionados con la utilización de morfina para el manejo del dolor por cáncer. Los datos acerca de la prescripción y el consumo de este fármaco son necesarios para identificar los patrones de uso y hacer el seguimiento del mismo en el tiempo.

Para dar solución a esta problemática partimos de la **Hipótesis**:

Si se realiza un estudio en cuanto a la prescripción y el consumo de morfina para el tratamiento del dolor por cáncer en el Hospital Oncológico Provincial "Marie Curie" de Camagüey, entonces se dispondrá de datos actualizados sobre el tema en la Atención Secundaria de Salud y se podrá proponer medidas para su adecuación.

Para comprobar dicha hipótesis se plantea el siguiente **objetivo general**:

Caracterizar el consumo de morfina evaluando su prescripción en pacientes con dolor por cáncer internados en el Hospital Oncológico Provincial de Camagüey "Marie Curie".

A partir de este objetivo general se proponen los siguientes **objetivos específicos**:

1. Caracterizar la muestra de pacientes que recibieron tratamiento con morfina teniendo en cuenta el sexo, edad, raza, hábitos tóxicos, antecedentes patológicos, localización anatómica de la lesión y evaluación de la intensidad del dolor.

2. Evaluar la prescripción de morfina según indicación, esquema terapéutico y combinaciones medicamentosas descritas.
3. Identificar los principales Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM) manifestados en los pacientes bajo tratamiento con morfina.
4. Determinar el consumo de morfina teniendo en cuenta la dosis diaria definida (DDD).

***Marco
Teórico***



1. Marco teórico

1.1. Definición de dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) define el dolor como “una sensación o experiencia desagradable, sensorial y emocional que se asocia a una lesión tisular verdadera o potencial” (12). Esta definición es la más ampliamente aceptada, pero contempla solo los aspectos sintomatológicos. Algunos autores conceptualizan a este estado como una experiencia sensorial y emocional asociada o no a la lesión tisular, manifestando el carácter subjetivo a la experiencia de la persona, la complejidad sensorial y emocional.

El alivio del dolor es un imperativo ético-asistencial, y se ha establecido como un objetivo prioritario de la medicina del siglo XXI. La Declaración de Montreal de la IASP en 2010 ratificó, formalmente, la inclusión del acceso al tratamiento analgésico como un derecho humano fundamental (3, 6).

1.2. Clasificación del dolor

Es habitual utilizar diferentes clasificaciones de dolor teniendo en cuenta su duración, patogenia, localización, curso, intensidad y farmacología, por su gran valor clínico.

Según su duración

- Agudo: Se encuentra limitado en el tiempo, con un escaso componente psicológico. Algunos ejemplos lo constituyen la perforación de víscera hueca, el dolor neuropático y el dolor músculo esquelético en relación a fracturas patológicas (13).
- Crónico: Ilimitado en su duración y acompañado del componente psicológico. Es el dolor típico del paciente con cáncer (14).

Según su patogenia

- Nocioceptivo: Se produce por estimulación de nociceptores cutáneos y de tejidos profundos como el hueso. Es el tipo de dolor más frecuente, constante y bien localizado. Se divide en somático y visceral (6).
- Neuropático: Está producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia. Algunos ejemplos lo constituyen la plexopatía braquial o lumbo-sacra post-irradiación, la neuropatía periférica post-quimioterapia y/o post-radioterapia y la compresión medular.

- Psicógeno: Interviene el ambiente psicosocial que rodea al individuo. Es típica la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos con escasa eficacia (13).

Según localización

- Somático: Se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, músculo esquelético, vasos, etc.). Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos. El más frecuente es el dolor óseo producido por metástasis óseas. El tratamiento debe incluir un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).
- Visceral: Se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Este dolor se localiza mal, es continuo y profundo. Asimismo, puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó. Frecuentemente, se acompaña de síntomas neurovegetativos. Son ejemplos los dolores de tipo cólico, metástasis hepáticas y cáncer pancreático. Responde bien al tratamiento con opioides.

Según el curso

- Continuo: Persistente a lo largo del día y que no desaparece.
- Irruptivo: Exacerbación transitoria del dolor en pacientes bien controlados con dolor de fondo estable. El dolor incidental es un subtipo del dolor irruptivo, inducido por el movimiento o alguna acción voluntaria del paciente.

Según intensidad

- Leve: Puede realizar actividades habituales.
- Moderado: Interfiere con las actividades habituales. Precisa tratamiento con opioides menores.
- Severo: Interfiere con el descanso. Precisa opioides mayores (13).

Según farmacología

- Responde bien a los opiáceos: dolores viscerales y somáticos.
- Parcialmente sensible a los opiáceos: dolor óseo (además son útiles los AINE) y el dolor por compresión de nervios periféricos (es conveniente asociar un esteroide).
- Escasamente sensible a opiáceos: dolor por espasmo de la musculatura estriada y el dolor por infiltración-destrucción de nervios periféricos (responde a antidepresivos o anticonvulsivos) (7).

1.3. Causas del dolor oncológico y prevalencia

El dolor es un síntoma muy frecuente en el paciente oncológico, apareciendo hasta en el 90 % de los mismos. Dentro de las principales causas del dolor oncológico, se incluyen:

- La invasión tumoral (70 %) a estructuras adyacentes (estructuras óseas, de elementos vasculares o nerviosos).
- Obstrucción intestinal o la infiltración de vísceras huecas.
- Procedimientos diagnósticos y terapéuticos (20 %) (intervenciones quirúrgicas y los efectos secundarios propios de la quimioterapia o de la radioterapia).
- Síndromes inducidos por la neoplasia (<10 %), como son los síndromes paraneoplásicos.
- Otras causas extraoncológicas (artrosis, osteoporosis, cardiopatía isquémica, infarto agudo de miocardio) (3, 15).

La presencia del dolor en el cáncer se incrementa con la progresión de la enfermedad. Al momento del diagnóstico un 20-50 % de los pacientes puede presentar dolor, en el caso de tumores sólidos la frecuencia llega hasta el 70 % (cáncer uterino, sarcomas), y en leucemias y linfomas hasta un 50 %. En los estadios avanzados la prevalencia oscila entre 80-90 %, notificándose hasta en un 75 % de los pacientes la presencia de dolor al momento de la admisión hospitalaria y entre el 70-80 %, presenta dolor en las últimas cuatro semanas previas al fallecimiento (6).

1.4. Valoración del dolor oncológico

La evaluación integral del dolor es un tema fundamental en la planificación de la terapéutica analgésica para asegurar un manejo adecuado. Se debe realizar desde el momento del diagnóstico, con seguimiento a intervalos regulares y cuando se inicie un nuevo tratamiento (6). En general, la evaluación del dolor requiere que los instrumentos utilizados impliquen el mínimo esfuerzo para el paciente y que este pueda comprenderlos bien, que tengan un amplio rango de puntuaciones y sensibilidad para el efecto analgésico, y demuestren fiabilidad y validez (16).

La intensidad del dolor debe ser cuantificada por el paciente usando una escala numérica de 0 a 10, o una escala pictórica. La escala de expresión facial (Figura 1.1) puede ser útil en pacientes que presenten dificultades con otras escalas, como niños o adultos mayores y pacientes con trastornos del lenguaje; a veces, muestra utilidad en pacientes con enfermedad mental. Cuando el déficit cognitivo es severo, la observación de signos de

dolor (expresión facial, movimientos corporales, verbalización o vocalización, cambios en la interacción personal o cambios en la rutina) es una estrategia para identificar la presencia de este síntoma, así como el interrogatorio a familiares o cuidadores del paciente. La valoración se realizará en el tiempo, antes y durante el tratamiento (12).

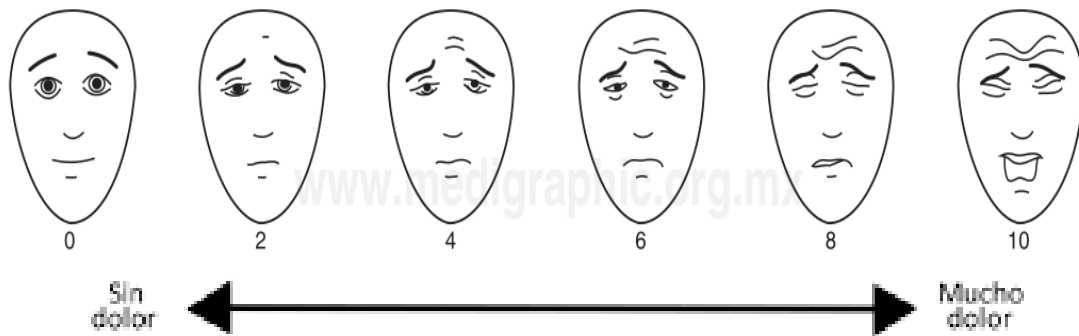


Figura 1.1. Escala de dolor con caras.

Existen diferentes formas de medir la intensidad del dolor. Una de las más comunes es la escala visual analógica (EVA), que puede aplicarse a todo tipo de pacientes. Consiste en la valoración de la intensidad del dolor mediante una regla marcada con puntuaciones del 0 al 10 dada por el mismo paciente (Figura 1.2). A aquellos que no entiendan la escala, se les puede ayudar con descriptores (dolor leve: EVA 1-3, dolor moderado: EVA 4-6, dolor severo: EVA 7-10), e incluso, en pacientes pediátricos, se puede acompañar la regla con ilustraciones de expresiones faciales o colores, con los que puedan identificar las diferentes intensidades (17).

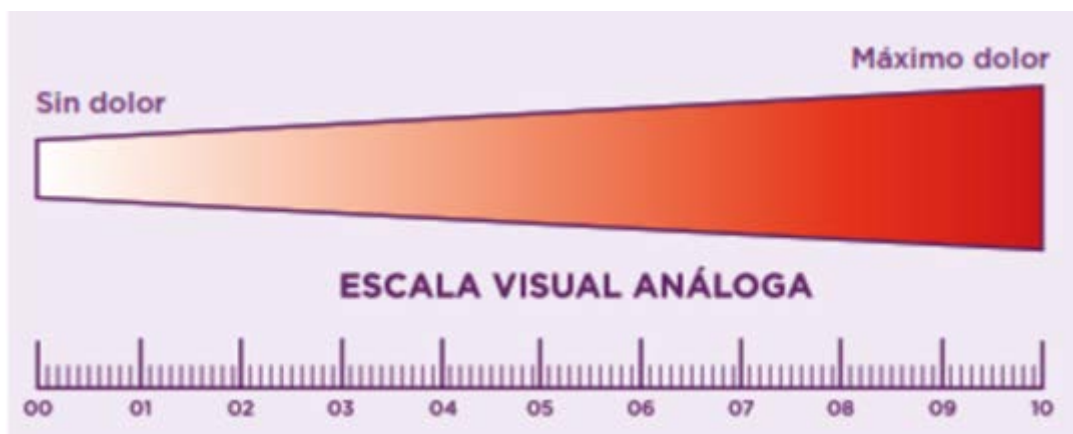


Figura 1.2. Escala visual analógica (EVA).

Para valorar la intensidad del dolor debe establecerse una comunicación con el paciente, para que cuente su experiencia con palabras propias. Para establecer el tratamiento

farmacológico se indagará acerca de la existencia de alguna alergia medicamentosa, dato importante para evitar errores graves en la administración de los fármacos (6).

1.5. Tratamiento del dolor oncológico

Para el tratamiento adecuado del dolor en pacientes oncológicos se debe, en primer lugar, explicar al paciente sobre las causas del mismo. Luego, hay que realizar una correcta evaluación clínica y una exploración física completa y pruebas complementarias necesarias para establecer el tratamiento farmacológico y no farmacológico, que puedan aportar resultados de utilidad clínica para ofrecer una adecuada analgesia (18).

El dolor no tratado es un determinante clave del deterioro de la calidad de vida del paciente, ya que disminuye la actividad del enfermo. Por ende, las metas en su manejo involucran lograr su disminución en un 30 al 50 % del inicial, así como la prevención y el tratamiento de los efectos adversos para maximizar la funcionalidad y mejorar la calidad de vida del paciente. Para lograr la evaluación de modo continuo de los pacientes con dolor es necesario reconocer este síntoma no solo afecta aspectos físicos, sino también psicológicos y sociales. Constituye un problema que involucra a muchos protagonistas: el paciente y su familia, médicos y enfermeros, ya que en alguna medida todos lo sufren si no es tratado correctamente (19).

1.5.1. Tratamiento no farmacológico

Asumiendo que el dolor afecta las dimensiones física, psicosocial y espiritual, el tratamiento del dolor oncológico requiere la integración de terapias dirigidas a estos aspectos, incluyendo la terapia cognitivo-comportamental. Las medidas físicas incluyen masaje, aromaterapia, uso de calor o frío, acupuntura, musicoterapia y acupresión (12). En el cuidado del paciente con cáncer, se deben tener en cuenta sus necesidades espirituales, por lo que dicha atención espiritual debe incluirse como un componente del manejo integral del dolor (20).

Otros tratamientos no farmacológicos utilizados para intervenir el dolor por cáncer incluyen:

- Radioterapia: Es muy efectiva para el alivio del dolor óseo metastásico, disminuyendo el tamaño del tumor por destrucción o inhibición del crecimiento. También, para reducir el dolor en tumores malignos avanzados como el dolor torácico asociado a cáncer de pulmón, cáncer localmente avanzado por tumores de cabeza y cuello, y el dolor abdominal

asociado a patologías malignas de órganos ginecológicos, gastrointestinales y urológicos (15).

- Intervenciones en dolor: Hasta el 20 % de los pacientes pueden tener dolor oncológico persistente a pesar del manejo multidisciplinario. Por tanto, en este grupo se deben realizar intervenciones para el control del dolor como bloqueos nerviosos periféricos o centrales (6).
- Procedimientos quirúrgicos: Se recomiendan solo en situaciones especiales como extracción de tumores de mama infectados y sarcomas grandes que causen dolor.
- Vertebroplastia: Los pacientes con cáncer pueden desarrollar actividad osteolítica que afecte las vértebras, lo que causa cambios en su altura y densidad. En casos en los que exista una movilidad reducida, se recomienda considerar como opción terapéutica la cementoplastia percutánea (6).

1.5.2. Tratamiento farmacológico. Escalera y ascensor analgésico

El tratamiento del dolor oncológico se basa en el uso de analgésicos y co-analgésicos según la escala analgésica de la OMS (Figura 1.3). El principio básico para el tratamiento farmacológico del dolor es por la boca, por horarios y siguiendo la escala analgésica. Con dicha escala se puede obtener un buen control del dolor, cerca del 80 % de los casos. Se debe comenzar en el escalón analgésico apropiado para la intensidad del dolor (leve-primer escalón, moderado-segundo escalón, severo-tercer escalón). Actualmente, se le ha adicionado un cuarto escalón para el control del dolor intenso, el dolor irruptivo o crisis, que necesitan un tratamiento adicional para su control (21).



Figura 1.3. Escalera analgésica de la OMS.

En el primer escalón se agrupan los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los cuales deben ser usados con cautela, empleando dosis eficaces y reducidas durante

el menor tiempo posible. Se debe tener presente los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente para su uso. En el segundo peldaño está la codeína (limitada por los efectos secundarios) y el tramadol (muy utilizado en el dolor moderado). El tercer escalón se constituye por los fármacos desarrollados a partir opioides: buprenorfina, fentanilo, hidromorfona, oxicodona, metadona, meperidina. Cuando no se obtiene una analgesia adecuada con opioides sistémicos, debe considerarse el cuarto escalón, donde se encuentran técnicas como la infusión espinal de fármacos, bloqueos nerviosos y técnicas de neuromodulación.

Existen normas que rigen el uso de la escala analgésica:

1. La cuantificación de la intensidad del dolor es esencial en el manejo y seguimiento del dolor. Generalmente, se utilizan escalas unidimensionales como la escala verbal numérica o la EVA.
2. La subida de escalón depende del fallo al escalón anterior. En primer lugar, se prescriben los analgésicos del primer escalón. Si no mejora, se pasará a los del segundo combinados con los del primero más algún coadyuvante de ser necesario. Si continúa la desmejora del paciente, se iniciarán los opioides potentes combinados con los del primer escalón, con el coadyuvante de ser necesario.
3. Si hay fallo en un escalón, el intercambio entre fármacos del mismo escalón puede no mejorar la analgesia (excepto en el escalón 3).
4. Si el segundo escalón no es eficaz, no se debe demorar la subida al tercero.
5. La prescripción de co-analgésicos se basa en la causa del dolor, y se deben mantener cuando se sube de escalón.
6. No mezclar los opioides débiles con los potentes.
7. Prescribir cobertura analgésica del dolor irruptivo.
8. Los enfermos con dolor severo necesitan tratamiento con opioides mayores como la morfina, fentanilo y la oxicodona de liberación retardada (tercer escalón).
9. Los agonistas puros (morfina, metadona y fentanilo) no tienen techo analgésico a diferencia de los agonistas parciales (buprenorfina).
10. Cuando no se obtiene una analgesia adecuada con opioides sistémicos, debe considerarse procedimientos como la analgesia continua espinal o epidural, bloqueo de nervios periféricos, bloqueo simpático, etc (cuarto escalón de escalera analgésica) (13).

Paralela a esta definición se ubica el "ascensor analgésico", donde la intensidad del dolor es la que marca, principalmente, el tipo de fármaco. De este se precisa un control

inmediato y rápido, seguido de una evaluación continua que indicará el regreso a fármacos de mayor a menor potencia analgésica, así como el cambio de vía de administración. Diversos factores hacen que el uso del ascensor analgésico en el tratamiento del dolor avance frente a una escalera analgésica cada vez menos operativa. Aun así, en la actualidad, algunos autores siguen confiando en la efectividad de dicha escalera para el tratamiento de determinados tipos de dolor (22).

1.5.2.1. Analgésicos no opioides

Los analgésicos no opioides constituyen un grupo amplio de medicamentos químicamente heterogéneos con diversos grados de actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Presentan techo terapéutico, es decir, una dosis máxima diaria por encima de la cual no se consigue un mayor efecto analgésico (18). Según la escalera analgésica de la OMS, en caso de dolor leve en el primer escalón, se administran analgésicos no opiáceos denominados AINEs solos o con adyuvantes o paracetamol. Esta elección frecuentemente empleada aún requiere mayor número de estudios controlados para conocer su utilidad a largo plazo (23). Otro excelente analgésico es el paracetamol intravenoso preoperatorio, el cual reduce el dolor postoperatorio, el consumo de opiáceos, y acelera el alta hospitalaria en la cirugía paliativa de cáncer en tumores de cabeza y cuello (24).

También se ha demostrado que la eficacia analgésica y la seguridad entre los diversos tipos de AINEs administrados varían considerablemente y (18) que se pueden administrar solos o con opiáceos débiles o potentes. Una combinación presenta superioridad analgésica comparada con la administración aislada de los medicamentos, y su eficacia variará dependiendo del tipo y origen del dolor. En cuanto a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), se ha demostrado una eficacia analgésica similar a los AINEs. Aunque se dispone de escasas publicaciones relacionadas con ellos, sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas los colocan como posibles alternativas (6).

Antes de iniciar cualquier tratamiento con un AINE o con medicamentos inhibidores selectivos de la COX-2, es indispensable valorar el riesgo-beneficio en cada uno de los pacientes, e individualizar el tratamiento de acuerdo a las características particulares de este. Durante el empleo de AINEs se recomienda (18):

- Evaluar periódicamente la función renal y ajustar las dosis en base a la depuración de creatinina.
- No emplearlos por más de cinco días.

- No indicar dos o más medicamentos con mecanismos de acción semejante: dos AINEs, un Inhibidor de la Ciclooxygenasa-2 (COX-2) y un AINE, AINE o inhibidor COX-2 con esteroides.
- Sólo se sugiere emplear la combinación de AINEs o inhibidor COX-2 con paracetamol.

1.5.2.2. Fármacos adyuvantes

Los fármacos adyuvantes son compuestos de baja potencia analgésica que, combinados con opioides, permiten reducir los requerimientos de estos y mejorar su perfil de efectividad y seguridad. Se indican en caso de dolor moderado a severo con características neuropáticas y para pacientes con depresión asociada (25). Este grupo incluye a los esteroides, anticonvulsivantes, antidepresivos, antagonistas N-Metil-D-Aspartato (NMDA), anestésicos locales, agonistas beta-adrenérgicos, alfa dos agonistas, bifosfonatos, radiofármacos, entre otros. Se indican una vez identificada la etiología y presencia de comorbilidades asociadas al dolor, o cuando su utilidad sea superior a la posible presentación de efectos indeseables (15). Los bifosfonatos pueden considerarse como primera línea de tratamiento en el dolor óseo metastásico por cáncer de mama, próstata, pulmón o en mieloma múltiple, así como disminuir la morbilidad esquelética (26). Se recomiendan al detectar metástasis y continuarlos hasta que su utilidad disminuya (27).

El dolor por cáncer con componente neuropático es frecuente y está presente hasta en un 40 % de los diferentes síndromes de dolor oncológico. Existen múltiples medicamentos de eficacia modesta para tratar el dolor neuropático, usados como adyuvantes (27). Los más utilizados son:

- Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina).
- Anticonvulsivantes (gabapentina, carbamazepina y pregabalina).
- Corticoides (dexametazona, prednisona).
- Agentes anestésicos transdérmicos (lidocaína en parches).

La gabapentina y la carbamazepina ofrecen un adecuado alivio del dolor neuropático (66 % de los pacientes). Con la administración combinada de un opioide + gabapentina para el control del dolor se han observado efectos adversos como son boca seca, constipación y sedación en pacientes oncológicos. En estudios recientes se ha propuesto el uso de anestésicos tópicos locales (lidocaína parche 5 %) para prevenir el dolor causado por procedimientos, y aliviar el neuropático localizado (6).

1.5.2.3. Analgésicos opioides

Un opioide es cualquier compuesto que actúa sobre los receptores opioides en el cuerpo. Producen analgesia fisiológica porque simulan la acción de las endorfinas del cuerpo y se unen a sitios específicos denominados receptores opioides. Su principal efecto es la disminución del componente sensorial y de la respuesta afectiva al dolor. El efecto analgésico se consigue a través de los fenómenos intracelulares que ocurren tras la activación de los receptores (28).

Son efectivos para el dolor oncológico moderado-severo, y se consideran tratamiento de primera línea. Además, tienen la ventaja de presentar efectos adversos predecibles y una gran variedad de vías de administración: oral, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, intratecal, transdérmica, submucosa, intraarticular e inhalada (29) (30). Pueden clasificarse de varias formas:

- Según su acción en el sistema nervioso: agonistas puros, agonistas-antagonistas mixtos, agonistas parciales y antagonistas puros.
- Según su potencia analgésica: opioides débiles (codeína, tramadol e hidrocodona) y opioides fuertes (morfina, hidromorfona, oxicodona, buprenorfina, fentanilo y metadona) (28).

1.5.2.3.1. Morfina

La morfina es quizás la droga más antigua conocida y en forma de sulfato constituye un analgésico opioide usado para el tratamiento del dolor de moderado a severo que no cede a AINEs y opioides débiles. Es el opiáceo de mayor referencia del que existen formas de liberación rápida y sostenida por vía oral e incluso, a través de la sonda nasogástrica, aunque en nuestro país sólo existe su presentación para uso por vía parenteral. Actúa sobre los receptores opioides específicos encontrados en el Sistema Nervioso Central (SNC) y periférico y no tiene techo terapéutico, por lo que a medida que se incrementa la dosis, se eleva el efecto y existe un mayor riesgo de aparición de reacciones adversas (31).

Su metabolismo ocurre principalmente en el hígado, por conjugación con el ácido glucurónico (32). El metabolito con mayor actividad analgésica es la morfina 6-glucurónico, que puede llegar a ser 100 veces más potente que la morfina. Los metabolitos contribuyen a la toxicidad, particularmente en los pacientes con deterioro renal (33).

Para el dolor intenso se indican de 5-20 mg cada 4 horas por vía subcutánea o intramuscular; en ancianos o pacientes con peso inferior a 70 Kg se debe comenzar con dosis de 30 mg/24h. Si el dolor no disminuye, deben incrementarse las dosis a razón de un 30-50 % de la dosis total administrada. Si existe mejora, la dosis debe calcularse para 24 horas y dividirse en intervalos entre 4-6 horas. En caso de disminución considerable del dolor, entonces puede cambiarse su vía de administración a la oral o a la transdérmica (34).

En un ensayo aleatorizado, Bandieri y colaboradores (2016) concluyeron que, en pacientes con dolor moderado tratados con bajas dosis de morfina, se redujo significativamente la intensidad del dolor al compararlo con los opioides débiles (35).

1.6. Efectos adversos relacionados con la administración de opioides. Prevención y tratamiento

En 1972, la OMS precisó como reacción adversa medicamentosa (RAM) a todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o con objeto de modificar su función biológica (36).

Al iniciar un tratamiento analgésico, o en el curso del mismo, puede esperarse la aparición de efectos secundarios en algunos pacientes. Lo correcto es informar sobre la posible aparición de los mismos, prevenir los más frecuentes y tratarlos cuando se presenten. En general, los efectos secundarios de todos los opiáceos son similares cuando se utilizan a dosis equivalentes. Estos, dependen de la sensibilidad individual, la dosis, la vía utilizada, la tolerancia que se haya desarrollado y las interacciones con otros medicamentos. Los más importantes son:

A. Síntomas comunes:

- Náuseas y vómitos: Son dosis dependientes y se desarrolla tolerancia. Pueden producirse mediante la estimulación directa de la zona de activación de los quimiorreceptores, la reducción de la motilidad gastrointestinal o el aumento de la sensibilidad vestibular (37). Se debe descartar siempre causa orgánica de los mismos. Se asocian antieméticos periféricos, como la metoclopramida o centrales como el haloperidol (dosis de 1 a 3 mg por día, medicamento de elección en fases terminales) (30).

- Somnolencia, confusión e irritabilidad: Reacciones más frecuentes en pacientes mayores de 70 años. Se debe iniciar el tratamiento a dosis bajas o cambiar el opiáceo administrado, dado que no se conoce un tratamiento eficaz.
- Estreñimiento: Se produce casi en todos los pacientes que toman opiáceos; es dosis dependiente y no desarrolla tolerancia. Es necesario realizar profilaxis y tratamiento enérgico del mismo si se presenta. Deben pautarse siempre laxantes (polietilenglicol con 8 onzas de agua dos veces al día) y consumo adecuado de líquidos al mismo tiempo que se inicia el tratamiento opiáceo (37) (30).

B. Síntomas ocasionales:

- Sedación y alteración de las funciones cognitivas: Se deben descartar causas orgánicas. Pueden tratarse con psicoestimulantes (metilfenidato, dextroanfetamina o añadiendo cafeína) o con neurolépticos y puede ser útil la rotación a la vía subcutánea (38). Es dosis dependiente y aparece tolerancia.
- Depresión respiratoria: Es el efecto secundario más grave, por lo que se debe tener una atención especializada en pacientes con reserva cardiopulmonar limitada por su susceptibilidad (38). No se produce cuando se dosifica correctamente la morfina, y en la administración crónica el riesgo es mínimo. Todavía no se entienden completamente los mecanismos de producción. Para revertir la depresión respiratoria inducida por opioides se utiliza la naloxona, la cual debe administrarse con precaución para no precipitar el síndrome de abstinencia aguda de opioides en pacientes tolerantes (38) (30).
- Dependencia física: Debe tenerse en cuenta solo si está indicado retirar la medicación, que sucede en raras ocasiones. Es suficiente realizar una retirada lenta del fármaco para prevenir el síndrome de abstinencia.
- Dependencia psíquica: No debería considerarse en pacientes que sufren dolor intenso y con una esperanza de vida limitada.
- Prurito: Ocurre de un 10 % a un 50 % de los pacientes que reciben opioides. Se debe evaluar el desarrollo del mismo por el uso de otro medicamento. Para revertir el prurito es necesario indicar antihistamínicos como la difenhidramina o la prometazina, los cuales pueden ser beneficiosos.
- Intolerancia a la morfina: Es poco frecuente. Se debe pensar que existe si persisten náuseas con éstasis gástrico, sedación exagerada pese a pauta adecuada; reacciones disfóricas, psicomiméticas intensas, estimulación vestibular y liberación de

histamina con afectación cutánea o bronquial, alodinia e hiperalgesia inducida por el uso crónico de morfina (31).

En general, cuando los síntomas mencionados aparezcan, deben descartarse otras causas orgánicas antes de asegurar que son producto a los opioides, ya que algunos de estos síntomas pueden aparecer en caso de obstrucción intestinal y pueden poner en riesgo la vida del paciente (37).

1.7. Contraindicaciones de medicamentos opioides

Los analgésicos opioides están generalmente contraindicados en la depresión respiratoria aguda y en los procesos obstructivos de las vías respiratorias. También, en el alcoholismo agudo, los trastornos convulsivos, traumatismos craneales y procesos con aumento de presión intracraneal. Debe administrarse a dosis reducidas en pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia corticosuprarrenal, asma o disminución de la reserva respiratoria, insuficiencia renal o hepática, hiperplasia de próstata, hipotensión, shock, trastornos intestinales obstructivos y miastenia grave. Las dosis deben reducirse en pacientes ancianos o debilitados. Su administración no es recomendada en niños, embarazadas, mujeres que estén lactando o a pacientes en estado de coma (39).

1.8. Abuso y desviación de opioides

A pesar de ser los opioides los principales analgésicos para el manejo del dolor de moderado a intenso, su uso involucra riesgos, tanto para los pacientes como para la sociedad, y cada vez se registran más casos de muertes por su uso indiscriminado. Por esta razón, se debe asegurar que estos medicamentos se prescriban con cuidado y lleguen a los pacientes para los que son apropiados (38). Dentro de las responsabilidades del prescriptor se incluyen:

- Establecer objetivos para la terapia analgésica para cada paciente y evaluar regularmente la respuesta terapéutica a los opioides.
- Evaluar en cada paciente factores de riesgo asociados con el uso indebido o abuso de opioides.
- Educar a los pacientes sobre el uso adecuado, almacenamiento y eliminación de opioides.
- Monitorear de forma rutinaria a los pacientes para detectar el uso indebido o abuso de opioides.

El punto de inflexión de este cambio en la perspectiva de la analgesia opioide tenemos que situarlo en la década de los noventa, cuando la Sociedad Americana del Dolor comenzó a considerar el dolor como el quinto signo vital y estableció que las estrategias para el control del mismo que se venían utilizando hasta entonces no presentaban un perfil óptimo. Por todo ello, los expertos abogaron por una mayor utilización de los analgésicos opioides para el tratamiento del dolor (40).

A lo largo de la última década, en EE.UU las tasas de mortalidad por sobredosis de opioide se han triplicado, las urgencias relacionadas con opioides se incrementaron en un 153% y los inicios de tratamiento por consumo de opioides distintos a la heroína aumentaron en un 236%, lo cual suma 65 mil personas en estos últimos años (41).

La administración continuada de cualquier opioide conlleva al desarrollo del síndrome de abstinencia cuando se suspende de forma brusca el consumo o se administra un antagonista tras el uso reciente de un opioide. Durante la abstinencia se produce ansiedad, disforia, inquietud, mialgias, artralgias, rinorrea, piloerección, lagrimeo, bostezos, alteraciones del sueño, temblor, convulsiones, diarrea, náuseas y vómitos. Este conjunto de signos y síntomas puede aparecer transcurridas 6-12 horas desde la última dosis de un analgésico opioide de acción corta, o a las 24-48 horas de la supresión de los analgésicos opioides de acción prolongada. Esta fase va mejorando en un período de 7 a 14 días.

La intoxicación aguda por opiáceos se trata con medidas sintomáticas. El fármaco que actúa como antídoto es la naloxona, por vía intramuscular o subcutánea en la cara antero lateral del muslo cada 2-3 minutos hasta que reviertan los síntomas.

El tratamiento de la dependencia a opiáceos puede realizarse de forma lenta o rápida e individualizarse según patología concomitante física y mental, tiempo de consumo y dosis, situación familiar y socio laboral con un enfoque terapéutico multidisciplinario. El tratamiento consiste en reemplazar el fármaco que origina dependencia. Los más utilizados son los coadyuvantes como benzodiacepinas para el control de la ansiedad, los neurolépticos para el control de la agitación, analgésico y antiemético (40).

1.9. Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM).

Existe un RNM cuando un paciente experimenta o es probable que experimente una enfermedad o un síntoma que tenga una relación real o sospechada con la farmacoterapia (42).

Los RNM se definen por el Tercer Consenso de Granada como “resultados negativos en la salud del paciente, no adecuados al objetivo de la farmacoterapia, asociado o que puede estar asociado a la utilización de medicamentos”, y son clasificados en función de los requisitos que todo medicamento debe tener para ser utilizado: que sea necesario, efectivo y seguro (43) (44).

Tabla 1.1. Clasificación de los RNM según el Tercer Consenso de Granada.

Necesidad	Problema de salud no tratado. Efecto del medicamento innecesario.
Efectividad	Inefectividad Cuantitativa. Inefectividad no Cuantitativa
Seguridad	Inseguridad Cuantitativa. Inseguridad no Cuantitativa

- Problema de salud no tratado es cuando durante la farmacoterapia el farmacéutico detecta que hay un problema de salud que no se trata, existe un problema de salud para el que el paciente necesita un tratamiento farmacológico que no recibe.
- Efecto del medicamento innecesario es cuando se presenta un problema de salud provocado por un medicamento que no es necesario durante la farmacoterapia.
- Inefectividad Cuantitativa es cuando ocurre farmacodinámicamente por antagonismo, ya que un fármaco disminuye la absorción de otro en el sitio de acción. Depende de la dosis.
- Inefectividad no Cuantitativa sucede cuando la persona llega al techo terapéutico y no responde al tratamiento. No depende de la dosis.
- Inseguridad Cuantitativa ocurre cuando existe un aumento del fármaco en el sitio de acción provocado por otro medicamento. Se presenta farmacodinámicamente por sinergismo y depende de la dosis.
- Inseguridad no Cuantitativa es cuando el fármaco produce efectos adversos independientemente de la dosis (43) (44, 45).

Pueden presentarse RNM asociados a la administración de opioides si se combinan con:

- Inhibidores de la Monoamino oxidasa (IMAO): su asociación con la morfina provoca accidentes graves, incluso mortales. Se clasifican en no selectivos y selectivo B, por

lo que conviene disponer de un intervalo libre de 15 días después de la supresión de los IMAO antes de la administración de un analgésico morfínico.

- Agonistas-antagonistas morfínicos (buprenorfina, nalbufina, pentazocina): disminución del efecto antiálgico por bloqueo competitivo de los receptores.
- Alcohol: incrementa el efecto sedante de la morfina, por esto se debe evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.
- Otros derivados morfínicos analgésicos y antitusivos agonistas (codeína, etilmorfina, alfentanilo, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, fentanilo, oxycodona, petidina, fenoperidina, remifentanilo, tramadol).
- Antidepresivos tricíclicos, antiestamínicos sedantes H1, barbitúricos, benzodiazepinas, ansiolíticos no benzodiazepínicos, neurolépticos, clonidina y emparentados. Provocan el incremento de la depresión central con posibilidad de importantes consecuencias.
- Rifampicina: Disminuye la concentración y la eficacia de la morfina y sus metabolitos activos.

1.10. Dosis Diaria Definida (DDD). Estudios de utilización de medicamentos (EUM)

En los EUM se investiga la forma de uso de los medicamentos y se compara con un "patrón de referencia" considerado óptimo que puede ser deducido de los resultados de ensayos clínicos u otros estudios publicados (46). Según la OMS, los EUM se definen como aquellos estudios que tienen como objetivo de análisis "la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, poniendo un acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes". Su objetivo final es contribuir al uso racional de los medicamentos (28).

Abarcan la prescripción, dispensación e ingesta de medicamentos, y son la principal herramienta para detectar la mala utilización, identificar los factores responsables, diseñar intervenciones efectivas de mejora, y evaluar los logros de esas intervenciones. Representan un avance en el conocimiento de la calidad y eficiencia de la atención sanitaria. Los EUM han de servir para mejorar la gestión y también para mejorar la calidad médica, evitando interacciones dañinas entre fármacos, y minimizando efectos adversos (47).

Para que tengan utilidad más allá de la descripción de su uso, la OMS sugirió una unidad técnica internacional de medida de consumo de medicamentos, denominada DDD. Esta

es la dosis media de mantenimiento diario de un fármaco en su indicación principal en adultos. Regularmente se expresa en miligramos de principio activo (48) y constituye una unidad técnica de medida, que permite hacer estudios de utilización de medicamentos de carácter cuantitativo. El valor de la DDD para cada medicamento se establece por consenso de expertos y, anualmente, se revisan y actualizan sus valores.

Los EUM deben referirse a una población y a un tiempo determinados, ya que las cifras de consumo, en términos absolutos, son difícilmente comparables entre sí. Se han establecido y se utilizan distintas fórmulas que permiten cuantificar y comparar los datos de consumo de medicamentos. En el ámbito hospitalario, los datos de utilización de medicamentos se presentan en DDD por 100 estancias y año (49).

Materiales y Métodos



2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño general

2.1.1. Tipo de estudio

Se desarrolló un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en el Hospital Provincial Oncológico “Marie Curie” de la provincia Camagüey. Se incluyó indicación-prescripción y consumo de morfina, en el período comprendido entre el 1 de noviembre de 2020 y el 31 de octubre de 2021.

2.1.2. Universo y muestra

En el universo de estudio se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de cáncer hospitalizados en la sala Clínica del Hospital Provincial Oncológico “Marie Curie” en el período analizado. La muestra se conformó con aquellos pacientes que presentaron síntomas de dolor y que fueron tratados con morfina 10 y 20 mg ámpulas. Se efectuó un seguimiento de las prescripciones para evaluar la adecuación del tratamiento.

2.1.3. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron las historias clínicas y expedientes de pacientes de cualquier edad, sexo y raza, con diagnóstico de neoplasia maligna de cualquier localización oncológica hospitalizados en la sala Clínica del Hospital Oncológico Provincial “Marie Curie” de Camagüey durante el período comprendido entre el 1 de noviembre de 2020 y el 31 de octubre de 2021, que demandaron tratamiento con morfina ámpula de forma continua por presentar dolor (50).

Se excluyeron historias clínicas, expedientes de consumo y prescripciones que no cumplieron con los criterios de selección e historias clínicas no localizadas (50).

2.2. Caracterización de la muestra de estudio

Se realizó una revisión detallada de las historias clínicas de cada paciente realizándole el perfil farmacoterapéutico donde se recogieron los datos que se exponen en la Tabla 2.1 (50):

Tabla 2.1. Variables analizadas para caracterizar la muestra de estudio.

Variable	Tipo	Descripción
Edad	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Sexo	Cualitativa nominal	Hombre Mujer
Raza	Cualitativa nominal	Blanca, Negra, Mestiza.
Antecedentes patológicos personales	Cualitativa nominal	Hipertensión arterial, Diabetes mellitus, Asma bronquial, Epilepsia, Leucemia.
Alergias medicamentosas	Cualitativa nominal	Antibióticos, AINEs, otro grupo farmacológico.
Hábitos tóxicos	Cualitativa ordinal	Tabaquismo Alcoholismo
Localización anatómica de la lesión	Cualitativa nominal	Gastrointestinal Ginecológicos Mama y tejidos blandos Urológicos Hematológicas Cabeza y cuello Óseo Pulmón y vías respiratorias Cáncer de piel
Intensidad del dolor	Cuantitativa continua	Ligero: Puntuación de menos de 1-3 en la EVA. Moderado: Entre 4 -6 en la EVA. Severo: De 7-10 en la EVA.
Dosis total	Cuantitativa continua	Cantidad total de dosis suministrada en mg morfina/día
Pauta	Cuantitativa continua	Cada 4 h Cada 6 h Cada 8 h

Reacciones adversas	Categoría nominal	Frecuentes: Náuseas, vómitos, constipación, somnolencia, euforia, sudoración. Ocasionales: Cefalea, agitación, temblores, convulsiones, sequedad bucal.
Modificaciones del tratamiento	Cuantitativa continua	% de variación en el tratamiento presentes en la muestra de estudio
Consumo por Dosis Diaria Definida (DDD)	Cuantitativa continua	Cantidad de morfina que sale del almacén de medicamentos del hospital entre el 1 de noviembre de 2020 y el 31 de octubre de 2021.

2.3. Evaluación de la prescripción de morfina en ámpulas

Para la evaluación de la prescripción de morfina 10 y 20 mg ámpulas en el Hospital Oncológico Provincial “Marie Curie” de Camagüey se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos: indicación, esquema terapéutico y combinaciones medicamentosas.

Indicación:

En la evaluación de este ítem se tuvo en cuenta que la morfina fuera prescrita luego de valorar el tipo de dolor oncológico, su etiología y la aplicación de la escalera analgésica.

Tipo de Dolor: Según se describe en la historia clínica.

- A.** Apropiado: si describe la clasificación como Nociceptivo, Neuropático o Somático.
- B.** Inapropiado: si no lo describe en la historia clínica.

Cumplimiento de la Escalera Analgésica: si se respetaron los criterios que establece la escalera analgésica, considerando la referencia en la historia clínica sobre el uso de otros analgésicos previo a la prescripción e indicación de la morfina (51).

Se definieron dos criterios:

- A.** Cumplen: Cuando se utilizan otros analgésicos de la escalera y se indica por horarios.
- B.** No cumplen: Cuando el único analgésico utilizado es la morfina y se indica "si dolor".

Esquema terapéutico:

Para la evaluación de este ítem se tomó en consideración la dosis y la frecuencia de administración de la morfina y se establecieron las siguientes categorías:

Dosis indicada mg/día: se registra en la historia clínica el total de dosis diaria de morfina que se le administró al paciente.

- Incorrecta: 10 mg/día - 20 mg/día
- Correcta: 40 mg/día - 60 mg/día - 80 mg/día - 120 mg/día - 180 mg/día.

Intervalo de dosificación: se registra en la historia clínica el intervalo de dosificación que tenía indicado el paciente en la historia clínica.

- Correcta: cada 2 h - cada 4 h - cada 6 h - cada 8 h
- Incorrecta: cada 12 h - cada 24 h (14).

- A. Esquema terapéutico adecuado:** cuando la dosis y frecuencia de administración de la morfina para el tratamiento del dolor oncológico se corresponden con lo establecido en los Protocolos de tratamiento y la literatura.
- B. Esquema terapéutico inadecuado:** cuando la dosis y frecuencias de administración de la morfina para el tratamiento del dolor oncológico no se corresponden con lo establecido en los Protocolos de tratamiento y en la literatura (51).

Combinaciones medicamentosas:

Se consideró lo registrado en la historia clínica y el Perfil farmacoterapéutico (PFT) confeccionado a cada paciente. Se clasificaron como:

- A. Combinaciones medicamentosas beneficiosas:** aquellas que la literatura clasifica como sinérgica o adecuada para la terapia del paciente.
- B. Combinaciones medicamentosas riesgosas:** aquellas que la literatura clasifica como no adecuada para la terapia del paciente (52).

Con todos estos análisis se valoró la prescripción como:

- **Prescripción adecuada:** cuando en un paciente se cumplen de forma idónea los cuatro ítems: indicación, esquema terapéutico, individualización del tratamiento y combinaciones medicamentosas.
- **Prescripción parcialmente adecuada:** cuando un paciente presentaba 2-3 ítems adecuados.
- **Prescripción inadecuada:** cuando un paciente presenta un solo ítem adecuado.

2.4. Identificación de los principales Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM) manifestados en los pacientes de estudio.

Para la determinación de los RNM que se presentan en la muestra estudiada se tienen en cuenta los datos extraídos de las Historias Clínicas y el perfil farmacoterapéutico confeccionado para cada paciente, incluyendo los problemas de salud que presenta, los medicamentos que utiliza y la evaluación de su estado. Se utiliza la clasificación de los RNM según el Tercer Consenso de Granada (43, 44).

2.5. Determinación del consumo de opioides según la dosis diaria definida

Para cuantificar el consumo de morfina 10 ó 20 mg ámpulas en la población estudiada se empleó la fórmula siguiente:

$$DDD = \frac{\text{consumo del fármaco (mg) durante un período determinado}}{DDD \text{ (mg)} * \text{No. de días incluidos en el período} * \text{No. de camas} * \% \text{ de ocupación}} * 100$$

En la cual:

El % de ocupación se corresponde con el número de días en que estuvieron las camas ocupadas dividido entre el número de días en que pudieron haber estado ocupadas, encontrándose un valor de 92.5% en el periodo analizado para las 100 camas de que dispone la institución.

El consumo en hospitales se puede expresar en DDD por 100 camas y por día, y corresponde a una estimación del número de pacientes hospitalizados tratados diariamente con un determinado fármaco (46).

Para realizar el cálculo de la DDD se restó del total de ámpulas de morfina despachadas por la farmacia de la institución, las devoluciones por cualquier causa y no se tuvieron en cuenta las transferencias entre unidades de salud de la provincia.

2.6. Procedimiento de recopilación de datos

Los datos fueron extraídos de las recetas dobles foliadas para la prescripción de estupefacientes y psicotrópicos dispensadas en la farmacia del Hospital Oncológico “Marie Curie” y de las historias clínicas y expedientes de consumo abiertos a pacientes tratados con morfina 10 y 20 mg ámpulas.

Los datos del consumo se obtuvieron del programa de facturación COMEDIC, del Libro Oficial de Narcóticos, del Modelo 32-04-01: Solicitud y entrega de estupefacientes, psicotrópicos y sustancias de efectos similares sujetos a control (Anexo 1), del Modelo SC-2-14: Tarjeta de estiba (Anexo 2), modelo de solicitud de medicamentos diario a farmacia y recetas dobles foliadas para la prescripción de estupefacientes, psicotrópicos y sustancias de efectos similares, modelo 32-17-01 (Anexo 3).

2.7. Procesamiento estadístico

Los datos se procesaron mediante el paquete estadístico de Microsoft Excel 2016 y los resultados se reflejaron en tablas y gráficos dándole cumplimiento a los objetivos propuestos.

2.8. Consideraciones éticas

Por ser este un estudio en el cual su objetivo fue describir las pautas seguidas en el manejo de los pacientes tratados con morfina 10 y 20 mg ámpulas para el dolor por cáncer atendidos en el Hospital Oncológico Provincial de Camagüey "Marie Curie", no se realizaron intervenciones clínicas ni acciones que pudieran alterar de algún modo el estado de salud de los mismos.

Está considerado como investigación “sin riesgo”, por tratarse de revisión de datos de las historias clínicas, expedientes de enfermos, recetas médicas, informes de recepción y tarjetas de estiba. De esta manera, los procedimientos de la investigación fueron efectuados respetando la confidencialidad y cumpliendo con la metodología establecida.

En todo momento de la investigación se tomaron las medidas necesarias para respetar la privacidad de los pacientes. Los datos del trabajo se mantuvieron custodiados a través de acceso restringido.

Resultados y Discusión



3. Resultados y Discusión

3.1. Diseño general

Se desarrolló un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en el Hospital Provincial Oncológico “Marie Curie” de la provincia Camagüey, que incluyó indicación-prescripción y consumo de morfina, en el período comprendido entre el 1 de noviembre de 2020 y el 31 de octubre de 2021. Se seleccionaron un total de 36 casos que cumplieron con los criterios de inclusión definidos para este estudio, excluyendo 15 casos cuyas historias clínicas no fueron localizadas, obteniéndose así una muestra de 21 pacientes.

3.2. Caracterización de la muestra de estudio

A partir de la revisión de las historias clínicas de los 21 pacientes seleccionados que fueron tratados con morfina ámpulas entre el 1 de noviembre de 2020 y el 31 de octubre de 2021, se caracterizó la muestra de estudio y los datos se recogen en la tabla 3.1 (Anexo 4).

Del total de pacientes incluidos en la investigación 7 fueron hombres (33 %) y 14 mujeres (67 %), representándose esta distribución según sexo en la figura 3.1.

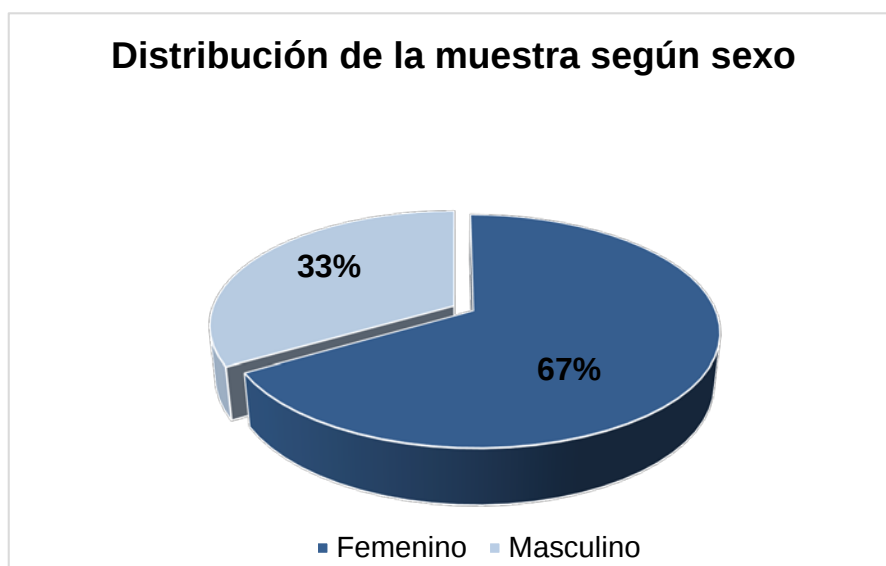


Figura 3.1: Caracterización de la muestra según sexo.

En los últimos años, en Cuba existe un ligero incremento de la incidencia de enfermedades oncológicas en el sexo femenino, no obstante, aún predominan las mayores tasas para el sexo masculino (53). Entre los años 2016 y 2018 en la provincia de Camagüey se diagnosticaron un total de 6436 pacientes con cáncer, de ellos 3256 hombres y 3180 mujeres (54).

Nunes y colaboradores (2014) en su estudio para verificar si el uso de la morfina en la primera etapa de la escala puede mejorar el resultado en el tratamiento del dolor por cáncer, incluyeron 60 pacientes, de los cuales 52 fueron hombres y ocho mujeres (55).

Resultados similares a los de Nunes y col fueron obtenidos por Cabianca (2017) al publicar su estudio sobre el mejor momento para iniciar la intervención paliativa, correspondiendo el 53 % de los 98 pacientes que conformaron la muestra al sexo masculino (56, 57). Esto contrasta con las características referentes al sexo del presente estudio.

Sin embargo en la literatura científica aparecen otros trabajos como los realizados en México y Ecuador (2020), sobre el tratamiento a base de morfina intratecal, donde el sexo prevalente fue el femenino (56, 57). Similares resultados encontraron Portillo y colaboradores (2017) en su publicación "Consumo de opioides en pacientes hospitalizados en un centro oncológico", donde la prevalencia del consumo de medicamentos de este tipo fue de 61,4 %, siendo más frecuente en mujeres (56,6 %) que en hombres (43,3 %) (58).

Real-Cotto y colaboradores (2019), analizando la incidencia de cáncer en el hospital de la SOLCA Guayaquil, detectaron que el total de casos nuevos de cáncer para el período 2013- 2017 fue de 18 805. De ellos el 63 % fueron mujeres y el 37 % hombres (59).

En otro estudio de utilización de medicamentos opioides de tipo prescripción-indicación, publicado por Suan y Vera (2019), en relación con el sexo de los pacientes a los cuales les fue recetada la morfina, se encontró que en su totalidad fueron pacientes femeninos (28). Estos estudios coinciden con las características referentes al sexo de la muestra de la presente investigación.

En relación con las edades de los pacientes que conformaron la muestra de estudio se encontró que oscilan entre 35 y 74 años, obteniendo una media de $55,6 \pm 9,9$ años. El mayor volumen de pacientes se encontró entre 50 y 59 años (52 %), seguido por los grupos de 60 a 69 y de 30 a 39 (14 % cada uno), como se representa en la figura 3.2.

Es bien conocido que el cáncer es una enfermedad muy vinculada al envejecimiento. Aproximadamente el 50 % de los tumores malignos se diagnostican a personas que están por encima de los 70 años de edad, por eso, algunas personas de la tercera edad mueren con cáncer (56).

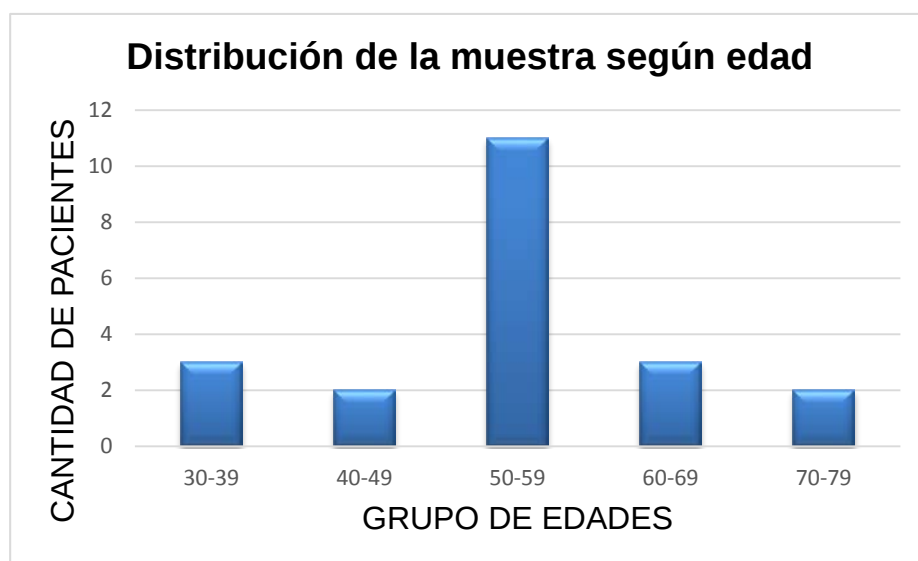


Figura 3.2: Caracterización de la muestra según edad.

En Cuba el 65 % de las personas que fallecen por cáncer son mayores de 60 años. La edad avanzada es un factor predisponente para la aparición de las enfermedades oncoproliferativas, pues ello significa entre otras cosas, estar sometido por más tiempo a los factores de riesgo (53).

Nuestros resultados son similares a los publicados por Nunes y colaboradores (2014), donde los pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en dos grupos (G1 y G2). Los pacientes del G1 mostraron una edad media de $58,7 \pm 12,4$ años y los del G2 de $57,5 \pm 12,7$ años (55). Sin embargo, investigaciones más reciente publicadas por Cabianca (2017), muestran que el 58 % de los pacientes analizados fueron mayores de 65 años, considerados como adultos mayores (56, 57).

Del total de sujetos incluidos en el estudio solo tres pertenecían a la raza negra (14 %) y dos a la mestiza (10 %), predominando por ende los pacientes de raza blanca (76 %), como se representa en la figura 3.3.

Las clasificaciones raciales son usadas muy frecuentemente para explicar los perfiles de salud de los grupos humanos. La "raza" ha sido relacionada con diversas enfermedades, y se parte del criterio que existe una "causa racial" en la susceptibilidad a muchas de ellas, por ejemplo, ha sido asociada con la sicklemlia (negros), el cáncer de piel (blancos), la HTA y la enfermedad cerebrovascular (negros), la hernia hiatal (blancos) y la litiasis vesicular (mujeres blancas) (60).

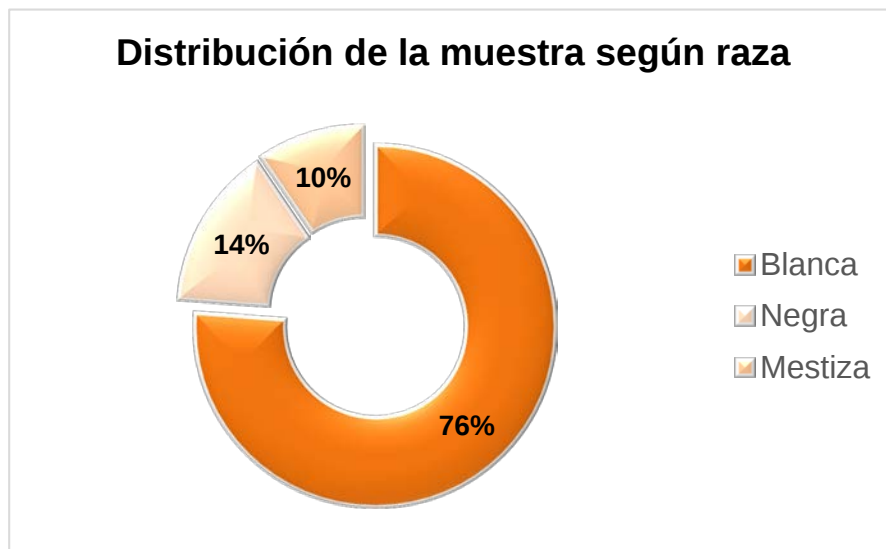


Figura 3.3: Caracterización de la muestra según raza.

En Estados Unidos se ha demostrado que las mujeres de raza negra tienen una mayor cantidad de tumores en estadios avanzados en comparación con mujeres de raza blanca. A pesar de que las diferencias raciales tienen un rol en la incidencia, su mayor diferencia está relacionada a factores sociodemográficos, dietéticos y el estado nutricional (61).

Los hombres y las mujeres hispanas son menos propensos a ser diagnosticados con cáncer que los blancos no hispanos en general; aunque el riesgo varía según el tipo de cáncer. A diferencia de los blancos no hispanos, el cáncer es la causa principal de muerte en los hispanos, representando el 21 % de las defunciones en 2016 (62).

En estudio publicado por Argote y colaboradores (2010) se encontró que el 64,5 % de las pacientes incluidas en su estudio pertenecían a la raza blanca, lo cual coincide con lo reportado en otros estudios que plantean que esta enfermedad es más frecuente en esa clase (63). Sin embargo, un nuevo estudio publicado en la revista *Journal of Clinical Oncology* muestra que las mujeres de raza negra son más propensas a contraer formas más agresivas de cáncer de mama que las mujeres blancas, debido a la existencia de diferencias genéticas en los tumores. Estudios previos ya habían descubierto que, en comparación con las mujeres blancas, las negras tienen una prevalencia mayor de cánceres de mama que no responden a la terapia hormonal (los llamados cánceres de mama «triple negativo») (62).

En la figura 3.4 se representa gráficamente la distribución de la muestra según sus patologías de base. De los 21 pacientes incluidos en la investigación, 12 de ellos (57 %) mostraron antecedentes patológicos considerables, similar a lo informado en el estudio

realizado por Usarralde y colaboradores (2018) donde el 76,7 % de la muestra presentó antecedentes de interés (64).

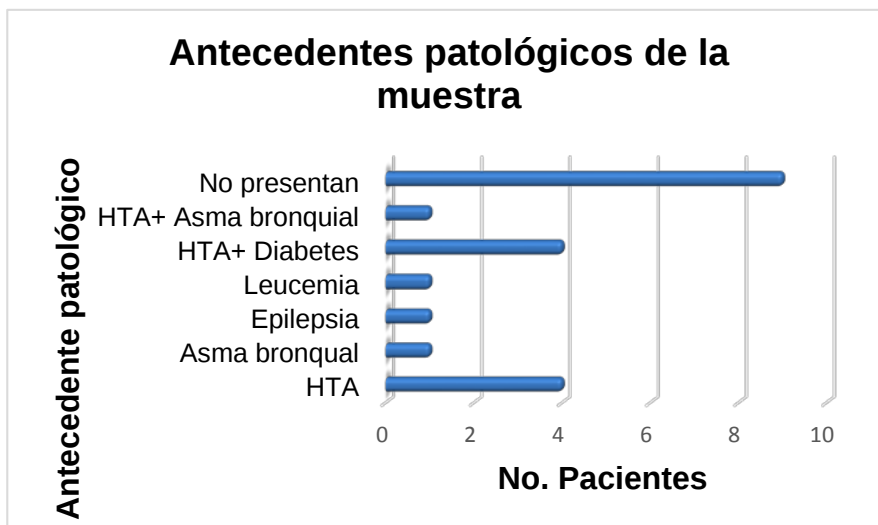


Figura 3.4: Caracterización de la muestra según sus patologías de base.

La HTA constituyó el más frecuente (cuatro pacientes) observándose, además, combinada con otras enfermedades como el asma bronquial (un paciente) y la diabetes mellitus (cuatro pacientes); y a pesar de que por sí sola no constituye un factor de riesgo en la aparición del cáncer, su asociación a otras patologías sí puede afectar la terapia del dolor incrementando sus efectos adversos.

Moya y colaboradores (2016) informaron que, de una muestra de 185 pacientes, el 63,2 % padece patologías concomitantes al cáncer. Las más frecuentes fueron la HTA con 27,6 %, seguido del asma bronquial con el 11,9 %. La migraña apareció en tercer lugar con un 9,2 % y la diabetes mellitus (tipo I y II) apareció en 8,1 % de la muestra estudiada. El 38,8 % refirió no poseer antecedentes patológicos (51).

En la figura 3.5 se representa gráficamente la distribución de la muestra según hábitos tóxicos. De los 21 pacientes que conforman la investigación, 12 presentaron estilos de vida que incluyen hábitos tóxicos. Nueve de ellos eran fumadores (43 %), uno alcohólico (5 %) y dos manifestaron ambas conductas (9 %).

Estas prácticas han sido relacionadas de forma directa e indirecta con el desarrollo del cáncer en humanos y su relevancia cobra sentido debido a la gran aceptación de su consumo, en buena medida soportada por la aprobación social y el impacto negativo que representan para la salud pública. El tabaco es la principal causa de mortalidad prevenible por cáncer (65).

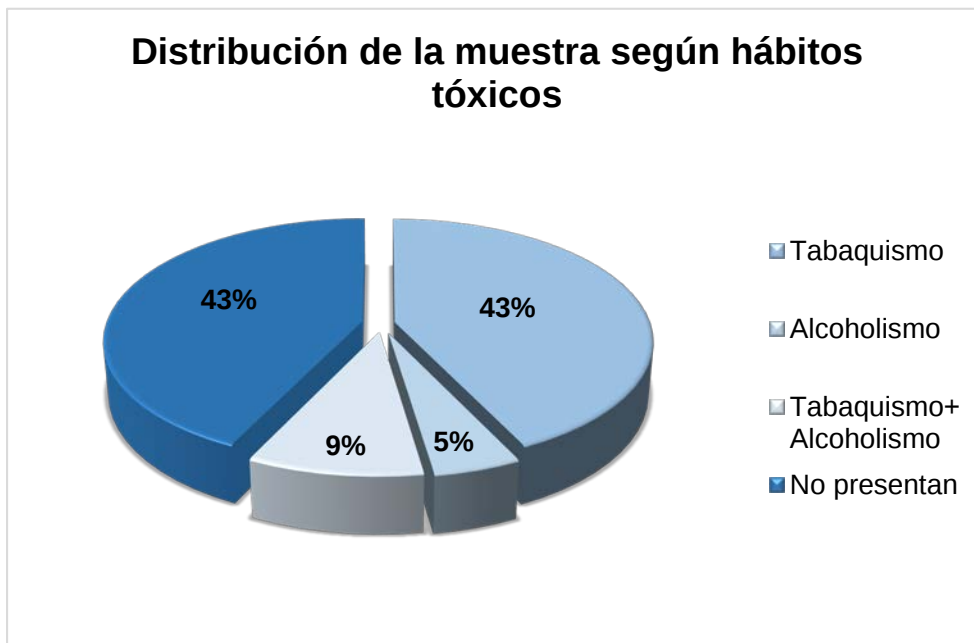


Figura 3.5: Caracterización de la muestra según hábitos tóxicos.

En relación con la incidencia del cáncer cérvico-uterino, algunos estudios han demostrado que las mujeres fumadoras tienen mayor riesgo de padecerlo que las no fumadoras. Se reporta que las fumadoras tienen aproximadamente el doble de probabilidades de sufrirlo, debido a que, por causa de la composición del tabaco, pueden presentarse daños en las células correspondientes del cuello uterino conllevando al desarrollo del cáncer en esta área anatómica; además, fumar produce depresión del sistema inmunológico (66).

Se plantea que consumir rutinariamente más de una o dos bebidas alcohólicas por día podría aumentar su riesgo de cáncer. Tomar alcohol se asocia a un mayor riesgo de cáncer de boca y de garganta, de hígado, colorrectal y cáncer de seno (67).

La distribución de los pacientes incluidos en esta investigación teniendo en cuenta la localización anatómica de la lesión se muestra en la figura 3.6.

Como puede observarse, los tipos de cáncer más frecuentes en el grupo de pacientes analizados fueron el de mama y el cérvico-uterino, presentados en seis casos (29 %) cada uno, todas ellas mujeres con edades entre 35 y 58 años.

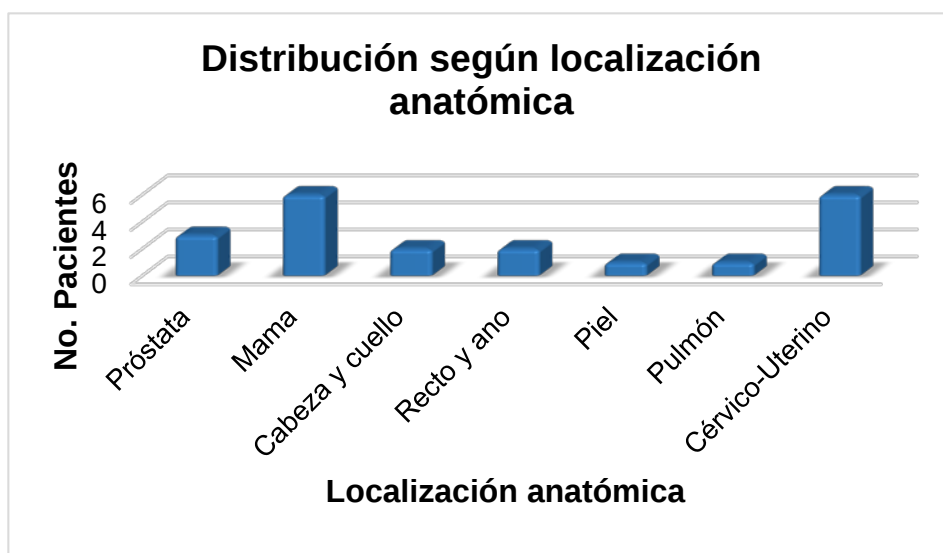


Figura 3.6: Caracterización de la muestra según localización anatómica.

El cáncer de mama femenino constituye la primera causa de muerte en este sexo en la provincia de Camagüey (68), así como un problema de salud pública. Esta afirmación se basa en la frecuencia de la enfermedad en el mundo y en la repercusión que tiene en la vida de las mujeres afectadas y en los sistemas sanitarios que las atienden (69).

En Estados Unidos y otros países desarrollados, la mayoría de los casos de cáncer de mama son de mujeres entre 35 y 54 años de edad. En Latinoamérica existe poca información al respecto; entre enero de 2005 y enero de 2010 se diagnosticaron en México 1430 casos de cáncer de mama en mujeres con promedio de edad de $53,64 \pm 11,87$ años (70).

En Cuba durante el año 2015 se diagnosticaron 44454 pacientes con cáncer, identificándose las neoplasias de mama femenina como las terceras más frecuentes con 3748 casos (8,4 %), de los cuales 2928 se encontraron en el grupo de edad mayor a 50 años (71). A esta cifra Camagüey aportó 244 casos (6,5 %), constituyendo igualmente a nivel provincial la tercera localización más frecuente (72).

De manera general, dentro de los factores de riesgo individuales que pudieran influir en estas cifras encontramos la menarquia temprana debido a un mayor estímulo estrogénico y de ciclos ovulatorios durante toda la vida de la mujer. Muchos autores han demostrado su influencia en la aparición del cáncer de mama. Otro elemento importante es la lactancia materna, este acto brinda un efecto protector al demorar el restablecimiento de la ovulación, disminuir la producción de estrógeno y convertir la glándula mamaria en tejido totalmente diferenciado. Además, se debe destacar el número de partos realizados por

mujer, la multiparidad es conocida como un factor protector contra el cáncer de mama, mientras que la nuliparidad constituye un factor de riesgo (63).

En relación al cáncer cérvico-uterino en Cuba, en el año 2015 se diagnostican 2138 pacientes, sitúandolo en el quinto lugar en cuanto a incidencias. Coincidiendo con estas estadísticas, en Camagüey se reportaron 122 casos (72).

Según investigaciones publicadas por la *International Agency for Research on Cancer*, en América Latina, en el año 2018, se produjeron 28 318 muertes por cáncer cérvico uterino, con una tasa bruta de 8,6 mujeres. La mayor incidencia está en las mujeres entre 40 y 54 años (73). Como factores de riesgo se identifican la menarquia precoz, inicio temprano de las relaciones sexuales y promiscuidad, la no práctica de la lactancia materna, infección por el virus del papiloma humano (VPH) y registrar antecedentes familiares de esta patología. Todos ellos son elementos determinantes para la aparición del cáncer cérvico-uterino (66).

La evaluación del dolor empleando la escala visual analógica (EVA) se describió solo en el 43 % de los pacientes de la muestra evaluada (33 % dolor severo y 10 % dolor moderado), como se representa en la figura 3.7.

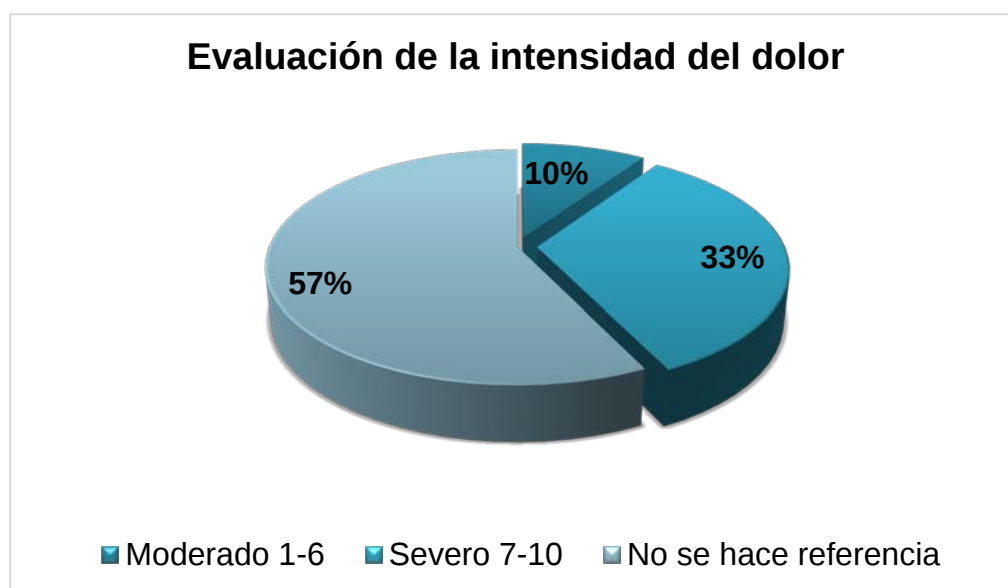


Figura 3.7: Caracterización de la muestra según intensidad del dolor.

En este estudio se evidenció la insignificante aplicación de las escalas validadas para medir la intensidad del dolor, ya sea por subregistro o por ser una herramienta poco utilizada. Es importante intentar una medición más objetiva, mediante la utilización de escalas como la visual analógica, para así poder determinar de forma más precisa la

intensidad del dolor referida por el paciente y vigilar su evolución en el tiempo y la respuesta al tratamiento analgésico administrado (2).

Es importante destacar que esta escala evalúa en el mismo sentido la incapacidad del enfermo ante el dolor. Es un método cuantitativo que le permite al clínico llevar pautas de tratamiento más racionales en el manejo del dolor y mejorar la calidad de vida del enfermo oncológico. La puntuación elevada en la valoración inicial del dolor (EVA) se ha relacionado con un peor ajuste del enfermo ante el dolor y mayor sintomatología (74).

En estudio realizado por Astudillo (2020) se observó gran eficacia en el uso de la morfina en unidades de cuidados paliativos, administrada a pacientes con cáncer terminal, donde se demostró que existe una mejoría en la calidad de vida de los mismos de un 27,6 % a 88,2 % en un lapso de tiempo de tres meses. Esto permite un control del dolor de 9 en la escala de EVA (Día cero) a un valor de 1 (Día 90) (56, 75).

3.3. Evaluación de la prescripción de morfina teniendo en cuenta indicación, esquema terapéutico y combinaciones medicamentosas

La prescripción médica es un acto científico, ético y legal por medio del cual el facultativo modifica el curso natural de una enfermedad o ejerce una acción de prevención. Su ejercicio responsabiliza al prescriptor con las consecuencias médicas, sociales, legales y económicas que ocurran con dicha intervención. Es el resultado de una serie de consideraciones y decisiones relacionadas con la evolución de una enfermedad y con el papel que los fármacos desempeñan en su tratamiento. Debe estar basada en la decisión médica derivada del examen de un paciente y de su necesidad terapéutica (76).

En ninguno de los 21 pacientes analizados se tuvo en cuenta el origen fisiopatológico del dolor (somático, visceral o neuropático), siendo esto determinante en la estrategia terapéutica a elegir conjuntamente con la evaluación del paciente. Este resultado no coincide con un estudio realizado en un hospital General Universitario de Valencia, en España, donde se reflejó el diagnóstico del dolor de cada paciente. En el 33,9 % de los casos (n=38) se diagnosticó un síndrome de dolor neuropático, en el 58 % (n=65) un síndrome de dolor somático y en los restantes 8,1% (n=9) un síndrome de dolor visceral (74).

En 14 de los pacientes estudiados se respetaron los criterios que establece la escalera analgésica, considerando la referencia en las historias clínicas de la utilización de tramadol 100 mg (1 ampula cada 8 horas), previo a la prescripción de morfina. En los casos restantes se detectó el uso inmediato de morfina, evidenciando el manejo del sistema

denominado ascensor analgésico, el cual, a diferencia de la escalera, cuenta con la inmediatez de respuesta tratando el dolor dependiendo de su grado, sin escalones y evitando así el sufrimiento del paciente durante el tiempo que tarda en recorrer los peldaños hasta llegar al fármaco adecuado. De acuerdo al criterio de Collado (2007), es la inadecuada aplicación de la escalera analgésica sobrevalorando los AINEs y desaprovechando los opioides potentes lo que provoca su ineficacia ante algunos tratamientos del dolor (77).

Las carencias que puede presentar por diferentes motivos la escalera analgésica, son enmendadas por el ascensor analgésico. Teniendo en cuenta que es muy poco probable que un cuadro de dolor crónico se cure, y normalmente el paciente alterna periodos de empeoramiento con otros de estabilización, la efectividad del ascensor analgésico es evidente ya que permite bajar o subir la dosis, ejerciendo de esta forma un adecuado control sobre el dolor (78).

Con lo anteriormente expuesto se plantea que la indicación de morfina en el período de estudio cumple parcialmente con los elementos evaluados, pues se manifestaron problemas en cuanto a la clasificación del dolor y el cumplimiento de la escalera analgésica de la OMS.

El esquema terapéutico propuesto a todos los pacientes incluidos en la investigación se evaluó como adecuado, reflejándose en todas las historias clínicas el total de dosis diarias de morfina a administrar, así como el intervalo de dosificación indicado.

En 15 casos se comenzó el tratamiento con una dosis de 60 mg diarios, equivalentes a un ampula de morfina 10 mg cada 4 horas, información reflejada en las historias clínicas. En cinco pacientes se ejecuta un incremento de dosis por no obtener el alivio del dolor deseado a corto plazo, cambiando a morfina 20 mg, equivalente a 120 mg al día con el mismo intervalo de dosificación y en el paciente restante (Paciente1021) se comienza tratamiento con una dosis de 120 mg al día, consumiendo 1 ampula de morfina 20 mg cada 4 horas. Este caso tiene como antecedente el consumo previo del medicamento desde su área de salud.

La administración de analgésicos por horarios permite que cada dosis sea efectiva antes de que la dosis previa haya perdido eficacia (9, 79). Los resultados obtenidos en este estudio coinciden con lo publicado por Díaz-Juvier y colaboradores en 2019, quienes exponen que para el dolor intenso se indican de 5-20 mg cada 4 horas por vía subcutánea o intramuscular. Si el dolor no disminuye, habrán de incrementarse las dosis a razón de

un 30-50 % de la dosis total administrada; si mejora, la dosis debe calcularse para 24 horas y dividirse en intervalos entre 4-6 horas (6).

Por otra parte, investigaciones recientes mostraron resultados diferentes al obtenido en el presente estudio, donde se utilizaron diferentes dosis en tres pacientes (7,5 mg/día; 22,5 mg/día y 180 mg/día), la dosis promedio de uso fue de 70 mg/día. Estas se encuentran por debajo del esquema de tratamiento, sin embargo, estas dosis se prescribieron a pacientes que pertenecen a la vejez, por lo que de acuerdo a la literatura, se recomienda disminuir la dosis o aumentar la frecuencia del uso del medicamento de acuerdo al dolor (28).

A partir de la revisión de las historias clínicas se extrajo la relación de todos los fármacos consumidos por los pacientes de estudio en conjunto con la morfina para tratar las patologías de base de los individuos y mantenerlos compensados, medicamentos que se relacionan en la tabla 3.2.

Tabla 3.2. Fármacos consumidos por los pacientes de estudio en conjunto con la morfina para tratar sus patologías de base.

Medicamento	Patología asociada
atenolol 100 mg tabletas	HTA
hidroclorotiazida 25 mg tabletas	
enalapril 20 mg tabletas	
nifedipino 10 mg tabletas	
furosemida 40 mg tabletas	
metildopa 25 mg tabletas	
metformina 250 mg	Diabetes mellitus
insulina NPHU-200	
salbutamol spray	Asma bronquial
fluticasona spray	
carbamazepina 200 mg tabletas	Epilepsia

Estas combinaciones medicamentosas se clasificaron como beneficiosas pues no se encontraron informes en la literatura consultada al respecto como responsables de interacciones y, por tanto, se consideraron adecuadas para la farmacoterapia de los

pacientes, exceptuando el atenolol, medicamento para el cual se reporta una potenciación de la toxicidad de morfina clasificándose esta unión como riesgosa (34).

Se encontró, además, la prescripción de medicamentos concomitantes y/o coadyuvantes que ayudan al manejo del diagnóstico principal (dolor por cáncer) y en ocasiones, se recetan los mismos para enfermedades subyacentes o complicaciones de otras condiciones clínicas. En 15 pacientes (71,4 % de la muestra) se combinó la morfina con AINEs, paracetamol y opioides débiles para obtener un efecto sinérgico y lograr un mayor alivio del dolor, lo que se representa en la tabla 3.3. Estas combinaciones se evaluaron igualmente como beneficiosas.

Tabla 3.3 Medicamentos empleados en combinaciones sinérgicas con la morfina para el tratamiento del dolor en la muestra de pacientes.

Medicamento	No. De pacientes	%
dipirona 500 mg tabletas	3	14.2
dipirona 600 mg ampula	2	9
diclofenaco sódico ampula	3	14.2
aspirina 500 mg tableta	1	4
paracetamol 500 mg tabletas	5	23.8
codeína 30 mg tabletas	1	4

Ortiz y colaboradores (2007) plantearon resultados similares en cuanto al empleo de los AINEs y de paracetamol mostrando un valor relativo en el dolor oncológico. Cuando éste es de carácter suave a moderado y cuando está provocado por metástasis óseas o por inflamación de tejidos blandos y músculo esquelético, sirven como medicación coadyuvante de los analgésicos opioides, proporcionando mejor analgesia y también ayudan a reducir la dosis de opioides (80).

En la muestra estudiada se detectaron cuatro casos en los que se utilizó amitriptilina 25 mg tabletas como fármaco coadyuvante en la terapia analgésica de los pacientes a pesar de documentarse en la literatura como responsable de interacciones medicamentosas con la morfina al aumentar los niveles plasmáticos de esta con posible potenciación de su acción (34).

En la práctica clínica existe un hábito de asociar antidepresivos a opioides para mejorar el tratamiento del dolor oncológico neuropático. Al examinar la relación beneficio–riesgo que

puede representar para el paciente la administración de este medicamento conjuntamente con morfina se clasificó como una combinación medicamentosa favorable pues resultan mayores las ventajas obtenidas en el alivio del dolor a pacientes oncológicos que los inconvenientes presentados en la terapia medicamentosa.

Suan y Vera (2019) en su estudio de utilización de medicamentos opioides en una IPS de atención médica domiciliaria de la ciudad de Bogotá, identificaron 14 medicamentos concomitantes recetados junto a la morfina, y dentro de estos se encontraron tres coadyuvantes. La amitriptilina mostró una frecuencia del 16,7 % en cuanto a la manifestación de interacciones con morfina y el paracetamol ascendió a un 25 %, siendo esta la más frecuente provocando la disminución del metabolismo del opioide (28).

En tres pacientes se combinó la morfina con dimenhidrinato como fármaco coadyuvante en la terapia analgésica. En la literatura consultada se plantea que esta unión puede aumentar los efectos anticolinérgicos e incrementar los efectos depresores del SNC. Esta combinación es aceptada al obtenerse mayores beneficios que dificultades en la terapia analgésica del paciente oncológico.

Con todos estos análisis se evaluó la prescripción de morfina durante el período de estudio como parcialmente adecuada, pues se detectaron dificultades referentes a los acápites indicación y combinaciones medicamentosas, constituyendo un indicador del incumplimiento de las buenas prácticas de prescripción. Esto podría traer consecuencias desfavorables de la terapia antiálgica al paciente oncológico, así como implicaciones en la salud del mismo. Se hace necesario realizar una prescripción adecuada para maximizar la efectividad, minimizar los riesgos y los costes y contribuir a lograr un uso racional de los medicamentos.

3.4. Principales Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM) manifestados en los pacientes de estudio

La utilización de medicamentos en nuestra sociedad no se encuentra exenta de riesgos de uso, no tan solo por la aparición de efectos adversos, sino también por la utilización inefectiva de los mismos o la no utilización en caso de necesidad. Todo ello da lugar a que puedan aparecer en los pacientes problemas de salud relacionados con el uso (no uso) de los medicamentos, a lo que denominamos genéricamente Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), y de los que derivan importantes consecuencias tanto sanitarias como económicas. Existe por tanto un amplio abanico de problemas de salud

que tiene que ver con los medicamentos, originados por muy diversas causas como se ha referido anteriormente.

Estamos en presencia de un RNM cuando el paciente experimenta una enfermedad o un síntoma que tenga una relación real o sospechada con la farmacoterapia. Existen diversos estudios sobre su prevalencia en población adulta, siendo la misma entre 2 y 29 %. No obstante, la mayoría de las investigaciones se centran en la detección de reacciones adversas o errores en la medicación (42).

A partir de la revisión de las historias clínicas se identifican varios RNM por inseguridad no cuantitativa, correspondiendo con reacciones adversas al medicamento (RAM). El fármaco produce efectos no deseados independientemente de la dosis. En la figura 3.8 se representan las reacciones adversas identificadas en la muestra, manifestándose en casi todos los pacientes una o varias de ellas y contabilizándose un total de 20 de diferentes tipos.

Se observó con mayor frecuencia la constipación, presente en un 95,2 % del total de individuos en estudio, representando el 25 % de todas las RAM descritas.

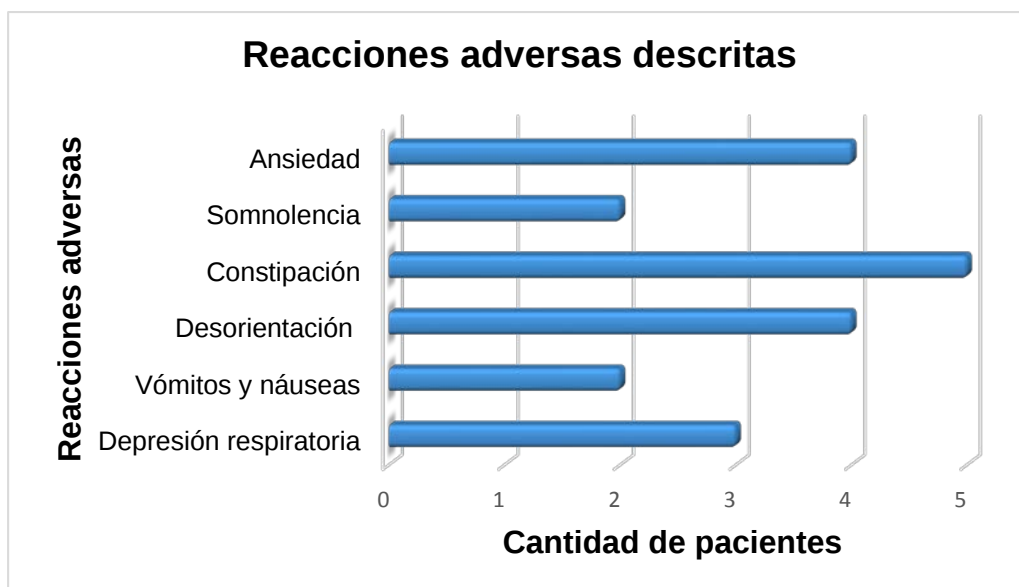


Figura 3.8: Reacciones adversas identificadas en la muestra de estudio.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) de los opiáceos ocurren hasta en un 80 % de los pacientes tratados, con afectación del aparato gastrointestinal en 30 % y en menor proporción en el resto de los aparatos y sistemas (81).

Los fármacos opioides inducen efectos secundarios gastrointestinales significativos por su propio mecanismo de acción (82). Varios autores describen las reacciones adversas asociadas al consumo de opioides y señalan la constipación como la más referida por los

pacientes, es un síntoma de alto impacto en el bienestar de los enfermos; evidenciándose de forma significativa independiente del tipo y dosis de opioide usado, el cual persiste a lo largo de todo el tratamiento (15, 83, 84).

El estreñimiento es un síntoma con frecuencia infradiagnosticado o infravalorado, debido a la variabilidad individual del ritmo intestinal y a la subjetividad del malestar que provoca (85).

En una investigación publicada recientemente, comparando opioides contra placebo en 54 sujetos con dolor no oncológico, la incidencia de estreñimiento estuvo presente en el 16,2 % de los pacientes tratados con opioides frente a un 5,3 % en el grupo placebo. Sin embargo, otros estudios dan cifras que llegan al 41 % en dolor no oncológico y al 90 % en dolor oncológico (86).

Solo dos de los casos analizados en esta investigación presentaron vómitos y náuseas, representando un 10 % de la muestra, lo cual contrasta con lo encontrado en la literatura. Nunes y colaboradores 2014, en un estudio publicado en la Revista Brasileira de Anestesiología destacaron que efectos como náuseas, vómito y estreñimiento pueden ser controlados con el uso profiláctico de antieméticos y laxantes. Los vómitos y náuseas son los efectos secundarios más frecuentes, lo cual supone uno de los principales factores que provocan el rechazo de uso tanto por parte de los pacientes como de algunos facultativos (55).

Otros efectos secundarios importantes provocados por el consumo de opiáceos, específicamente la morfina, son los manifestados sobre el SNC, evidenciándose varias reacciones adversas de esta índole en el presente estudio, cuatro pacientes presentaron desorientación y cuatro sufrieron de ansiedad. En estudio publicado en el 2014 se plantea que efectos secundarios como somnolencia o confusión se produjeron en un porcentaje muy pequeño de la población de dicho estudio (55).

En otro estudio publicado en 2013 de pacientes oncológicos tratados con opiáceos se encontró que la mayoría de éstos presentaba deterioro de sus funciones intelectuales; en relación con la cognición sólo se afectó en ocho de los 35 casos incluidos en la muestra de estudio (81).

Barrientos y Carpio en una investigación relizada en 2014 concluyeron que la frecuencia de depresión respiratoria mediante la evaluación de signos clínicos, como la disminución de la frecuencia respiratoria y la presencia de somnolencia se identificaron en un 10 % de los pacientes estudiados (87).

Suan y colaboradores en una investigación realizada en 2019 concluyeron que, en relación con los eventos con morfina, solo se presentó una RAM, correspondiente a depresión respiratoria y según la literatura es frecuente con este medicamento. Su gravedad es leve, puesto que no se requirió de ninguna medida terapéutica importante para tratarla y no se suspendió su tratamiento con el medicamento objeto de estudio, de acuerdo con la evidencia aportada por las historias clínicas (28).

Respecto a la manifestación de la depresión respiratoria, el mayor riesgo lo proporcionan las dosis altas y el uso de la vía parenteral, la cual puede prevenirse con una adecuada titulación de dosis y un monitoreo continuo de la función respiratoria, en caso de ocurrir con analgésicos opioides. Otros factores que influyen a su aparición son la edad avanzada, la coexistencia de enfermedades respiratorias, la repetición de las dosis, el uso concomitante de sedantes y el deterioro súbito de la función hepática o renal (79).

Estudios realizados en los últimos años han revelado que un número importante de los efectos no deseables de los medicamentos, se deben a fallos o errores que se producen durante el proceso de su utilización; su uso incorrecto puede ocasionar daños a la salud de los pacientes y puede llegar a comprometer su vida. La complejidad de la farmacoterapia y su duración, la falta de incorporación de tecnologías de la información, la segmentación de la asistencia sanitaria y el elevado número de medicamentos existentes en el mercado, son algunos de los factores responsables de la aparición de RNM, convirtiéndolos en causa importante de morbilidad (42).

3.5. Determinación del consumo de morfina teniendo en cuenta la dosis diaria definida (DDD)

Dada la alta frecuencia de eventos adversos presentes en el tratamiento con opioides se promueven estrategias que permitan la identificación del riesgo y monitoreo adecuado del uso de estos medicamentos; así como la medición del consumo hospitalario de opioides que puede calcularse por medio de la DDD por cada 100 camas/día. Establecer las características del uso de opioides en instituciones hospitalarias es indispensable para conocer la práctica habitual de su prescripción, poder establecer comparaciones entre instituciones oncológicas locales e internacionales, hacer seguimiento institucional sobre el manejo del dolor y adecuar las guías acerca del manejo de patologías oncológicas con el uso de estos fármacos (88).

Para el cálculo de la DDD/100 camas/día durante el período comprendido entre el 1 de noviembre de 2020 y el 31 de octubre de 2021 en el Hospital Oncológico Provincial "Marie

Curie", se realizó una proyección del consumo de morfina 10 y 20 mg parenteral teniendo en cuenta el número de pacientes hospitalizados durante dicho espacio de tiempo, tributarios a la indicación de estos medicamentos e incluidos en la investigación.

Durante el estudio que comprendió 365 días, la institución dispuso de 100 camas habilitadas para el ingreso de pacientes, con una ocupación del 92,5 %. El consumo de los medicamentos en cuestión en este período se muestra en la Tabla 3.4.

Tabla 3.4. Consumo de morfina 10 y 20 mg en el período de estudio.

Medicamento	Consumo en ámpulas	Consumo en mg
morfina 10 mg	1544	15440
morfina 20 mg	1095	21900

Con todos estos datos se obtuvo la DDD/100 camas/día para la morfina de 10 y 20 mg, con valores de 0,05 y 0,03 respectivamente. Con estos resultados se evidenció el bajo consumo de este fármaco, con menos de 1 DDD/100 camas/día, mostrando su escasa utilización y, por consiguiente, el inadecuado manejo del dolor en el paciente oncológico en el hospital. Uno de los aspectos que puede estar influyendo en estos resultados es la opiofobia, pudiendo manifestarse como el empleo de dosis inferiores a las requeridas o la no utilización de este grupo de fármacos (89, 90). Otro elemento importante que conllevó a estos valores es que entre los meses de julio a octubre de 2021 la institución estuvo prestando atención a pacientes positivos a la COVID-19, alejándose de su tarea fundamental que es el cuidado al paciente oncológico y sus complicaciones, disminuyendo considerablemente en este período el consumo de morfina 10 y 20 mg.

Buitrago y colaboradores (2014) realizaron un estudio para describir el uso e indicación de analgésicos opioides en la población hospitalizada del Hospital de San José de Bogotá, obteniendo como resultado un consumo de morfina expresado por 2 DDD/100 camas/día y resultando también mayor que el obtenido en el presente estudio, indicando así un buen manejo del dolor en esa institución de salud (91).

Los resultados de este análisis demuestran que aún existen deficiencias en el empleo de opioides para el manejo del dolor por cáncer en pacientes hospitalizados, por lo que es necesario realizar un seguimiento periódico del uso de medicamentos opioides y el cálculo del consumo del mismo en las instituciones para que permitan ofrecer tratamientos oportunos y efectivos para el alivio del dolor.

Conclusiones



Conclusiones

1. La muestra de estudio quedó conformada por 21 pacientes (7 hombres y 14 mujeres), con una edad promedio de $55,6 \pm 9,9$ años, pertenecientes a la raza blanca en su mayoría. Se identifica la HTA como el antecedente patológico personal de mayor incidencia y las localizaciones anatómica más frecuentes fueron mama y cérvico-uterino.
2. Doce pacientes presentaron estilos de vida que incluyen hábitos tóxicos (tabaquismo y alcoholismo) y la evaluación del dolor empleando la EVA se describió solamente en el 43 % de los casos.
3. La prescripción de morfina durante el período de estudio se evaluó como parcialmente adecuada pues se detectaron dificultades referentes a los ítems indicación y combinaciones medicamentosas, constituyendo un indicador del incumplimiento de las buenas prácticas de prescripción.
4. Se identifican 20 RNM por inseguridad no cuantitativa, correspondiéndose con reacciones adversas al medicamento, siendo la constipación la de mayor frecuencia.
5. Los valores obtenidos para la DDD/100 camas/día para la morfina 10 y 20 mg, fueron de 0,05 y 0,03 respectivamente, resultados que reflejan el bajo consumo de estos fármacos y el inadecuado manejo del dolor en la institución.

Recomendaciones



Recomendaciones

- Realizar un estudio de utilización de todos los medicamentos opioides (débiles y fuertes) incluidos en el Cuadro Básico de Medicamentos del Hospital Oncológico Provincial de Camagüey "Marie Curie".
- Realizar estudios de utilización de morfina en otras instituciones de salud de la provincia, abarcando un año, para determinar la DDD/100 camas/año y establecer comparaciones.
- Capacitar al personal médico sobre el uso de la morfina y las regulaciones existentes para su prescripción, dispensación y control por medio de cursos y talleres.
- Instruir al personal médico sobre la correcta evaluación del dolor para lograr una mejor efectividad del tratamiento en los pacientes oncológicos.

Bibliografía



Bibliografía

1. Padrón JG. Prevención y lucha contra el cáncer. Medisur 2012;10(2).
2. Vallejos A , Ávila MP, Latorre SI, Ruano CA, Delgadillo J, Hernández HE, Manosalva GP, Malaver SC, Torres PA, Bernal GE, Andrea Tovar, Caicedo LM. . Prescripción de analgésicos y reacciones adversas en pacientes hospitalizados. Rev Colomb Cienc Quím Farm. 2018;47(1):86-104.
3. Ortiz LM. Manejo del dolor oncológico. [Trabajo para optar por el título de Químico Farmacéutico]. España: Universidad de La Laguna ; Junio 2019. .
4. Webster LW. Predicting aberrant behaviors in opioid treated patients: preliminary validation of the opioid risk tool. Pain Med. 2005(6):432-42.
5. Cooper T, Gray A, Krane E, Sethna N. Opioids for chronic non-cancer pain in children and adolescents. Cochrane Reviews. 2015;10(7):2-4.
6. Díaz Juvier Y, Hernández Ortega Y, Hernández Rodríguez L, Cuevas Pérez O, Fernández Ruiz D. Tratamiento del dolor en el paciente oncológico. Medisur 2019;17(4):552-61.
7. León MX , Martínez S, Ibatá L. Recomendaciones basadas en evidencia para el manejo del dolor oncológico (revisión de la literatura). Revista Mexicana de Anestesiología. 2019;42(1):45-55.
8. Grau MR. Cuidados paliativos en pacientes con cáncer avanzado: 120 preguntas y respuestas. Ecimed CNICM- Infomed. 2009;3(2):25-30.
9. Bruera E. Guías para el manejo Clínico: Cuidados Paliativos. Revista OPS/OMS. 2003;7(3):10-5.
10. Carreño D. "Cuidados Paliativos en Urgencias de Hospitales Públicos de Portoviejo. 2016" ["Trabajo de titulación especial" para la obtención del grado de magister en emergencias médicas.]. Guayaquil – Ecuador. Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas; 2017.
11. Dab A. Estudio del consumo de opioides en la comunidad de Madrid entre 2004 y 2014 [Tesis doctoral]. Madrid; 2017.
12. Coronel AGA. Evaluación del Manejo del Dolor en Pacientes terminales de la Unidad de Cuidados Paliativos de Solca Loja. Período Noviembre 2015 – Noviembre 2016 [Tesis Previa A La Obtención Del Título Médico General]. Loja – Ecuador. Universidad Nacional de Loja; 2017.
13. Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. Oncología. 2005;28(3):139-43.
14. Hernán R. Manejo del dolor en el cáncer. Rev Med Clin Condes. 2013;24(4):661-66.
15. Martínez I, García PJ, Saturno F. Tratamiento del dolor oncológico en adultos. Guía de Práctica Clínica. 2017;3(4):55-63.
16. González MV, Florez S. Uso de Opioides en tratamiento del dolor. Medición del dolor. Manual para Latinoamérica. 2011;22(8):30-6.
17. Rodríguez RF , Rodríguez MF. Tratamiento farmacológico del dolor en pacientes con cáncer. Colombia Médica. Nov 2016; 37(3).
18. Araujo MG, Pascual J, Castañeda M, Pezonaga L, Borque JL. Treatment of pain in the oncology patient. Anales Sis San Navarra. Pamplona. 2004;27(3).
19. Khosravi P, Pérez G. Management of cancer pain. An Med Interna (Madrid), Servicio de Oncología Médica. nov. 2007;24(11):1-3.
20. German. Guideline Program in Oncology. Guideline Palliative Care Short 2015;11(8):990-2.

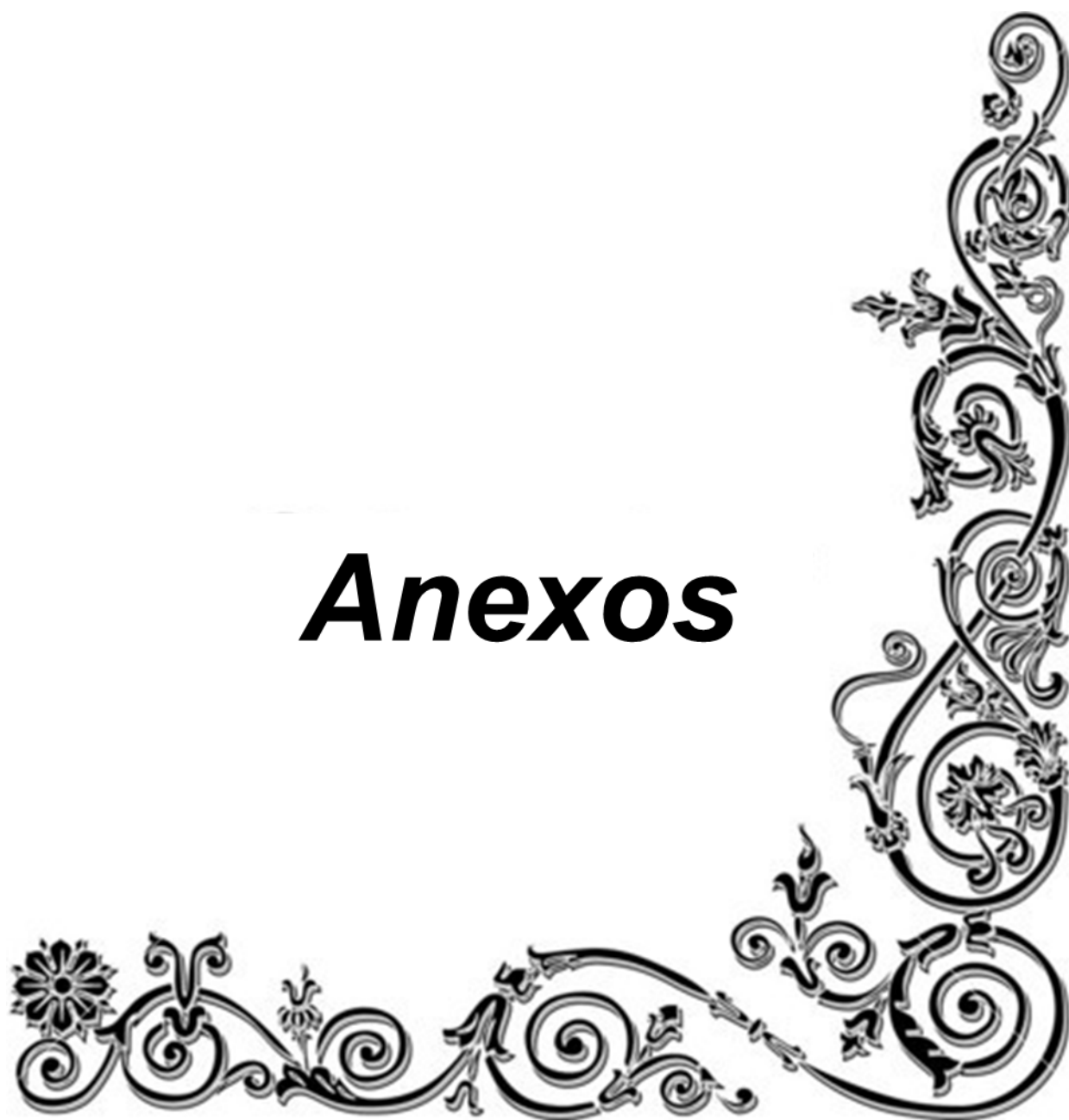
21. Guzmán M , Delgado CM, Pérez A, Rueda M. Manejo del dolor crónico en Atención Primaria. Perfil de prescripción. Rev Soc Esp Dolor 2014;21(4):130-45.
22. Torres LM, Pernia A, Martínez J, Micó JA. De la escalera al ascensor. Rev Soc Esp Dolor. 2002;(5):289-90.
23. Guevara U. Terapia analgésica en el dolor oncológico. Revista Mexicana de Anestesiología 2013;36(1).
24. Majumdar DA, Kundu R, Mukherjee D, Hazra B, Mitra T. Intravenous paracetamol infusion: Superior pain management and earlier discharge from hospital in patients undergoing palliative head-neck cancer surgery. Perspect Clin Res. 2014;5(4).
25. Chaparro LE, Arbeláez LM. Coadyuvantes analgésicos en dolor por cáncer. Utilización de la herramienta de preguntas clínicas de PubMed. PubMed. 2010;78:189-94
26. Torre JA, Callejo Orcasitas A, Gomez S. Coadjuvant analgesic drugs in the treatment of pain. Gaceta Médica de Bilbao. 2007;104(4):156-64.
27. Guirola DYP. Are necessary the opioids and the adjuvants in the acute pain? Rev cuba anestesiología reanim. ene.-abr 2012;11(1).
28. Suan A. Estudio de utilización de medicamentos opioides en una IPS de atención médica domiciliaria de la ciudad de Bogotá, durante la prestación de servicio médico a pacientes en los años 2014 - 2017. [Trabajo para optar por el título de Químico Farmacéutico]. Bogotá. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA; 2019.
29. Trescot A, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. Pain Physician. 2008;11(2):133-53.
30. Plá A, González H, Ferrari C, Olmedo M, Rodriguez J, Castellano L, Demassi P, Furtado F, Couture E. Estudio del Consumo de Opioides para tratamiento de dolor en Uruguay Periodo: Enero 2015 – Diciembre 2016. Ministerio de Salud Pública. Division sustancias controladas. 2017;19(1):4-10.
31. Regueira SM , Díaz J. Escalera analgésica en el tratamiento del dolor oncológico. Revista Electrónica Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta. 2015;40(12) :100-15.
32. González P. Pharmacological Management of Cancer Pain in Adults. National Clinical Guideline. 2015;15(9):45-7.
33. Ibáñez M, Callejas M, Placido J, Gálvez R. Terapéutica: Tratamiento del dolor. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. Barcelona. 2018;2(6):124-8.
34. Alfonso I, Alonso L, Broche L, Delgado I. Formulario Nacional de Medicamentos. 4ta ed. La Habana, Cuba: CECMED-MINSAP. 2014;2:1-4.
35. Bandieri E, Ripamonti C, Artioli F, Sichiatti D, Fanizza C. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. J Clin Oncol. 2016;34(5):436-42.
36. Jimenez P. Las reacciones adversas y el Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos. Farmacovigilancia II .Enero 2018; 36(2):98-104.
37. Longson D, Bennett M. Palliative care for adults: strong opioids for pain relief: The National Institute for Health and Care Excellence. Nice Clinical Guidelines. 2016;10(5):140.
38. Swarm R, Anghelescu D, Benedetti C, Buga S, Cleeland C. Adult cancer pain. J Natl Compr Canc Netw. 2013(11):992-1022.
39. Regy MF. Farmacología clínica en el dolor. Guía Práctica del Uso Racional de Analgésicos Opioides. 2010-2012;2(2):10.
40. LLigoña A, Guardia J, Álvarez JA. Problemas en el manejo de los analgésicos opioides. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. junio de 2017;4(3):71-88.
41. Rodríguez G. Abuso de opioides causa alto número de infecciones cardíacas y es “epidemia” en EE.UU. CUBADEBATE, Habana. Cuba 18 septiembre 2019.

42. García JC. RNM en pacientes del Servicio de Medicina Interna 7C en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en los meses de febrero y marzo de 2012. [Informe de prácticas pre profesionales para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico] Universidad Nacional de Trujillo-Perú. 2013.
43. Bocanegra JC. Reporte de casos de eventos adversos en bogotá D.C. con medicamentos objeto de alerta sanitaria en Colombia (febrero de 2009 – junio de 2019) [Trabajo de Grado]. Bogotá D.C. Universidad de Ciencias Ambientales y Aplicadas (U.D.C.A). 2020.
44. Gastelurrutia MA, Martínez F. Ars Pharm. Resultados negativos asociados a la medicación. 2016;57(2):89-92. .
45. Pharm A. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Comité de Consenso. 2007;48(1):5-17.
46. Figueras A, Narváez E. Fundamentos metodológicos de los EUM. Una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. Proyecto de Modernización del Sector Salud DRPS MINSA. Managua (Nicaragua). febrero de 2003;8(6):110-5.
47. González B, Cabeza A, Díaz JA, Ortún V, Álamo F. Estudios de Utilización de Medicamentos y registros de datos en Atención Primaria. Rev cub medic. 2005;2:45-54.
48. Velázquez P. Estudio fármaco epidemiológico del uso de analgésicos en el Hospital General “B” ISSSTE Pachuca. [Tesis que para obtener el grado de Maestra en Ciencias Biomédicas y de la Salud]. México. 2012.
49. Berg C, Litlekare I. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Drug Statistics Methodology. 2013:22-30.
50. Reyes D, Mohar A, Meneses A. Epidemiología del dolor por cancer. Rev Soc Esp Dolor 2011;18(1):18-34. .
51. Moya M , Ropero R, Sedeño C, Ramos M, Fernández RA. Prescripción de morfina en pacientes atendidos en el Instituto de Oncología y Radiobiología Revista Cubana de Farmacia 2016;50(2).
52. Castañeda A. Calidad de vida y adherencia al tratamiento de personas con enfermedad crónica oncológica. Revista Cuidarte. 2014;6(1):50-5.
53. Mendoza M, Arraz J. La oncología en la Atención Primaria de Salud. Rev Cubana de Medicina. 2010;2:12-6.
54. Anuario Estadístico de Salud. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Cuba. 2018:8-10.
55. Nunes B, Kimiko R. Morfina como primer medicamento para el tratamiento del dolor por cáncer. Revista Brasileira de Anestesiología. 2014:236-40.
56. Galindo JP. Tratamiento paliativo con morfina en pacientes oncológicos adultos mayores”. [Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Médico.]. Cuenca - Ecuador. Universidad Católica de Cuenca. 2020
57. Cabianca C, Menegheti G, Bernardi I, Gurgel S. Comparação entre Escala de Performance de Karnofsky e Escala de Avaliação de Sintomas de Edmonton como determinantes na assistência paliativa. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica. 2017:2-5. .
58. Antolinez AM, Molina BM, López D. Consumo de opioides en pacientes hospitalizados en un centro oncológico. Revista Colombiana de Cancerología. 2017:194-201.
59. Jaramillo JJ. Incidencia de cáncer en el hospital de la SOLCA Guayaquil. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2019;35(2):783.
60. Martínez AJ. ¿Es la raza un criterio útil en la práctica médica?. Rev Cubana Med Gen Integr. 2006;22(1).

61. Duarte F, Santos R. Caracterización epidemiológica de pacientes con cáncer de mama, admitidas en el centro de cáncer "Emma Romero de Callejas" 1999 a 2009. *Rev Fac Cienc Méd.* 2011;8(2):32-45.
62. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020. Atlanta: Sociedad Americana Contra el Cáncer. 2018;23(6):40-42.
63. Argote L, Delgado R, Domínguez D. Factores de riesgo del cáncer de mama en pacientes diagnosticadas en el Hospital Julio Trigo. *Revista Cubana de Salud y Trabajo.* 2010;11(1):3-6
64. Usarralde A, Vidal A. Estudio de prescripción de opioides mayores para el control del dolor en pacientes hospitalizados. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 2018;25(6).
65. Ochoa A. Incidencia de pacientes fumadores en un grupo poblacional. *Rev Cubana Enfermer.* 2004;20(3).
66. Domínguez A, Emperatriz M. Incidencia de cáncer cérvico uterino en mujeres en edad fértil, atendidas en la consulta externa en un Hospital de Especialidades en la ciudad de Guayaquil, entre 2019-2020. [Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Licenciada en Enfermería.]. Guayaquil. Ecuador: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. 2 de abril del 2020.
67. Márques HM. Relación entre el consumo de alcohol y el cáncer: Universidad de Salamanca. *Rev Hepatology.* 2018; 10:199-214.
68. Hernández C, González N. Estudio de agregación familiar de cáncer de mama en el área de "La Jagua", municipio Santa Cruz del Sur, Camagüey . *Rev Cubana Genet Comunit.* 2016;10(3):67-74.
69. Pollán M, Pérez B, Aragonés N, Lope V. Situación epidemiológica del cáncer de mama en España. *Psicooncología.* 2007;4(2-3):231-48.
70. Robles J, Maffuz A, Rodríguez S. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. *Ginecol Obstet Mex.* 2011;79(8):482-8.
71. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana. Ministerio de Salud Pública Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. 2019:20-25.
72. Anuario Estadístico de Salud. Camagüey. Camagüey Cuba: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Departamento de Estadística Dirección Provincial de Salud .Camagüey. 2017;30-32.
73. Bravo E, Guerra D, Oliva M. Cáncer cérvico uterino: prevención y tratamiento, Cienfuegos jul.-ago. 2020. *Medisur.* 02-Ago-2020;18(4).
74. Monsalve V, De Andrés J. Utilidad del Índice de Lattinen (IL) en la evaluación del dolor crónico: relaciones con afrontamiento y calidad de vida. *Rev Soc Esp Dolor.* 2006;4:216-29.
75. Ozcelik H, Sonmez E, Aksoy F, Uslu R. Reliability and validity of the Turkish version of the EORTC QLQ-C15-PAL for patients with advanced cancer.. *Palliative and Supportive Care.* 2016;14:628-34.
76. Díaz IA. Manual de buenas prácticas de prescripción. Programa Nacional de Medicamentos. Cuba. 2014;5(1):26-30.
77. Collado F. Asociación de Fentanilo TTS matricial + Citrato de Fentanilo Oral Transmucosa (CFOT), en pacientes que no han recibido tratamiento previo con opioides y padecen dolor crónico intenso de etiología osteoarticular. Haciendo realidad el Ascensor Analgésico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2007;4:257-65.
78. Manzano V. La decadencia de la escalera analgésica frente a la efectividad del ascensor analgésico. *Revista Enfermería Castilla y León.* 2014;6(1):23-30.

79. Pérez N, Díaz I, Antón M. Hábitos de prescripción y conocimientos sobre analgésicos opioides en profesionales de la Pediatría. *Revista Habana Ciencias Médicas* [Internet] 2018;18(1):60-73. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index>.
80. Ortiz V, Arroita A, Aguilera L, Azkue J. Antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol en el tratamiento del dolor. *Gac Med Bilbao*. 2007;104(4):148-55.
81. Martínez E, Serratos MC, Mejía R, Roa L. Reacciones adversas con la administración de opiáceos en pacientes hospitalizados. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2013;36(2):98-104.
82. Camilleri M, Katzka DA. Opioids in gastroenterology: treating adverse effects and creating therapeutic benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(9):1338-49.
83. Lara A, Basantes A, Bistre S, Bonilla P, Duarte E. Latin American guidelines for cancer pain management. *Pain Manag*. 2017;7(4).
84. Alvarez J, Sanchez R, Guardia J, Henche A. Guía consenso para el buen uso de los analgésicos opioides. 2017;4(3):105-10.
85. Valencia J. Estreñimiento inducido por opioides: la otra epidemia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2020;27(1).
86. Anchair BH. Review in Opioid-Induced Constipation. *Drugs*. 2019;79(11):1241-7.
87. Barrientos E. Efectos adversos según administración de coadyuvantes opioides: Morfina versus Fentanil por vía intratecal. *Revista Médico-Científica "Luz y Vida."* 2014;5(1):12-6.
88. Antolínez AM, Molina BM, López D. Consumo de opioides en pacientes hospitalizados en un centro oncológico. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2017;21(4):194-201.
89. Alvarez JA, Sanchez RM, Guardia J, Henche AI. Guía consenso para el buen uso de los analgésicos opioides. 2017;4(3):125-36.
90. Jimenez M. Análisis del consumo de opiáceos en Colombia desde dos perspectivas diferentes. Universidad Autónoma de Barcelona. *Rev Soc Esp Dolor*. 2016;8:210-15.
91. Buitrago CL, Ibarra N, Velásquez F, Molina B. Analgésicos Opioides en pacientes hospitalizados. *Repert med cir*. 2014;23(4).

Anexos



Anexos

Anexo 1: Modelo de solicitud y entrega de estupefacientes, psicotrópicos y sustancias de efectos similares sujetos a control.

MODELO 32-04-01		SOLICITUD Y ENTREGA DE ESTUPEFACIENTES, SICOTROPICOS Y SUSTANCIAS DE EFECTOS SIMILARES SUJETOS A CONTROL		No DE SOLICITUD: (1)					
MINISTERIO DE SALUD PUBLICA ESTUPEFACIENTES Y SICOTROPICOS				No DE ENTREGA: (2)					
UNIDAD SOLICITANTE: (3)				CÓDIGO R.E.U.P. (4)					
DIRECCIÓN DE LA UNIDAD: (5)		MUNICIPIO:		PROVINCIA:					
ESTE MODELO SE EMPLEARÁ EXCLUSIVAMENTE EN LOS PROCEDIMIENTOS DE DISTRIBUCIÓN PARA SOLICITAR Y ENTREGAR LOS PRODUCTOS QUE CONSTITUYAN ESTUPEFACIENTES, SICOTROPICOS Y SUSTANCIAS DE EFECTOS SIMILARES QUE ESTÁN SOMETIDOS A CONTROL NACIONAL E INTERNACIONAL									
Fila	DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO (6)	UM (7)	DOSIS (8)	FORMA FARMACEUTICA (9)	CANTIDAD			DECLARACIÓN DE EXISTENCIA (13)	TOTAL CONSUMIDO EN EL AÑO ANTERIOR (14)
					SOLICITADA (10)	APROBADA (11)	ENTREGADA (12)		
1									
2									
3									
4	PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN DESDE ESTA FUENTE								
5									
6									
FUNDAMENTACIÓN: (15)									
SOLICITADO POR: (16)		APROBADO POR: (17)			VERIFICADO POR: (18)				
NOMBRE Y APELLIDOS		NOMBRE Y APELLIDOS			NOMBRE Y APELLIDOS				
FIRMA Y CUÑO D M A		FIRMA Y CUÑO D M A			FIRMA Y CUÑO D M A				
SOLAMENTE PARA USO DEL ALMACÉN									
NOMBRE DEL ALMACÉN: (19)		DESPACHADO POR: (20) NOMBRE Y APELLIDOS _____ FIRMA _____ D _____ M _____ A _____							

Anexo 2: Modelo SC-2-14: Tarjeta de Estiba.

[illegible]

Anexo 3: Modelo 32-17-01: Recetas dobles foliadas para la prescripción de estupefacientes, psicotrópicos y sustancias de efectos similares.

Med. 32-17 MINISTERIO DE SALUD PUBLICA ESTUPEFACIENTES Y SICOTROPICOS		RECETARIO CONTROL DE ESTUPEFACIENTES Y SICOTROPICOS EN CENTROS ASISTENCIALES		A 02 158414	
UNIDAD:				Recetas { UNIDAD FARMACIA	
R/ NOTA: SOLAMENTE SE PODRA FORMULAR UN MEDICAMENTO EN CADA RECETA.					
PACIENTE - NOMBRE:					
HISTORIA CLINICA:	SALA:	CAMA:	DIA MES AÑO		
DIAGNOSTICO:	DOSIS:				
FACULTATIVO - NOMBRE:	EXPEDIENTE No.:				
DIRECCION:		FIRMA DEL FACULTATIVO			
UNIDAD DONDE SE REALIZO LA INSCRIPCION:					
DESPACHESE SOLAMENTE EN FARMACIAS DE CENTROS ASISTENCIALES					

Anverso

DESPACHADO POR:		FARMACIA UNIDAD:			
DIRECCION - CALLE O CARRETERA:		No. o Km.:	LOCALIDAD:		
MUNICIPIO:		PROVINCIA:			
AÑO MES DIA		DIRECTOR TECNICO DE LA FARMACIA			

Reverso
Anexo 4:

Tabla 3.1: Caracterización de la muestra de estudio.

Clave	Edad	Sexo	Raza	Antec. patológicos	Alergia medicamentosa	Hábitos Tóxicos	Diagnóstico
4320	63	M	Negra	---	---	Tabaquismo	Cáncer de amígdala
0121	61	M	Negra	---	---	---	ADC próstata+ metástasis ósea
0221	52	F	Mestiza	HTA	---	---	Oncopatía de cérvix + metástasis abscedada en región inguinal derecha
0321	69	M	Blanca	HTA Diabetes	---	---	ADC próstata (Etapa III)
0421	59	M	Blanca	HTA Diabetes	---	Tabaquismo	Carcinoma epidemioide del borde anal
0521	58	F	Blanca	HTA Asma bronquial	---	Tabaquismo	Neoplasia de mama izquierda localmente avanzada + Sepsis tumoral

072 1	35	F	Blanca	--	----	---	Neoplasia de mama derecha + Metástasis pulmonar y ósea.
082 1	45	F	Blanca	Asma bronquial	---	---	ADC ovario avanzado
092 1	51	F	Blanca	Leucemia	Diclofenaco de sodio	---	Neoplasia de mama izquierda+ Metástasis ósea y cerebral
102 1	59	F	Blanca	HTA	---	Alcoholismo	Melanoma miembro superior derecho
142 1	57	F	Blanca	---	Dipirona	Tabaquismo o Alcoholismo	Neoplasia de parótida+ Metástasis pulmonar, digestiva y ósea
192 1	59	F	Blanca	---	Penicilina, Ciprofloxacina	Tabaquismo o	Neoplasia de vejiga+ sepsis del lecho tumoral

202 1	39	F	Mestiza	---	---	Tabaquismo	Carcinoma de células escamosas no queratinizante del cuello uterino
222 1	38	F	Blanca	---	---	---	Neoplasia de colon+ uropatía obstructiva
232 1	46	F	Blanca	HTA Diabetes	---	---	Carcinoma de mama izquierda
242 1	57	M	Blanca	Epilepsia	---	Tabaquismo	Neoplasia de vejiga+ metástasis pulmonar
272 1	59	F	Blanca	HTA	Captopril Enalapril Ciprofloxacina	---	Neoplasia de cérvix+ metástasis ósea
292 1	74	M	Negra	---	---	Tabaquismo	ADC de próstata+ metástasis rectal baja+ sepsis
302 1	54	F	Blanca	HTA	---	Tabaquismo	Neoplasia de mama derecha+

							Metástasis ósea
322 1	76	M	Blanca	---	---	Tabaquismo	Neoplasia de pulmón derecha+ compresión
332 1	58	F	Blanca	HTA Diabetes tipo 2	---	Tabaquismo Alcoholismo Otros: Café	Carcinoma de mama derecha