

## REPORTE DE CASOS

### Infusión subcutánea continua de morfina en paciente con disnea tumoral avanzada. Reporte de caso y revisión de la literatura

### Continuous subcutaneous infusion of morphine in a patient with advanced tumor dyspnea. Case report and literature review

John Lidemberto Cárdenas 

Fecha de sometimiento:23/05/2021, fecha de aceptación:10/08/2021

Disponible en internet: 30/06/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.794>

#### Abstract

A clinical case is presented in a patient with tumor dyspnea associated with an advanced and progressive oncological disease that requires symptomatic management and that required different pharmacological strategies, achieving greater benefit with the administration of opioids through continuous subcutaneous infusion. At the end, a review is made on the management of tumor dyspnea, alternatives and barriers, with emphasis on the usefulness of this type of strategy, comparing it with others available.

**Keywords:** dyspnea; neoplasm; opioids; infusion, subcutaneous

#### Resumen

Se plantea un caso clínico de un paciente con disnea tumoral asociada a una enfermedad oncológica avanzada y en progresión que requiere manejo sintomático, para lo cual fue necesario la implementación de diferentes estrategias farmacológicas, alcanzando mayor beneficio con la administración de opioides a través de infusión subcutánea continua. Al final, se hace una revisión sobre el manejo de la disnea tumoral, alternativas y barreras, con énfasis en la utilidad de este tipo de estrategia comparándola con otras disponibles.

**Palabras clave:** disnea, cáncer, opioides, infusión subcutánea

#### Introducción

La disnea es definida como una sensación subjetiva desagradable de falta de aire. En pacientes con cáncer la prevalencia varía entre el 29% y el 74% dependiendo del estadio de la enfermedad. Es uno de los síntomas que genera mayor impacto en todas las esferas de la vida de los pacientes y sus familias, física, psicológica, social y espiritual (1). Adicionalmente, la disnea de origen tumoral conlleva un pésimo pronóstico a corto plazo.

El manejo de la disnea tumoral es un reto en la práctica clínica, desde el cuidado primario hasta los especialistas en cuidados paliativos. Las terapias habituales en el manejo de la dificultad respiratoria, como la terapia broncodilatadora, el oxígeno y los esteroides, son de poca utilidad (2, 3). Los médicos son reacios al uso de morfina en pacientes con disnea por el riesgo de efectos adversos, como náuseas y sedación, pero especialmente, por el temor a una falla respiratoria secundaria a su uso, reservándola para estadios muy avanzados (1). A pesar de todo eso, la evidencia recomienda el uso de opioides potentes

como piedra angular en el manejo farmacológico de la disnea refractaria (2-4).

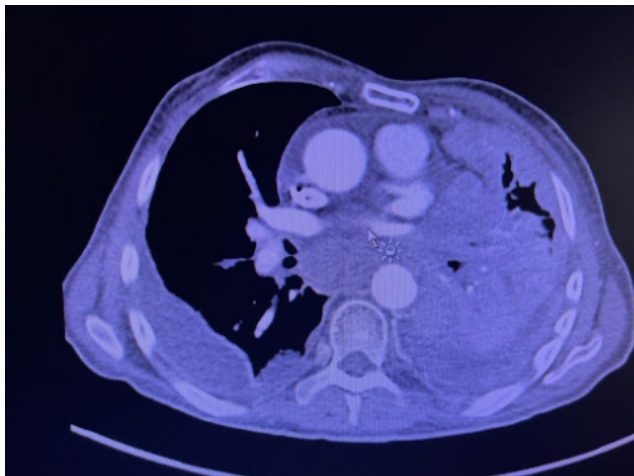
Los pacientes en fases finales de la vida usualmente requieren rutas alternas a la vía oral o intravenosa para la administración de medicamentos, debido a alteraciones gastrointestinales, deterioro severo del estado general, alteración de sensorio o síntomas mal controlados; pero la evidencia sobre la efectividad de estas vías alternas, al igual que el uso de otros opioides diferentes a la morfina, es más limitada.

La vía subcutánea ha sido la ruta alterna de administración de medicamentos más frecuentemente utilizada; ha mostrado ser de fácil acceso, segura y confiable (3, 5). Se han evaluado diferentes formas de administración de opioides por vía subcutánea o intravenosa, como la aplicación intermitente en bolos y la infusión continua, con resultados variables en cuanto a tolerancia y efectividad. La infusión continua ha mostrado mejor tolerancia, menos efectos adversos y mejor respuesta al evitar las variaciones de las concentraciones valle y pico (4, 6).

### Caso clínico

Paciente de 66 años, casado, con 2 hijos, vive con la esposa. Tiene diagnóstico de mesotelioma pleural de patrón epitelioide, irreseccable. Recibió manejo con quimioterapia paliativa, esquema pemetrexed-cisplatino, luego continúa terapia de mantenimiento con pemetrexed. Más adelante, se documenta progresión tumoral, recibe segunda línea de quimioterapia con esquema gemcitabina-carboplatino. En revaloración, de nuevo presenta signos de progresión tumoral peritoneal y obstrucción intestinal secundaria que requirió ileostomía. En la última evaluación por oncología, presenta disnea y se hospitaliza con diagnósticos de mesotelioma pleural en progresión, disnea tumoral, dolor visceral, declinación funcional y anorexia-caquexia. Se inician estudios y manejo multidisciplinario por oncología, medicina interna, dolor y cuidados paliativos, nutrición, psicología y rehabilitación. En imágenes se observa atrapamiento del pulmón izquierdo y derrame pleural loculado (Figura 1). Se inicia manejo sintomático para la disnea y el dolor con morfina venosa 3mg cada 4horas (18 mg/día) y dosis de rescate de 2 mg a necesidad, oxígeno por cánula nasal a 3 litros/minuto, hioscina 20 mg cada 8horas (60 mg/día), laxante bisacodilo 5 mg/día

y ondansetron 4 mg cada 8 horas (12 mg/día) como antiemético. Persiste progresión de la disnea a pesar de manejo instaurado. Se adiciona dexametasona 4 mg cada 8horas (12 mg/día) y nebulizaciones con beta2 agonista por presencia de broncoespasmo. Es llevado a toracentesis guiada por ecografía drenando 500 cc con poca mejoría. El paciente conoce su diagnóstico y también el pronóstico, percibe adecuado apoyo familiar, acepta todas las medidas que le mejoren su calidad de vida y controlen sus síntomas. Manifiesta que desea participar en el matrimonio de su hija el próximo mes. Por persistencia de la disnea requiere escalar las dosis de morfina hasta 6 mg cada 4 horas (36mg/día) sin adecuada respuesta y con aparición de mareo, somnolencia, náuseas y vómito, por lo que se decide rotar a hidromorfona en dosis equianalgésicas (morfina: hidromorfona 6:1) 1 mg cada 4 horas (6 mg/día); se adiciona haloperidol para control de náuseas y vómito persistentes y dosis bajas de midazolam 1 mg cada 6 horas para mejorar patrón de sueño y ansiedad. A pesar de esto, persiste con mal control sintomático, requiere aumento de la concentración de oxígeno suplementario con venturi al 50%, por lo que se escalan dosis de hidromorfona a 2 mg cada 4 horas (12 mg/día) con mejoría parcial de disnea, disminución de las náuseas, el vómito y el dolor abdominal. 48horas mas tarde empeora nuevamente la disnea e inicia con delirium, marcado trabajo respiratorio. Se decide iniciar morfina en infusión intravenosa continua con bomba de infusión en dosis equivalentes y titulando lentamente hasta lograr mejor control de la disnea. Adicionalmente, se suspenden dexametasona y hioscina por ser factores de riesgo para desarrollar delirium. Se habla con la familia sobre la opción de sedación paliativa. Presenta mejor control del dolor, la disnea y mejoría del delirium con el uso de morfina en infusión continua. Planeando el retorno a casa, se cambia la vía de administración de la infusión de morfina a vía subcutánea continua con bomba elastomérica a 5 mg/h con buena tolerancia y manteniendo adecuada paliación de sus síntomas. Logra mantener relación con sus familiares y se realiza un acto ceremonial institucional del matrimonio de la hija en el que puede participar. 12 días más tarde, presenta franco deterioro clínico y fatiga respiratoria; se aumenta dosis de midazolam para realizar una sedación paliativa que permita el control de la disnea y evitar sufrimiento. El paciente fallece tranquilo en compañía de su familia.



*Figura 1. Extenso engrosamiento nodular de la pleural hemitórax izquierdo, atelectasia lóbulo inferior izquierdo y derrame pleural loculado bilateral. Presencia de adenopatías mediastinales.*

## Discusión

La disnea es uno de los peores síntomas que experimentan los pacientes, más aún cuando se asocia con una enfermedad oncológica avanzada y genera desafíos en las decisiones terapéuticas (2, 3).

Este paciente presenta una neoplasia pleural con progresión sistémica severa, sin respuesta a manejo oncológico con quimioterapia con intención paliativa. Se logra paliar la presencia de una obstrucción intestinal maligna mediante la derivación con una ileostomía, pero persiste compromiso pleural y pulmonar progresivos que marcan su deterioro clínico y sus síntomas cardinales, especialmente la disnea, con gran impacto en su calidad de vida y empeoramiento del pronóstico. Todo esto determina la decisión de orientar el enfoque terapéutico hacia un mejor control de los síntomas, calidad en el final de la vida y evitar sufrimiento. Se inicia manejo multidisciplinario y uso de opioide potente como medicamento estándar para el manejo farmacológico de la disnea tumoral.

Múltiples revisiones sistemáticas evidencian el impacto terapéutico del uso de los opioides por vía sistémica, ya sea oral o parenteral, en el manejo de la disnea; a pesar de una modesta calidad de la evidencia por el tamaño de las muestras y riesgos de sesgo, los resultados muestran beneficio de su utilización, incluso superior a la terapia

con oxígeno, a través de múltiples mecanismos como la disminución del patrón respiratorio, modificando la percepción de disnea actuando en el centro respiratorio, acciones a través de receptores opioides a nivel central y periférico, disminución del consumo de oxígeno sistémico y reduciendo la ansiedad (2, 5, 7).

A pesar de ser considerada la terapia de elección en el manejo de la disnea tumoral y existir evidencia de la baja frecuencia de efectos adversos serios con el manejo adecuado, persiste mucho temor frente al uso de opioides potentes en el manejo de pacientes con dolor y disnea, debido principalmente al riesgo de depresión respiratoria y efectos neurotóxicos, los cuales son dependientes de la dosis (2). Debido a esto, también se han generado dudas desde el punto de vista ético hacia el uso de morfina en el manejo de disnea severa, dada la alteración acido-base con hipercapnia secundaria. Sin embargo, está aceptado su uso basado en la evidencia disponible, la severidad del síntoma, la respuesta clínica y la ausencia de otras alternativas efectivas.

No existe una recomendación específica con respecto a las dosis de opioides que logran el alivio de la disnea debido a la heterogeneidad de los estudios, pero reportan respuesta clínica con morfina con dosis desde 10 mg orales al día (7). Por todo esto, se recomienda que la decisión de su uso sea discutido con un paciente competente y su familia, se realice con precaución y titular lentamente las dosis en cada caso hasta el control sintomático (2).

El paciente inicia con morfina intravenosa y se fue ajustando progresivamente la dosis con el fin de lograr control sintomático sobre la percepción de la disnea, pero a pesar de ello, persiste con mal control sintomático y aparición de efectos adversos con el escalamiento de las dosis, por lo que se decide rotar a hidromorfona en dosis equivalentes, que es una estrategia útil para disminuir efectos adversos y buscar mejor control sintomático, alcanzando con esto una respuesta parcial. Se decide entonces, ante el severo deterioro clínico y respiratorio, iniciar infusión de morfina por vía intravenosa, titulando nuevamente las dosis por los efectos adversos presentados con el uso previo en bolos, logrando mejor control y menos efectos adversos. Posteriormente, se cambia la infusión a vía subcutánea manteniendo una buena respuesta, planeando la posibilidad de una transición a casa

donde pudiera permanecer los últimos días de vida en compañía de sus seres queridos y el confort de su hogar.

La morfina es el medicamento con mayor evidencia para el manejo de la disnea tumoral, pero los estudios tienen un nivel de evidencia clasificada como de baja y muy baja calidad (7), siendo aun más escasa para el uso de otros opioides y para el uso de vías alternas de administración como la subcutánea o mediante infusión continua (3, 8-10). La mayoría de pacientes con enfermedad en estado terminal requieren medicación parenteral debido a dificultades con la ingesta oral y el requerimiento de un inicio de acción rápido para el control sintomático (6). La morfina subcutánea es la principal alternativa a la ruta intravenosa, es rápidamente absorbida y distribuida con concentraciones plasmáticas en 15 minutos y concentraciones pico en 30 minutos, vida media y excreción similares a la ruta intravenosa (11). Mucha evidencia disponible sobre su efectividad es extrapolada de los resultados obtenidos en el manejo de pacientes con dolor que reportan niveles séricos terapéuticos y buena respuesta clínica con el uso de vías alternas o infusiones continuas.

Bruera evaluó la efectividad de la morfina subcutánea intermitente en 10 pacientes con disnea y cáncer, con respuesta del 80-90% sin afectar la frecuencia respiratoria ni la saturación (1).

La infusión continua de opioides es menos dolorosa que las inyecciones intermitentes, es de fácil adaptación para los pacientes, familiares y equipo de salud, limita las concentraciones pico, disminuyendo los efectos adversos, y reduce los problemas de las concentraciones valle en los efectos terapéuticos para el manejo del dolor y la disnea (4, 11). Nelson y cols. realizaron un estudio cruzado comparando la infusión continua de morfina subcutánea con la intravenosa en 40 pacientes con dolor y encontraron la misma efectividad y perfil de efectos adversos, tolerando dosis hasta 24 mg/h, muy equivalentes en ambas vías y con menores costos con el uso de la vía subcutánea; solo 2 pacientes presentaron irritación local, que mejoró con el cambio de sitio del catéter (11).

El uso de morfina en infusión continua en el paciente, en dosis escaladas hasta controlar la disnea, demostró ser una estrategia segura y costo efectiva. Moulin y cols. evaluaron el uso temprano de la infusión subcutánea continua de opioides en 60 pacientes con mal control

del dolor por cáncer, a pesar de altas dosis de morfina oral o con contraindicación para uso de opioides orales, encontrando mejoría en un 70% con dosis de hasta 24 mg/h. Efectos neurotóxicos se reportaron en un 10% de ellos; 5 pacientes con infección local que requirieron antibióticos y solo un paciente presentó depresión respiratoria. 59 pacientes prefirieron la terapia en infusión continua y se demostró que su uso es costo efectivo y seguro (10). También Cohen y cols. demostraron que la infusión intravenosa continua en 8 pacientes con disnea severa que no mejoraron con el uso de bolos intermitentes de opioides, titulando la dosis cada 24 horas según la disnea, alcanzando hasta 20 mg/hora, se alcanzó una respuesta adecuada en 7 de ellos, con bajo riesgo. Sin embargo, reconocen que el uso de opioides en pacientes con disnea generalmente requiere una dosis media menor, alrededor de 5 mg/h, comparado con los pacientes con dolor que alcanzan hasta 20 mg/h. Así mismo, comparativamente, tiene un índice terapéutico más estrecho y se presenta mayor somnolencia, por lo cual requieren estrecha vigilancia (2). Pero en contra de estos resultados, Watanabe y cols. compararon el manejo de dolor con hidromorfona subcutánea intermitente vs infusión subcutánea continua en 11 pacientes que venían con dolor previamente controlado y no encontraron diferencias en la efectividad ni frecuencia de efectos adversos (12).

Otros opioides también han sido utilizados. Benitez-Rosario y cols. evaluaron la eficacia del fentanil en infusión continua en 72 pacientes con disnea, en pacientes con cáncer avanzado con 76% de respuesta clínica, con una dosis mediana de 25 mcg/hora. 15% fueron vía subcutánea y 85% vía intravenosa, sin diferencias en la respuesta clínica. No se presentó somnolencia limitante ni otra toxicidad significativa (3). Kawabata y cols. evaluaron el uso de oxicodona en infusión subcutánea continua en el manejo de disnea, en pacientes con cáncer avanzado, con una tasa de respuesta marcada o moderada del 88.6% con una dosis media final de 61 mg/día, siendo menor respecto a los resultados de pacientes con dolor (96%). La somnolencia fue el efecto adverso más común (5).

Los efectos adversos secundarios fueron menores en el paciente con el uso de opioides en infusión continua para el control de la disnea. En los diferentes estudios, los efectos adversos reportados con el uso de infusión continua en pacientes con disnea severa han sido manejables. El más común reportado es somnolencia,

seguido por delirium con una baja frecuencia, y ocasionalmente depresión respiratoria que no ha requerido uso de naloxona (2, 5). La seguridad y eficacia de la infusión continua de morfina también ha sido evaluada por Citron y cols. en 13 pacientes con dolor por cáncer, demostrando mínimas alteraciones en los resultados de presión parcial de oxígeno y dióxido de carbono, en el estado mental, el estado hemodinámico y una disminución de la frecuencia respiratoria. Fue bien tolerada y no requirieron intervención (13).

Logan y Bourbonnais evaluaron la percepción de pacientes y familias sobre la infusión subcutánea continua de morfina en el manejo de pacientes con dolor por cáncer. Tanto pacientes como familias reportaron altas tasas de respuesta (55% de pacientes y 90% de las familias), reportaron tranquilidad en el manejo por estar recibiendo una medicación continua sin ingesta de múltiples medicamentos u olvido de dosis. El principal temor reportado se relacionó con costos y con el manejo de los equipos (6).

## Bibliografía

1. Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, Hanson J. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med.* 1993;119:906-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-9-199311010-00007>
2. Cohen MH, Anderson AJ, Krasnow SH, Spagnolo SV, Citron ML, Payne M et al. Continuous Intravenous Infusion of Morphine for Severe Dyspnea. *South Med J.* 1991;84(2):229-34. <https://doi.org/10.1097/00007611-199102000-00019>
3. Benitez-Rosario MA, González IR, González-Dávila E, Sanz E. Fentanyl treatment for end-of-life dyspnea relief in advanced cancer patients. *Support Care Cancer Online* published <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4309-8>
4. Kim YH, Okuda C, Sakamori Y, Masago K, Togashi Y, Mishima M. Continuous morphine infusion for end-stage lung cancer patients. *Oncol Lett.* 2013;5(3):972-74. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.1101>.
5. Kawabata M, Kaneishi K. Continuous subcutaneous infusion of compound oxycodone for the relief of dyspnea in patients with terminally ill cancer: a retrospective study. *Am J Hosp Palliat Care.* 2013;30(3):305-11. <https://doi.org/10.1177/1049909112448924>.
6. Logan M, Bourbonnais F. Continuous Subcutaneous Infusion of Narcotics: An Exploratory Study of Patient, Family and Nursing Concerns. *The Hospice J* 1990; 61(1): 69-77. <https://doi.org/10.1080/0742-969x.1990.11882666>.
7. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. No.: CD011008. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011008.pub2>.
8. Vargas-Bermudez A, Cardenal F, Porta-Sales J. Opioids for the Management of Dyspnea in Cancer Patients: Evidence of the Last 15 Years--A Systematic Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015;29(4):341-52. <https://doi.org/10.3109/15360288.2015.1082005>.
9. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD011008. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011008.pub2>.
10. Moulin DE, Johnson NG, Murray-Parsons N, Geoghegan MF, Goodwin VA, Chester MA. Subcutaneous narcotic infusions for cancer pain: treatment outcome and guidelines for use. *CAN MED ASSOC J* 1992; 146 (6): 891-897.
11. Nelson KA, Glare PA, Walsh D, Groh ES. A Prospective, Within-Patient, Crossover Study of Continuous Intravenous and Subcutaneous Morphine for Chronic Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(5):262-7. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(96\)00329-6](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(96)00329-6).
12. Watanabe S, Pereira J, Tarumi Y, Hanson J, Bruera E. A randomized double-blind crossover comparison of continuous and intermittent subcutaneous administration of opioid for cancer pain. *J Palliat Med.* 2008;11(4):570-4. <https://doi.org/10.1089/jpm.2007.0176>.

13. Citron ML, Johnston-Early A, Fossieck BE Jr, Krasnow SH, Franklin R, Spagnolo SV et al. Safety and Efficacy of Continuous Intravenous Morphine for Severe Cancer Pain. *Am J Med.* 1984;77(2):199-204. [https://doi.org/ 10.1016/0002-9343\(84\)90691-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90691-0).