

Artículo de revisión

Consideraciones para el manejo del dolor con opioides en pacientes en situación de enfermedad terminal

Considerations for the management of pain with opioids in terminally ill patients

Maria Osley Garzón-Duque ¹[ORCID](#), Elizabeth Orrego-Villegas ²[ORCID](#), Federico Arenas-Quintero ³ [✉](#) [ORCID](#), Tomás Fernández-Correa ³[ORCID](#), Natalie Patricia Probst-Girón ³[ORCID](#)

¹ Docente – Investigadora. Magíster en Epidemiología. PhD en Epidemiología y Bioestadística. Universidad CES.

² Médica. Magíster en cuidados paliativos.

³ Médicos generales, Universidad CES.

Fecha correspondencia:

Recibido: febrero 02 de 2023.

Revisado: febrero 16 de 2023.

Aceptado: marzo 22 de 2023.

Forma de citar:

Garzón-Duque MO, Orrego-Villegas E, Arenas-Quintero F, Fernández-Correa T, Probst-Girón NP. Consideraciones para el manejo del dolor crónico con opioides en pacientes en situación de enfermedad terminal. Rev Ces Med, 2023; 37(1): 95-113.

<https://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.7197>

[Open access](#)

[© Derecho de autor](#)

[Licencia creative commons](#)

[Ética de publicaciones](#)

[Revisión por pares](#)

[Gestión por Open Journal System](#)

DOI: 10.21615/cesmedicina.7197

ISSN: 2215-9177

ISSN: 0120-8705

[Publica con nosotros](#)

Resumen

Introducción: a medida que aumenta la expectativa de vida y la incidencia de enfermedades crónicas y terminales en América Latina, también crece el número de pacientes que requieren cuidados paliativos, y el personal especializado para su manejo aun es limitado, siendo los médicos generales y cuidadores quienes deben apoyar el manejo del dolor. **Objetivos:** brindar herramientas teóricas y prácticas, tanto a médicos generales como a los parientes de pacientes que requieran cuidados paliativos, que les faciliten realizar un adecuado manejo del dolor en este tipo de pacientes. **Materiales y métodos:** se realizó una revisión narrativa a partir de la sistematización de una búsqueda de diferentes bases de datos, publicaciones de sociedades de cuidados paliativos y anestesia, además de literatura gris. **Resultados:** entre los principales resultados se vio que la mayoría de los pacientes con enfermedades terminales presentan dolor moderado o severo entre sus síntomas principales. De estos un porcentaje importante no presentaba un control adecuado del dolor al momento de fallecer, principalmente por un uso inadecuado de los opioides, entre otros por miedo y desconocimiento por parte de los médicos tratantes y los cuidadores. Los opioides como grupo farmacológico presentan múltiples ventajas para el uso en cuidados paliativos, entre ellos la posibilidad de titularlos a necesidad, realizar rotación

de opioides y disponer de múltiples vías de administración. **Discusión:** a pesar de la amplia disponibilidad de opioides continúa habiendo barreras significativas para un adecuado manejo del dolor al final de la vida, entre ellos la falta de conocimiento por parte de los médicos generales.

Palabras clave: dolor; opioide; cuidados paliativos.

Abstract

Introduction: as life expectancy and the incidence of chronic and terminal diseases increase in Latin America, the number of patients requiring palliative care also grows, while the specialized personnel for its management is still limited, thus general practitioners and caregivers being the ones who must support pain management. **Objectives:** provide theoretical and practical tools, both to general practitioners and to the relatives of patients who require palliative care, that facilitate proper pain management in this type of patient. **Materials and methods:** a narrative review of the literature was carried out through different databases, publications of palliative care and anesthesia societies, as well as grey literature. **Results:** among the main results, it was found that the majority of terminally ill patients present moderate or severe pain among their chief symptoms. Of these, a significant percentage did not present adequate pain control at the time of death, mainly due to inappropriate use of opioids, among others due to fear and ignorance on the part of the treating physicians and caregivers. Opioids as a pharmacological group have multiple advantages for use in palliative care, including the possibility of titrating them as needed, rotating opioids, and having multiple routes of administration. **Discussion:** despite the wide availability of opioids, there are still significant barriers to adequate pain management at the end of life, including the lack of knowledge on the part of general practitioners.

Keywords: pain; opioid, palliative care.

Introducción

Durante las últimas décadas la expectativa de vida ha experimentado un considerable aumento, y esto a su vez ha llevado a un incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas ⁽¹⁾. Para el caso de Latinoamérica se estima que un 75,0% de la población muere por enfermedades no transmisibles ⁽²⁾ y según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el envejecimiento llegaría a alcanzar el 22,0% de la población mundial antes del año 2050 ⁽³⁾.

El aumento de enfermedades crónicas e incurables hace cada vez más necesaria una buena cobertura de servicios de cuidados paliativos (CP) para toda la población. La OMS estima que sólo el 14,0% de los pacientes que son susceptibles a recibir CP tienen acceso a éstos ⁽⁴⁾. Además, si se considera el contexto socioeconómico que se vive en la mayoría de países latinoamericanos ^(5, 6), es una realidad que muchos de los pacientes que requieren CP no tienen

acceso a medicina especializada de cuidado paliativos, en especial, para quienes viven en zonas rurales dispersas. Adicionalmente, por tratarse en estos casos de pacientes que a menudo se encuentran en una situación de enfermedad terminal (ET), no tienen la posibilidad de esperar una cita de remisión con un especialista en el área ⁽⁶⁾. Esta situación evidencia la importancia y necesidad de que los médicos generales, desde los primeros niveles de atención, conozcan y sepan manejar adecuadamente los conceptos básicos de CP y manejo del dolor.

Aunque el objetivo primordial de los CP es mejorar la calidad de vida de los pacientes a través de un enfoque integral y aliviar todo tipo de sufrimiento, tanto físico como psicológico y espiritual ^(7 - 10), la presente revisión concentra su atención en el dolor físico. Con respecto al tratamiento de este tipo de dolor, los opioides son considerados el tratamiento de elección, alcanzando tasas de uso de hasta el 89,0% ^(11, 12). Sin embargo, el uso de opioides en muchos pacientes es subóptimo, entre otros, por la poca confianza que se ha identificado en los médicos para su uso ⁽¹²⁾. Esto tiene como consecuencia que los pacientes con enfermedades crónicas avanzadas reciban un cuidado fragmentado, que supone una alta demanda de recursos y baja calidad de vida ⁽¹³⁾, complicando especialmente el pronóstico de pacientes con cáncer en países de bajos y medianos ingresos ⁽¹⁴⁾.

El cáncer ha sido clásicamente la patología más asociada al manejo por CP, sin embargo, éste sólo representa un tercio de los pacientes y se debe tener en cuenta la prevalencia de otras enfermedades crónicas y terminales que precisan manejo por CP, como lo son las enfermedades cardiovasculares (38,5%), respiratorias (10,3%), VIH (5,7%) y diabetes (4,5%) ⁽¹⁵⁾.

Se estima que a nivel mundial 40 millones de personas requieren anualmente de CP, de los cuales 78,0% pertenecen a países de ingreso medio y bajo ⁽¹⁾. Por esta situación, en muchos casos los encargados del manejo de su sintomatología serán, en primera línea, los médicos generales. De ahí surge la necesidad de que los médicos de atención primaria estén capacitados adecuadamente para detectar pacientes que se beneficien de forma temprana de CP, además de identificar y solucionar las necesidades de cuidado que estos puedan tener ^(1, 16).

No obstante lo anterior, la formación médica frecuentemente enseña a preservar la vida a toda costa, sin brindar estrategias adecuadas para afrontar la muerte ⁽¹⁷⁾. Según datos del Atlas de CP para Latinoamérica, solo el 15,0% de las facultades de medicina en la región tienen una asignatura de CP, por lo que la mayoría de médicos generales, al momento de graduarse, no tendrán buenas bases en atención de pacientes al final de la vida ⁽²⁾.

Por las razones anteriormente expuestas, con el presente artículo de revisión se pretende aportar evidencia científica alrededor de la información disponible para el manejo del dolor en CP, con el fin que pueda servir de insumo para el médico general en su actividad asistencial cuando debe acompañar a pacientes en procesos de fin de vida.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio bibliométrico de revisión narrativa, con aplicación de búsquedas en cinco bases de datos y revisión de artículos de revistas de cuidados paliativos, así como publicaciones de sociedades e institutos de cuidados paliativos y sociedades de anestesia de Latinoamérica, España, Estados Unidos e Inglaterra: BMC Palliative care, Journal of Pain and symptom management, American Journal of Hospice and palliative medicine, BMJ Supportive & Palliative Care, National Institute for Health and Excellence, Asociación cuidados paliativos de Colombia, Asociación Latinoamericana de Cuidados paliativos, Asociación Colombiana de Anestesiología, Asociación Española de Cuidados Paliativos.

En las bases de datos científicas PubMed, Scielo, Medline, Ovid Journals y Lilacs se consultaron artículos referentes a los cuidados paliativos, uso de opioides y manejo del dolor en enfermedad terminal. Las palabras clave seleccionadas para la búsqueda fueron: “dolor”, “dolor crónico”, “cuidados paliativos”, “opioides”, “final de vida”, “parche transdérmico”, “cáncer”, “enfermedad terminal”, y sus equivalentes términos Mesh “pain”, “chronic pain”, “palliative care”, “opioids”, “cancer”, “terminal care” y “transdermal patch”. Lo anterior, con el fin de realizar la búsqueda de los términos tanto en español como en inglés. Inicialmente, se buscaron los términos de manera individual y, una vez captados todos los registros, se utilizó el término boleano “AND” para refinar la búsqueda, con términos tales como: “palliative care AND opioids”, “cancer AND opioids”, “opioids AND transdermal patch”, “chronic pain AND opioids”, “chronic pain AND palliative care”, “palliative care AND terminal care”, “opioids AND terminal care”. Se consultaron artículos en español e inglés, publicados en los últimos 10 años.

Con la revisión bibliográfica clasificada dentro de las bases de datos mencionadas, se identificaron 1376 artículos. Adicionalmente, en la revisión realizada en las revistas, sociedades e institutos se captaron 61 publicaciones. Teniendo en cuenta los criterios mencionados anteriormente, se seleccionaron un total de 60 artículos. A todos se les realizó revisión de resúmenes e introducción para determinar la elegibilidad y su relevancia para el tema de manejo del dolor con opioides en pacientes con ET. También se tuvo en consideración que los artículos científicos incluyeran los términos de búsqueda previamente definidos.

Adicionalmente se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: estudios realizados en humanos, publicaciones de los últimos 10 años y publicaciones en español o inglés. Como criterios de exclusión se definieron: publicaciones sobre menores de 18 años y artículos que no fueran de acceso libre o accesibles a través de las bases de datos de la Universidad CES.

Resultados

El concepto de ET se entiende como una patología incurable, progresiva y avanzada, con un pronóstico de vida limitado (3-6 meses); sin embargo, este límite temporal no debería restringir la definición, siendo más importante la presencia de síntomas intensos y cambiantes. Esta

condición genera una gran demanda de atención por el alto impacto emocional que presenta, tanto en el paciente como en su familia ⁽³⁾.

El dolor en cuidados paliativos

Uno de los principales miedos en el final de vida, para el paciente y su familia, es la presencia de dolor ⁽¹⁸⁾, tratándose este de un síntoma condicionante para todos los aspectos de la vida ⁽¹⁹⁾. Un 90,0% de los pacientes con enfermedades oncológicas presentan dolor crónico ⁽¹³⁾, siendo muy variable según el estadio, con porcentajes que van desde el 33,0% en estadios tempranos, 59,0% en con tratamiento contra el cáncer y hasta 64,0% en estadios avanzados ⁽⁷⁾. Asimismo, el dolor mal controlado es un motivo frecuente de consulta al servicio de urgencias, representando entre el 10,0%, ⁽²⁰⁾ y el 64,0% de los ingresos a CP ⁽⁷⁾.

Adicional a la alta incidencia, el dolor tiende a ser de gran intensidad, siendo reportado como moderado o severo por un 31,0-45,0% de los pacientes ⁽⁷⁾, especialmente en la última semana de vida ⁽²¹⁾. Asimismo, es prevalente el dolor intercurrente, siendo éste una exacerbación del dolor de base, que se da espontáneamente o asociado a algún desencadenante específico ⁽²²⁾. En el estudio realizado por Al-Ansari et al en pacientes con cáncer, el 31,2% reportaban su dolor como severo y 59,6% como moderado al inicio del estudio, tras 6 días de manejo en un centro de CP, estos valores disminuyeron a 4,2% y 25,3% respectivamente, lo que demuestra el impacto positivo de un manejo adecuado del dolor. Adicionalmente, el 42,1% reportaron su dolor como de características mixtas, seguido de dolor neuropático (34,2%), visceral (16,7%) y somático (7,1%) ⁽²³⁾. Otro estudio realizado en un grupo de pacientes de CP con enfermedades oncológicas y no oncológicas, reporta que el principal tipo de dolor era somático (49,0%), seguido de dolor visceral (21,0%), neuropático (15,0%) y dolores mixtos (15,0%) ⁽⁷⁾.

Manejo del dolor en pacientes con enfermedad terminal

El protocolo de la OMS para el manejo del dolor plantea un abordaje en tres escalones. Estos prevén un incremento gradual, iniciando con medicamentos no opiáceos, seguido de opioides leves y por último opioides fuertes como tercer escalón ⁽²⁴⁾. En el primer escalón están los AINEs, que presentan una menor modulación del dolor y mayores efectos adversos (EA) que los opioides en su uso a largo plazo, por lo que tienen menos cabida en CP ⁽¹⁵⁾. El tratamiento del dolor oncológico y de enfermedades terminales inicia generalmente desde el segundo escalón, donde se encuentran los opioides. Estos no tienen dosis techo, por lo que siempre que se incremente la dosis, se obtendrá mayor efecto analgésico ⁽¹³⁾; sin embargo, debido a los EA de algunos, se prefiere no sobrepasar cierta dosis y maximizar el uso de agentes adyuvantes ^(15,25), como bloqueos nerviosos, fisioterapia y técnicas de relajación ^(25, 26). La OMS recomienda complementar cada escalón con medicamentos adyuvantes, ya que permiten mejorar el control de síntomas, disminuir la dosis de los opioides y por tanto sus EA, así como aprovechar propiedades específicas de algunos adyuvantes, por ejemplo de los esteroides, AINEs o ketamina ^(25, 27, 28).

A pesar de los múltiples medicamentos disponibles y de conocer la importancia de un buen manejo del dolor, muchos pacientes continúan fallecen con su dolor mal controlado, aunque se estima que 45,0-100,0% del dolor en pacientes con cáncer podría ser aliviado ^(18, 20). En el estudio realizado por Klint et al un 68,4% manifestaron dolor en su última semana de vida y, a pesar de que el 96,7% estaban tomando opioides, 24,7% fallecieron sin control adecuado de su síntoma ⁽¹⁸⁾. En otro estudio, a pesar de que un 81,2% presentaban dolor, solo 64,2% tenían una orden activa para opioides en el momento de su muerte ⁽²¹⁾. Otro estudio refiere que al ingresar a CP un 96,0% de los pacientes estaban en manejo con opioides, sin embargo 32,0% requirieron aumento de la dosis y 15,0% rotación de opioide. Además al 70,0% se les recomendó adicionar una dosis de rescate ⁽⁷⁾. Cabe resaltar que los pacientes que mueren a menor edad, suelen presentar dolor intenso con mayor frecuencia, siendo de 34,0% en menores de 49 años comparado con 13,3% en los mayores de 90 años ⁽²⁰⁾.

Una causa importante del manejo inadecuado del dolor es la mala adherencia al tratamiento. Un estudio reporta que 70,0% de pacientes con dolor moderado o severo no querían un aumento en la dosis de analgésicos, principalmente por miedo a la adicción y a los EA ⁽²⁹⁾. Muchos pacientes no tienen control sobre cómo y cuándo reciben su medicación, por lo que la analgesia termina siendo insuficiente. Otras barreras vienen dadas por la falta de una prescripción médica para opioides, estar muy débil para pedir la medicación y la pérdida de la vía oral en los últimos días de vida. Adicionalmente persiste el concepto erróneo entre pacientes, familiares y personal de la salud, que el uso de opioides acelera la muerte ^(12, 21). Sin embargo *Sathornviriyapong et al* reportan que el uso de opioides en CP no se asocia a una menor sobrevivencia, ni la existencia de una asociación entre diferentes dosis de opioides con la sobrevivencia de los pacientes ⁽³⁰⁾. Un estudio con población general española acerca del conocimiento de los opioides, identificó que los principales miedos asociados con éstos fueron los EA (48,0%) y la falla terapéutica (47,0%). No obstante lo anterior, el 96,3% aseguraron que tomarían opioides en caso de tener indicación médica ⁽³¹⁾.

Los opioides y sus características (Tabla 1)

Cuando el dolor no logra ser controlado adecuadamente con un tipo de opioide, la rotación puede ser una buena medida con el fin de lograr una analgesia más efectiva ⁽²⁵⁾. La cual a su vez está indicada para mejorar el perfil de EA de cada opioide ⁽³²⁾. Aproximadamente 80,0% de los pacientes con cáncer requerirán al menos un cambio en el tipo de opioide ⁽³³⁾.

A diferencia de otros analgésicos, los opioides pueden ser suministrados por múltiples vías, estando disponibles para la administración oral, intravenosa (IV), transdérmica, subcutáneas (SC), rectal y preparaciones transmucosas ^(13, 25, 34). En CP la vía de elección es la VO, siendo empleada hasta en 86,0% de los pacientes terminales ⁽⁷⁾. A menudo se utilizan como medicamentos de primera línea la morfina, oxicodona o hidromorfona ⁽³⁵⁾. Sin embargo, a medida que la condición del paciente se va deteriorando, otras vías como la SC y transdérmica cobran especial importancia, ya que presentan múltiples ventajas como una buena absorción,

un efecto más estables en el tiempo, evitar pinchazos repetitivos o la necesidad de un acceso IV que es más molesto ^(21, 36, 37).

Tabla 1. Opioides más utilizados, presentación, dosis y consideraciones generales ^(25, 32, 35, 38 - 43).

Opioide	Presentaciones disponibles (no todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países de Latinoamérica)	Dosis recomendada para iniciar (en caso de no venir tomando otro opioide previamente)	Datos generales
Débiles			
Codeína	<ul style="list-style-type: none"> - Tabletas - Tabletas en combinación con acetaminofén, diclofenaco o ibuprofeno - Jarabe - Ampollas 	10-20 mg cada 8 horas.	<ul style="list-style-type: none"> - El 10,0% de la dosis pasa a morfina y es de esta forma que presentará su efecto analgésico. - Al usarse solo actúa como opioide débil, pero su potencia mejora al combinarse con otros analgésicos como acetaminofén, diclofenaco o ibuprofeno, por lo que a menudo se consiguen presentaciones combinadas.
Hidrocodona	<ul style="list-style-type: none"> - Tabletas en combinación con ibuprofeno y acetaminofén 	5 mg cada 6 horas.	<ul style="list-style-type: none"> - Al estar disponible sólo en combinación con acetaminofén o ibuprofeno se restringe su uso, ya que no se pueden escalar las dosis de forma ilimitada, por lo que no es la más apropiada para ser utilizada de forma crónica debido a los EA de los AINEs en el largo plazo.
Tramadol	<ul style="list-style-type: none"> - Tabletas - Cápsulas - Gotas - Jarabe - Ampollas - Supositorios - Tabletas en combinación con acetaminofén 	<p>Se recomienda iniciar a dosis bajas: 0,5 mg/kg cada 6h (según la respuesta analgésica ir titulando hasta 2 mg/kg cada 6 horas).</p> <p>Para minimizar la aparición de EA se recomienda iniciar a dosis bajas, de 0,5 mg/kg cada 6 horas y según la respuesta analgésica ir titulando hasta 2 mg/kg cada 6 horas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Por presentar múltiples vías de administración se trata de un medicamento muy versátil en su uso, sin embargo, generalmente no se utilizan tanto para el manejo del dolor en enfermedades avanzadas, ya que al tratarse de un opioide débil puede no ser suficiente en dolores de alta intensidad. - Aunque al igual que los demás opioides no presenta dosis techo, se recomienda no superar una dosis de 400mg/día debido a los EA que se presentan por encima de esta dosis.

Enero - abril de 2023

Fuertes			
Morfina	<ul style="list-style-type: none"> - Tabletas - Solución oral - Supositorios - Ampollas 	<p>Hay diferentes esquemas de titulación.</p> <p>IV: 0,1 mg/kg, (si tiene alguna comorbilidad o es mayor de 60 años: 0,05 mg/kg) Dosis de rescate: 10,0% de la dosis total diaria.</p> <p>VO: 5mg cada 4 horas, (si es mayor de 60 años: 5mg cada 6 horas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Muchas guías recomiendan la morfina como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada y progresiva, entre otros por su fácil titulación. - Su uso se ve limitado en pacientes con falla renal o hepática, por la acumulación de metabolitos.
Oxicodona		<p>Para iniciar se debe utilizar la presentación de liberación inmediata: 5 mg cada 4 horas (si presenta comorbilidades 5mg cada 6h).</p>	<p>Por poder ser aplicado por VO, SL y rectal, es una buena opción en estadios avanzados de la enfermedad y ha venido cobrando cada vez más importancia en pacientes con cáncer, siendo utilizado incluso como primera línea.</p>
Fentanilo	<ul style="list-style-type: none"> - Parche transdérmico - Ampollas 	<p>Parches: 25-50mcg/h cada 72h.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se absorbe muy bien por vía transdérmica, lo que hace de este medicamento una buena opción para el manejo domiciliario de pacientes que no toleran la VO, ya sea por vía SC o en parche. - El parche tiene la ventaja de brindar una analgesia continua y estable en el tiempo, además de ser seguro y de fácil uso. Se puede utilizar como primer opioide o como alternativa en la rotación. - Además de su potente efecto analgésico, 100 veces más fuerte que la morfina, tiene la ventaja de tener EA más leves que otros opioides y, comparado con la morfina, tiende a producir menos constipación.
Buprenorfina	<ul style="list-style-type: none"> - Tabletas sublinguales - Ampollas - Parches transdérmicos 	<p>Parche: ¼ a ½ parche cada 3.5 días.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tiene buena absorción por vía cutánea, por lo que también permite su aplicación en parches transdérmicos. - Comparado con otros opioides presenta menos constipación, menor deterioro cognitivo y no prolonga significativamente el QTc, además de ser más seguro en los pacientes con falla renal y diálisis. Sin embargo, tiene mayor riesgo de generar dependencia y de desarrollar un síndrome de abstinencia.
Hidromorfona	<ul style="list-style-type: none"> - Tabletas - Ampollas 	<p>2-4 mg cada 4-6 h por vía oral.</p>	<p>Lo ideal es iniciar con morfina y posteriormente rotar a hidromorfona.</p>

Metadona	<ul style="list-style-type: none"> - Tabletas - Solución oral - Ampollas 	2.5mg cada 8h (si presenta: comorbilidades: 1-2mg cada 8h).	Idealmente debe ser utilizado por un médico especialista por su difícil titulación.
-----------------	---	---	---

Los opioides en el manejo de la disnea

Otro síntoma que comúnmente afecta a los pacientes con ET es la disnea, que impacta de forma significativa la calidad de vida, generando además un empeoramiento de la percepción del estado de salud del paciente por parte de la familia⁽⁴⁴⁾. Esta se define como "una experiencia subjetiva de malestar respiratorio que varían en intensidad", afectando hasta el 70,0% de pacientes con enfermedades oncológicas terminales^(45, 46). Los opioides también han demostrado efectividad reduciendo la sensación de disnea, junto con el uso de oxígeno suplementario, que permite reducir la gravedad de la misma en pacientes hipoxémicos^(47, 48).

Principales efectos adversos de los opioides

Náuseas y vómito: las náuseas y el vómito ocurren en el 15,0-40,0% de los pacientes con uso de opioides. La International Association of Hospice and Palliative Care recomienda el uso de Metoclopramida como primera línea para el tratamiento de las náuseas inducida por opioides, sin embargo, no se recomendó su uso rutinario⁽⁴⁹⁾.

Constipación: la constipación es otro síntoma común, afectando hasta el 87,0% de los pacientes⁽⁴⁹⁾, y se recomienda el uso de laxantes como primera línea, entre los cuales se incluyen la lactulosa oral, soluciones hidroelectrolíticas o polietilenglicol, aunque no hay evidencia ni consenso sobre cuál laxante es de elección ni de su dosis de inicio^(46, 49, 50).

Depresión respiratoria: las revisiones sistemáticas sobre los efectos de los opioides en adultos con ET no mostraron evidencia de un aumento de depresión respiratoria ni de efectos adversos respiratorios clínicamente relevantes, inclusive en pacientes con disnea crónica. Por lo tanto, se debe resaltar que el miedo a este efecto adverso no debe limitar el uso de opioides como la morfina⁽⁵¹⁾. Se debe entender entonces que este es un EA poco frecuente, que se presenta más comúnmente en pacientes con historial de sobredosis y trastorno de abuso de sustancias, que revierte con el uso de la naloxona⁽⁵²⁾.

Delirium y Sistema Nervioso Central (SNC): los EA de neurotoxicidad del SNC pueden separarse en síntomas y signos que afectan el nivel de conciencia (sedación, somnolencia) y aquellos que alteran el estado cognitivo y psicomotor de los pacientes (delirium, alucinaciones, mioclonías e hiperalgesia)⁽⁵⁰⁾. El metilfenidato podría ser utilizado para mejorar la sedación, pero su ventana terapéutica es estrecha y se prefieren otros métodos como disminución de la dosis de opioide para su manejo⁽⁴⁶⁾. En cuanto al tratamiento del delirium los antipsicóticos típicos como el haloperidol son el medicamento de elección, aunque cabe resaltar que no hay diferencia

significativa frente a los antipsicóticos atípicos (ej. olanzapina, risperidona, etc) ⁽⁵³⁾, y se recomienda evitar el uso concomitante de opioides y benzodiazepinas ^(53 - 55).

Cuidados paliativos por médico general

A medida que aumenta la incidencia de enfermedades degenerativas, la demanda de cuidado por parte de familiares es cada vez mayor. Sumado a esto, el número de personas que prefieren morir en su hogar ha ido en aumento, alcanzando cifras de 60,5%, 73,0% y hasta 90,0% de pacientes que expresaban este deseo en diferentes estudios ^(56 - 58), lo que acentúa aún más la necesidad del apoyo y cuidado por parte de los familiares ^(56, 59). Aproximadamente un 58,0-66,0% de los pacientes reciben cuidados al final de la vida en su hogar ^(9, 57). Son complejos los pacientes atendidos por siendo uno de los mayores retos para estos cuidadores el adecuado manejo del dolor, desde la identificación del mismo hasta la administración de la dosis adecuada, ya que al no ser personal capacitado no están muy familiarizados con estos conceptos.

Se ha visto que la inseguridad respecto al manejo adecuado del dolor se asocia finalmente a un dolor menos controlado ⁽⁹⁾. Hasta un 50,0% de los pacientes refieren “dolor existencial al final de la vida” ^(16, 60, 61). Es aquí donde el apoyo a la familia por parte del equipo médico es fundamental, tanto para orientarlos y educarlos respecto a los cuidados que deben tener, así como para apoyararlos en la discusión junto al paciente acerca sus miedos y deseos en torno a la muerte ^(62, 63).

Dado que los médicos generales a menudo conocen a sus pacientes desde hace muchos años y tienen una relación terapéutica bien establecida, están en una posición ideal para acompañarlos en su proceso de ET ⁽⁶⁴⁾. Sus principales funciones serán el control de síntomas, brindar información y educación alrededor de la enfermedad, coordinación con otros médicos y abordar las necesidades sociales, emocionales y espirituales del paciente y su familia ⁽⁶⁴⁾. Se ha visto que la intervención de los médicos generales se asocia a mejores desenlaces, garantizando una mayor continuidad en el manejo, menos ingresos a urgencias u hospitalizaciones y mejores posibilidades de que el paciente fallezca en casa ⁽⁶⁴⁾.

Discusión

Dentro de la búsqueda bibliográfica realizada se encontraron limitaciones en algunos aspectos, en primer lugar, el idioma, dado que la literatura reportada privilegia los escritos en inglés, al ser publicados en su mayoría en Estados Unidos y algunos países de Europa. Esto puede ser una limitación para muchos médicos generales latinoamericanos, quienes frecuentemente tienen dificultades para interpretar textos en inglés. El hecho de contar principalmente con bibliografía extranjera, a su vez, genera una gran problemática, debido a los diferentes contextos socioculturales entre estos países y los latinoamericanos. Sumado a esto, en los países donde se desarrollan estos estudios, por lo general la población tiene fácil acceso a médicos especialistas, por lo cual, no es tan común encontrar la figura del “médico general”, como lo es

en Latinoamérica. Adicionalmente, en caso de haberlos, los médicos generales no se ven tan expuestos a la necesidad de manejar temas en torno a los CP, ya que son usualmente tratados por especialistas.

Otra limitación, tiene que ver con la concentración de publicaciones en torno a los CP para pacientes oncológicos, dejando a un lado otras enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que puede igualmente requerir tratamiento paliativo. En Colombia se estima que para el 2016 un 61,2% de las personas que fallecieron se habrían podido beneficiar de CP ⁽⁶⁵⁾ y en total un 18,0% de la población total se beneficiaría de manejo paliativo ⁽⁶⁶⁾.

Dentro de las potencialidades en la búsqueda bibliográfica realizada se resalta la diversidad de artículos publicados en los últimos años, además de la gran variedad de opioides que allí mencionan. Dentro de las ideas de investigación que se plantean a futuro, se propone realizar más estudios en Latinoamérica, que como anteriormente se mencionó, es un contexto con diferencias significativas al de países desarrollados. Adicionalmente se plantea la necesidad de generar información orientada al manejo de pacientes en bajos niveles de complejidad, así como estudios que realicen una mejor comparación entre los diferentes tipos de opioides, resaltando específicamente sus ventajas y limitaciones.

Los diferentes estudios coinciden en reportar que los pacientes con enfermedades terminales generalmente, tienden a presentar dolor entre sus síntomas principales, el cual, en la mayoría de los casos, es referido como moderado o severo. De ahí surge la importancia del uso de los opioides en pacientes con estas patologías terminales. Sin embargo, a pesar de que un porcentaje significativo se encuentra en tratamiento con opioides, gran parte fallece con su dolor mal controlado, lo que sugiere un manejo inadecuado, entre otros por no tener órdenes activas en el momento de su muerte o por estar con dosis o vías de administración inadecuadas. Adicionalmente es llamativa la mejoría significativa que refieren los pacientes en la intensidad de su dolor al ingresar a un programa de CP, soportando así la importancia de estos programas. En cuanto al tipo de dolor que refieren los pacientes, es llamativo que según la población de los estudios (pacientes oncológicos vs. enfermedades terminales de todas las etiologías) cambia el tipo de dolor predominante referido por los pacientes, por lo que es importante siempre individualizar las necesidades y uso de analgésicos coadyuvantes para cada quien según su patología de base.

Otra barrera importante para el manejo adecuado del dolor continúa siendo los miedos y mitos en torno al uso de los opioides, tanto entre los pacientes y familiares, como por parte del personal médico. Particularmente para el caso de Latinoamérica el principal problema en torno al uso de los opioides no es el sobreuso como es en otros países, si no la falta de disponibilidad así como su uso insuficiente a pesar de estar indicado, lo que se ve reflejado en tener un

Enero - abril de 2023

consumo de equivalentes de morfina per cápita significativamente menor al promedio mundial ^(67 - 69).

Como se mencionó anteriormente, el papel del médico general tiene especial importancia en el campo de los CP, sobre todo en Latinoamérica, donde las condiciones geográficas y socioeconómicas dificultan a un importante porcentaje de la población el acceso a médicos especialistas, además del déficit de los mismos, lo que hace más compleja esta problemática. En algunos países, como por ejemplo en Colombia, incluso desde la parte legal está establecido el derecho al acceso a los CP a través de la ley Consuelo Devis Saavedra 285 1733, por lo que más allá de ser un imperativo ético, también tiene implicaciones legales el no ser capaces de brindar esta atención adecuadamente ⁽⁷⁰⁾. Por otro lado, a menudo los médicos generales son los médicos de cabecera del paciente, teniendo así una relación terapéutica más establecida y con antigüedad en el tiempo, lo que le permite a los pacientes vivir su proceso de su enfermedad terminal desde casa, con profesionales médicos capacitados para brindar este tipo de atención.

Bibliografía

1. Medina PJS. El rol del médico de familia en el cuidado paliativo de pacientes crónicos y terminales. Medicina de Familia, SEMERGEN. :7.
2. Tania Pastrana, Liliana De Lima, Miguel Antonio Sánchez-Cárdenas, Danny van Steijn, Eduardo Garralda, Juan José Pons, et al. Atlas de Cuidados Paliativos en Latinoamérica 2020. 2021.
3. Estévez MJM. Cuidados Paliativos y Atención Primaria: integración o nuevo paradigma. Medicina de Familia, SEMERGEN. :3.
4. Organización Mundial de la Salud. Cuidados paliativos [Internet]. Cuidados paliativos. Datos y cifras. [citado 8 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care>
5. Parodi JF, Morante R, Hidalgo L, Carreño R. Propuesta de políticas sobre cuidados paliativos para personas adultas mayores en Latinoamérica y el Caribe. Horizonte Médico (Lima). enero de 2016;16(1):69–74.
6. Luz Ángela García Molta. ASOCUPAC Seis años ayudando a construir los cuidados paliativos en Colombia. 3 de febrero de 2020;
7. Erlenwein J, Geyer A, Schlink J, Petzke F, Nauck F, Alt-Epping B. Characteristics of a palliative care consultation service with a focus on pain in a German university hospital. BMC Palliative Care. 24 de septiembre de 2014;13(1):45.

8. Presswood E, Noble S. Palliative medicine: medical and psychological aspects. *Surgery (Oxford)*. marzo de 2018;36(3):117–21.
9. Chi N-C, Demiris G. Family Caregivers' Pain Management in End-of-Life Care: A Systematic Review. *Am J Hosp Palliat Care*. 1 de junio de 2017;34(5):470–85.
10. Reymond L, Parker G, Gilles L, Cooper K. Home-based palliative care. *Aust J Gen Pract*. noviembre de 2018;47(11):747–52.
11. Wilson CM. Opioid Campaigns' Impact on Advanced Cancer and Hospice and Palliative Care: An Invited Commentary. *Rehabilitation Oncology*. abril de 2017;35(2):94–8.
12. Gardiner C, Gott M, Ingleton C, Hughes P, Winslow M, Bennett MI. Attitudes of Health Care Professionals to Opioid Prescribing in End-of-Life Care: A Qualitative Focus Group Study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 de agosto de 2012;44(2):206–14.
13. Martínez-Litago E, Martínez-Velasco MC, Muniesa-Zaragozano MP. Palliative care and end-of-life care for polypathological patients. *Revista Clínica Española (English Edition)*. diciembre de 2017;217(9):543–52.
14. Cornetta K, Kipsang S, Gramelspacher G, Choi E, Brown C, Hill AB, et al. Integration of Palliative Care Into Comprehensive Cancer Treatment at Moi Teaching and Referral Hospital in Western Kenya. *JGO*. octubre de 2015;1(1):23–9.
15. Schüchen RH, Mücke M, Marinova M, Kravchenko D, Häuser W, Radbruch L, et al. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. diciembre de 2018;9(7):1235–54.
16. Osman H, Shrestha S, Temin S, Ali ZV, Corvera RA, Ddungu HD, et al. Palliative Care in the Global Setting: ASCO Resource-Stratified Practice Guideline. *J Glob Oncol*. julio de 2018;4:1–24.
17. Agusti AM, Esquerda M, Amorós E, Kiskerri A, Nabal M, Viñas J. Miedo a la muerte en estudiantes de Medicina. *Medicina Paliativa*. octubre de 2018;25(4):230–5.
18. Klint Å, Bondesson E, Rasmussen BH, Fürst CJ, Schelin MEC. Dying With Unrelieved Pain—Prescription of Opioids Is Not Enough. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 de noviembre de 2019;58(5):784-791.e1.

19. Escofet Peris M, Sagristà Garcia I, López Català À. Opiáceos: algunas consideraciones para el control del dolor oncológico. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. febrero de 2017;24(2):110–2.
20. Hagarty AM, Bush SH, Talarico R, Lapenskie J, Tanuseputro P. Severe pain at the end of life: a population-level observational study. *BMC Palliative Care*. 30 de abril de 2020;19(1):60.
21. Bailey FA, Williams BR, Goode PS, Woodby LL, Redden DT, Johnson TM, et al. Opioid Pain Medication Orders and Administration in the Last Days of Life. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 de noviembre de 2012;44(5):681–91.
22. Canal-Sotelo J, Trujillano-Cabello J, Larkin P, Arraràs-Torrelles N, González-Rubió R, Rocaspana-Garcia M, et al. Prevalence and characteristics of breakthrough cancer pain in an outpatient clinic in a Catalan teaching hospital: incorporation of the Edmonton Classification System for Cancer pain into the diagnostic algorithm. *BMC Palliative Care*. 28 de mayo de 2018;17(1):81.
23. Al-Ansari AM, Abd-El-Gawad WM, AboSerea SM, ElShereafy EES, Ali FAS, ElSayed MAE. The pattern of change in opioid and adjuvant prescriptions for cancer pain before and after referral to a comprehensive program in the Palliative Care Center in Kuwait. *BMC Palliative Care*. 3 de febrero de 2021;20(1):25.
24. Harbaugh CM, Suwanabol PA. Optimizing Pain Control During the Opioid Epidemic. *Surgical Clinics of North America*. octubre de 2019;99(5):867–83.
25. Davies PS. Pharmacologic pain management at the end of life. *The Nurse Practitioner*. 19 de mayo de 2016;41(5):26–37.
26. Gulia A, Dhamija E, Kumar M, Thulkar SP, Bhatnagar S. Impact of Early Intervention in Pain Management in Cancer Patients: A Randomized Controlled Study in a Tertiary Care Cancer Hospital. *The Clinical Journal of Pain*. abril de 2021;37(4):259–64.
27. Khan MIA, Walsh D, Brito-Dellán N. Opioid and Adjuvant Analgesics: Compared and Contrasted. *Am J Hosp Palliat Care*. agosto de 2011;28(5):378–83.
28. Maher DP, Zhang Y, Ahmed S, Doshi T, Malarick C, Stabach K, et al. Chronic Opioid Therapy Modifies QST Changes After Ketamine Infusion in Chronic Pain Patients. *J Pain*. diciembre de 2017;18(12):1468–75.

29. Hutt E, Fink RM, Nelson-Marten P, Jones J, Kutner JS. Measuring Pain Perceptions and Medication Taking Behavior at the End of Life: A Pilot Study. *Am J Hosp Palliat Care*. 1 de noviembre de 2014;31(7):726–9.
30. Sathornviriyapong A, Nagaviroj K, Anothaisintawee T. The association between different opioid doses and the survival of advanced cancer patients receiving palliative care. *BMC Palliative Care*. 21 de noviembre de 2016;15(1):95.
31. Sola H de, Salazar A, Dueñas M, Failde I. Opioids in the Treatment of Pain. Beliefs, Knowledge, and Attitudes of the General Spanish Population. Identification of Subgroups Through Cluster Analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 de abril de 2018;55(4):1095–104.
32. Kim H-J, Kim YS, Park SH. Opioid rotation versus combination for cancer patients with chronic uncontrolled pain: a randomized study. *BMC Palliative Care*. 16 de septiembre de 2015;14(1):41.
33. Bruera E, Paice JA. Cancer pain management: safe and effective use of opioids. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015;e593-599.
34. Damien Longson, Catherine Stannard, Mike Bennett, Catherine Piggin, Lindsay Smith, Joy Ross, et al. Palliative care for adults: strong opioids for pain relief. 2016;20.
35. Wood H, Dickman A, Star A, Boland JW. Updates in palliative care - overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain. *Clin Med (Lond)*. febrero de 2018;18(1):17–22.
36. Fürst P, Lundström S, Klepstad P, Strang P. Continuous subcutaneous infusion for pain control in dying patients: experiences from a tertiary palliative care center. *BMC Palliative Care*. 10 de noviembre de 2020;19(1):172.
37. Rial Carrillo I, Martínez-Santos A-E, Rodríguez-González R, Rial Carrillo I, Martínez-Santos A-E, Rodríguez-González R. Características del empleo de la vía subcutánea para la administración de medicamentos en pacientes en cuidados paliativos. *Index de Enfermería*. junio de 2020;29(1–2):37–41.
38. Bonilla P, Liliana De Lima, Paola Díaz, Marta Ximena León, Marcela González. Uso de Opioides en tratamiento del DOLOR. Manual para Latinoamérica. 2011.

39. Minami S, Kijima T, Nakatani T, Yamamoto S, Ogata Y, Hirata H, et al. Opioid switch from low dose of oral oxycodone to transdermal fentanyl matrix patch for patients with stable thoracic malignancy-related pain. *BMC Palliative Care*. 8 de octubre de 2014;13(1):46.
40. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 1 de octubre de 2018;29(Suppl 4):iv166–91.
41. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. [Internet]. 2018 [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537492/>
42. Davis MP, McPherson ML, Mehta Z, Behm B, Fernandez C. What Parenteral Opioids to Use in Face of Shortages of Morphine, Hydromorphone, and Fentanyl. *Am J Hosp Palliat Care*. agosto de 2018;35(8):1118–22.
43. Torcal Baz M, Ventoso Mora SA, Torcal Baz M, Ventoso Mora SA. Manejo y tratamiento del dolor en cuidados paliativos. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2020;13(3): 203–11.
44. León Delgado M, Campos LR, Bastidas Goyes A, Herazo Cubillos A, Martin Arsanios D, Muñoz Ortíz J, et al. Opioids for the management of dyspnea in patients with heart failure: a systematic review of the literature. *Colombian Journal of Anesthesiology*. enero de 2019;47(1):49–56.
45. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols JMGA, Datla S, Dirksen CD, Johnson MJ, et al. Respiratory adverse effects of opioids for breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. noviembre de 2017;50(5).
46. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Opioids in Palliative Care: Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults [Internet]. Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2012 [citado 4 de junio de 2021]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK115251/>
47. Crombeen AM, Lilly EJ. Management of dyspnea in palliative care. *Curr Oncol*. junio de 2020;27(3):142–5.

48. Farmer AD, Holt CB, Downes TJ, Ruggeri E, Del Vecchio S, De Giorgio R. Pathophysiology, diagnosis, and management of opioid-induced constipation. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 1 de marzo de 2018;3(3):203–12.
49. Vignaroli E, Wenk R. The challenge of international consensus: defining an opioid essential prescription package. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care*. septiembre de 2012;6(3):398–401.
50. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. febrero de 2012;13(2):e58-68.
51. Kramer V, Peralta B, Stamm T, Lemp C, Aravena N, Cárcamo M. Uso de opioides en pacientes paliativos oncológicos al momento de fallecer: El mito de la morfina. *Dolor*. 2016;12–5.
52. Dahan A, Aarts L, Smith TW. Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid-induced Respiratory Depression. *Anesthesiology*. enero de 2010;112(1):226–38.
53. Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, Nanni MG, Berardi MA, Caruso R, et al. Management of delirium in palliative care: a review. *Curr Psychiatry Rep*. marzo de 2015;17(3):550.
54. Romero Cebrián MA, Lázaro Bermejo C, López-Casero Beltrán N, Valle Apastegui R del, Callado Pérez D, Arriba Méndez JJ de, et al. Cuidados paliativos en Atención Primaria: abordaje del delirium y manejo de la vía subcutánea. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2021;14(1):18–25.
55. Star A, Boland JW. Updates in palliative care – recent advancements in the pharmacological management of symptoms. *Clinical Medicine*. 1 de febrero de 2018;18(1):11–6.
56. Lee J, Lee J, Lee H, Park J, Park Y, Choi WS. End-of-life care needs for noncancer patients who want to die at home in South Korea. *Int J Nurs Pract* [Internet]. abril de 2020 [citado 12 de septiembre de 2021];26(2). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijn.12808>
57. Karlsen S, Addington-Hall J. How do cancer patients who die at home differ from those who die elsewhere? *Palliat Med*. junio de 1998;12(4):279–86.

58. Hoare S, Morris ZS, Kelly MP, Kuhn I, Barclay S. Do Patients Want to Die at Home? A Systematic Review of the UK Literature, Focused on Missing Preferences for Place of Death. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142723.
59. Rasch-Westin M, Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Death at home: predictive factors in a medical home care unit. *BMJ Support Palliat Care*. 19 de septiembre de 2019;bmjspcare-2019-001932.
60. Picco G, Errasti M, Santesteban Y, Calvo C. Dificultades en el abordaje y decisiones en un caso de sufrimiento existencial al final de la vida. *Medicina Paliativa*. enero de 2018;25(1):50–3.
61. Voumard R, Rubli Truchard E, Benaroyo L, Borasio GD, Büla C, Jox RJ. Geriatric palliative care: a view of its concept, challenges and strategies. *BMC Geriatrics*. 20 de septiembre de 2018;18(1):220.
62. Wu Y. Pain talk in hospice care: a conversation analysis. *BMC Palliative Care*. 3 de agosto de 2020;19(1):116.
63. Mercadante S, Valle A, Porzio G, Costanzo BV, Fusco F, Aielli F, et al. How Do Cancer Patients Receiving Palliative Care at Home Die? A Descriptive Study. *Journal of Pain and Symptom Management*. noviembre de 2011;42(5):702–9.
64. Liu JT, Kovar-Gough I, Farabi N, Animikwam F, Weers SB, Phillips J. The Role of Primary Care Physicians in Providing End-of-Life Care. *Am J Hosp Palliat Care*. 1 de marzo de 2019;36(3):249–54.
65. Calvache JA, Gil F, de Vries E, Calvache JA, Gil F, de Vries E. ¿Cuántas personas requieren cuidados paliativos para enfermedades oncológicas y no oncológicas en un país de ingresos medios? Análisis de datos de mortalidad. *Colombian Journal of Anesthesiology [Internet]*. diciembre de 2020 [citado 8 de junio de 2021];48(4). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-33472020000400201&lng=en&nrm=iso&tlng=es
66. Observatorio colombiano de cuidados paliativos. Estado actual de los cuidados paliativos en Colombia. 2020.
67. Moyano JR. Análisis del uso de opiáceos en Colombia desde dos perspectivas complementarias [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universitat Autònoma de Barcelona; 2016 [citado 8 de junio de 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=116988>

68. Alfredo Covarrubias-Gómez, Luz A Templos-Estebán, Héctor M Esquer-Guzmán, Orlando Carrillo-Torres, Rodrigo A Pavón-Sánchez, Ernesto Arriaga-Morales. Reflexiones sobre el uso de opioides para el tratamiento del dolor crónico no-oncológico en México. *Revista Mexicana de Anestesiología*. octubre de 2019;42(4):312–4.
69. Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos. *Indicadores de Cuidados Paliativos*. 2013.
70. Ministerio de Justicia y del Derecho. LEY 1733 DE 2014 [Internet]. 2014 [citado 8 de junio de 2021]. Disponible en: <http://www.suin-juriscol.gov.co/viewDocument.asp?ruta=Leyes/1687420>