

Tratamiento del dolor oncológico con morfina por vía oral y subcutánea

Dres. Patricia Papa¹, Eduardo Kohn², Walter Ayala³

Introducción

Según los reportes internacionales^(1,2), un tercio de los pacientes con cáncer sufren dolor y de 70 a 90% de los pacientes con enfermedad neoplásica avanzada experimentan dolor moderado a severo.

Una de las principales contribuciones al estudio del dolor por cáncer ha sido el desarrollo de la Escalera Analgésica promulgada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1982⁽³⁾ y validada por múltiples grupos de investigación posteriores^(4,5). Los opiáceos potentes (usualmente morfina), que ocupan el tercer peldaño de esta escalera, son los recomendados por la OMS para el manejo del dolor neoplásico moderado a severo^(1,3,6).

El presente trabajo evalúa la experiencia en un período de tres años en el tratamiento del dolor neoplásico de la Unidad de Terapia del Dolor del Hospital de Clínicas, analizando la eficacia analgésica y la aparición de efectos colaterales del tratamiento farmacológico en base a morfina vía oral y subcutánea.

Material y método

Se analizaron todos los pacientes adultos que consultaron en la Unidad de Terapia del Dolor en el período 1993-1996, tanto internados como ambulatorios. Aquellos pacientes que realizaron una sola consulta se excluyeron de la evaluación final de los resultados de la terapia analgésica.

El tratamiento se basó en los lineamientos de la OMS⁽³⁾ para el tratamiento del dolor oncológico, modificándose la elección de los analgésicos de acuerdo a los fármacos disponibles en nuestro medio. No se utilizaron narcóticos débiles por no tener acceso a los mismos en el Hospital Universitario.

La vía oral fue la de elección al inicio del tratamiento en la mayoría de la población estudiada. La morfina se administró en forma de licor de Brompton 3 mg/ml^(7,8), administrándose en dosis adecuadas a la intensidad del dolor. Los incrementos iniciales se realizaron a 50% de la dosis previa, ajustándose los intervalos entre las dosis en 4 a 6 horas según los requerimientos individuales.

La vía subcutánea se utilizó cuando la vía oral era impracticable por intolerancia digestiva, depresión de conciencia o aquellos casos en que no se pudo utilizar la vía enteral (disfagia, síndromes oclusivos, etcétera)^(1,9).

Los opioides peridurales se reservaron para aquellos casos de aparición de efectos colaterales resistentes al tratamiento o cuando la terapia analgésica opioide previamente instituida fue inefectiva^(1,4,10).

Los narcóticos se administraron en combinación con fármacos coadyuvantes en la mayoría de los pacientes, a excepción de aquellos casos en que la situación clínica lo contraindicaba, registrándose el tipo de fármaco y su frecuencia de administración.

Se realizó una clasificación de las neoplasias según su origen, así como de las regiones del organismo donde se localizó el dolor con más frecuencia.

La evaluación del dolor se realizó midiendo su intensidad por medio de la Escala Visual Análoga (EVA)⁽¹¹⁾, en intervalos variables acordes a las necesidades individuales, agrupándose los pacientes en:

Sin dolor: EVA=0.

Dolor leve: EVA=1-3.

Dolor moderado: EVA=4-6.

Dolor severo: EVA=7-10.

La eficacia del tratamiento se evaluó midiendo el cambio en la intensidad del dolor, según la EVA.

Los pacientes se incorporaron a cuatro grupos: dolor severo, dolor moderado, dolor leve y sin dolor que se compararon estadísticamente con el test de chi cuadrado al inicio y al fin del tratamiento.

Resultados

Datos demográficos

Del total de pacientes tratados se incluyeron en el estudio 261 pacientes oncológicos en tratamiento con morfina oral o subcutánea, 84 mujeres y 177 hombres, con edad promedio de $59,70 \pm 12,55$ años con un rango de 12 a 83 años.

Neoplasias según su origen

Los tumores más frecuentes fueron los originados en el aparato génitourinario (26,46%) seguidos por el aparato respiratorio (22,60%). El resto de las frecuencias relativas se muestra en la figura 1.



Figura 1. Frecuencia relativa de las neoplasias según su origen

Localización del dolor

Las localizaciones más frecuentes del dolor se muestran en la figura 2, dependiendo del origen del tumor, compresión de estructuras vecinas y metástasis a distancia.



Figura 2. Incidencia topográfica del dolor

Evaluación del tratamiento del dolor

Del total de pacientes estudiados se inició tratamiento en base a morfina oral en 83,9% (n=219) y subcutánea en 16% (n=42). 10% de los pacientes (n=27) concurrió a la primera consulta tratado con morfina por médicos no pertenecientes a la Unidad de Dolor, siendo necesario en estos casos la modificación de la dosis, del intervalo o ambos para lograr analgesia adecuada (figura 3).



Figura 3. Porcentaje de pacientes tratados con morfina oral y subcutánea

Para la morfina oral se comenzó con una dosis media de $48,70 \pm 35,28$ mg/día, variando el rango entre 9 y 240 mg/día. Se finalizó con un rango de dosis de 18 a 360 mg/día (media: 24 ± 10 mg/día). En el curso del tratamiento, 7,30% de los pacientes pasó a morfina subcutánea por las siguientes causas: 1) intolerancia digestiva (94%) y 2) imposibilidad de administración enteral (6%). En 11% (n=24) de los pacientes tratados con licor de Brompton fue necesaria la colocación de un catéter peridural para la administración de morfina por: 1) analgesia inadecuada (96%) y 2) vómitos incoercibles (4%).

En cuanto a la morfina subcutánea, la dosis varió de 10 a 40 mg/día inicial (media: 24 ± 10) hasta 10 a 60 mg/día final (media: $34,40 \pm 16,50$). De este grupo de pacientes, 7% (n=3) pasó a morfina peridural por control inadecuado del dolor ^(12,13).

Del total de pacientes tratados con morfina (n=261), en 56,7% (n=148) se registraron aumentos escalonados de dosis, en tanto que se mantuvo estable en 27,2% (n=71) de los mismos y se registró disminución de la dosis en 6,5% (n=17). 25 pacientes (9,6%) recibieron una sola dosis, dado que concurrieron a una sola consulta (figura 4).



Figura 4. Modificación de los requerimientos de opiáceos durante el tratamiento

Los opioides se prescribieron acompañados de fármacos coadyuvantes ⁽¹⁾ siendo los más frecuentemente administrados los analgésicos menores (ácido acetilsalicílico y dipirona) en 76,20% de los casos (n=199). Los corticoides del tipo de la prednisona se prescribieron en 58,2% de los casos (n=152). Se administraron antidepresivos en 26,4% de los casos (n=69) y anticomiciales (carbamazepina) en 3% del total (n=8). Para la administración de estos fármacos se tuvieron en cuenta los antecedentes patológicos de los pacientes (gastritis, diabetes, convulsiones), así como la tolerancia individual y su disponibilidad hospitalaria.

Los efectos colaterales más frecuentes del tratamiento con opiáceos tanto por vía oral como subcutánea fueron náuseas y vómitos (34,4%), constipación (31,2%) y somnolencia (22,5%). Otros efectos registrados con menor frecuencia se documentan en la figura 5. Los síntomas se presentaron combinados en la mayoría de los casos. Se registró depresión de conciencia en tres pacientes portadores de insuficiencia hepatocítica severa y depresión respiratoria en un paciente con insuficiencia renal oligúrica.



Figura 5. Efectos colaterales del tratamiento

Se empleó el test de chi cuadrado para comparación entre los grupos de pacientes analizados. Los cambios observados pre y postratamiento fueron significativos en todos los casos, con una $p < 0,01$.

El grupo de pacientes con dolor severo disminuyó luego del tratamiento de 194 (82,2%) a 60 casos (25,4%), verificándose concomitantemente un aumento del grupo de pacientes sin dolor de 0 a 76 enfermos (32,20%), del grupo con dolor leve de 7 (3%) a 44 pacientes (18,7%) y del grupo con dolor moderado de 34 (14,4%) a 56 pacientes (23,7%).

Discusión

La evaluación del dolor se realizó por medio de la utilización de la Escala Visual Análoga (EVA). Esta se ha utilizado ampliamente en situaciones clínicas y de investigación en las cuales se requiere un índice rápido del dolor al que se le pueda asignar un valor numérico ⁽¹⁴⁾. La EVA es sensible a procedimientos farmacológicos y no farmacológicos que alteran la experiencia dolorosa ^(15,16) y se correlaciona en alto grado con el dolor medido sobre la base de escalas de calificación verbal y numérica ⁽¹⁷⁾. Una ventaja importante de la EVA como instrumento de medición de la intensidad del dolor consiste en las propiedades de relación de la escala, lo que permite comparar diferentes aspectos que describen el dolor en un grupo de pacientes así como utilizar parámetros estadísticos con las mediciones obtenidas.

De la evaluación de los resultados surge que un número importante de pacientes neoplásicos lograron grados variables de analgesia con un tratamiento en base a opiáceos.

La eficacia del tratamiento se documenta en la figura 6, donde se observa que de 82,2% de pacientes (n=194) que concurrieron a la primera consulta con dolor severo, se logró una reducción significativa de los mismos hasta 25,4% (n=60) al final del tratamiento. Al mismo tiempo, se verifica un aumento significativo de los pacientes analgésicos (n=76) y con dolor leve (n=44). Los pacientes con dolor moderado también registraron un aumento significativo, el cual podría deberse a aquellos pacientes que partieron con dolor severo al comenzar la terapéutica y pasaron posteriormente a niveles menores de dolor. Incluso aquellos pacientes que permanecieron con un dolor residual moderado, consideraron su alivio satisfactorio, obteniéndose un balance adecuado entre la eficacia del tratamiento y la incidencia de efectos colaterales. 25% de los pacientes (n=60) permanecieron con dolor severo, lo que indica ineffectividad de la terapia instituida. Este escaso control del dolor podría deberse a múltiples factores, como dolor incidental, dolor neuropático asociado, crecimiento del tumor, abandono del tratamiento, etcétera.



Figura 6. Eficacia del tratamiento

Del análisis de los requerimientos de morfina surge que aproximadamente la mitad de los pacientes (n=134) requirió aumento de la dosis en tanto que el resto (n=64) permaneció estable o la disminuyó (n=15) en el curso del mismo, lo que coincide con hallazgos previos de Zech y colaboradores (1995). Aunque en el aumento de la dosis podría haber elementos de tolerancia medicamentosa, coincidimos con la interpretación de otros autores (Twycross 1994, Portenoy 1992, Zech 1995) que esto se debería sobre todo a la progresión de la enfermedad, que

aumenta el caudal de impulsos dolorosos.

Los fármacos adyuvantes se prescribieron desde el inicio en 199 pacientes (76,2%), fundamentalmente del tipo de antiinflamatorios no esteroideos (ácido acetilsalicílico, pirazolónicos, etcétera) y corticoides (prednisona). Su utilización se basó en las publicaciones que recomiendan el uso adecuado de estos fármacos para mejorar la calidad de la analgesia o disminuir los efectos secundarios de los opiáceos ^(1,3), aunque en nuestro trabajo estos parámetros no fueron evaluados.

No se utilizaron opiáceos débiles dada la disponibilidad irregular de los mismos al momento de realizar este trabajo, por lo que no pudieron ser evaluados.

Tampoco se consideraron otras medidas empleadas para el control del dolor que permiten mantener estables o disminuir las dosis de opiáceos, como radioterapia, bloqueos nerviosos, cirugía, etcétera.

En cuanto a la morfina subcutánea, utilizamos esta vía en aquellos pacientes en los que era imposible la administración oral o enteral, en forma transitoria mientras retrocedía la sintomatología digestiva o se preparaba otra vía de administración, o en los casos en que el deterioro del estado general del paciente impedía la utilización de otra vía (éscaras, depresión del sistema nervioso central, etcétera).

La vía subcutánea es una vía parenteral de fácil acceso para la administración de medicamentos y de uso sencillo, que se suele utilizar cuando se desea una absorción lenta y duradera de opioides ^(9,18). Utilizamos la administración intermitente en forma de bolos, calculándose la dosis total según los requerimientos previos del paciente, teniendo en cuenta los ratios de conversión de morfina de una vía a otra ⁽¹⁹⁾. Posteriormente se incrementó la dosis calculada hasta conseguir una analgesia adecuada. Se administró a intervalos de acuerdo a la duración del efecto analgésico. Destacamos que no contamos con sistemas de administración continua de fármacos, los que permiten un mayor control del dolor al ajustar el ritmo de perfusión al nivel de dolor del paciente, con lo cual se consiguen niveles plasmáticos estables del opiáceo. La administración se realizó a través de una aguja tipo mariposa de bisel fino, que se introducía en el tejido subcutáneo y se fijaba a la piel. Se eligieron áreas de piel sin elementos de infección o inflamación, con pocas terminaciones nerviosas y con los vasos sanguíneos situados en profundidad ⁽²⁰⁾. La zona más usada fue la pared anterior del tórax a nivel subclavicular, rotándose el lugar de punción cada 5 a 7 días aproximadamente para evitar la aparición de nódulos, eritema o infección.

En cuanto a los efectos colaterales de los opiáceos, los más frecuentes fueron los vinculados a la esfera digestiva: náuseas y vómitos (34,4%) y constipación (31,2%) como se ve en la administración crónica por estas vías. Las náuseas y vómitos, más frecuentes en pacientes ambulatorios, habitualmente tuvieron buena respuesta a la terapia antiemética, existiendo tolerancia a este efecto en una o dos semanas ⁽⁹⁾. En algunos casos en que se asoció disfunción gastrointestinal por invasión tumoral, quimioterapia u otras enfermedades, fueron causa de abandono de la vía oral.

La constipación fue uno de los efectos adversos más molestos en el uso crónico de opiáceos. Se destaca que a pesar de que se inicien medidas profilácticas desde el inicio del tratamiento, la falta de tolerancia a esta situación sumado a que el estreñimiento suele ser un fenómeno acompañante de la enfermedad neoplásica puede obligar a suspender la administración oral.

Interesa destacar que se registraron tres casos de depresión respiratoria y un caso de depresión de conciencia por sus graves implicancias. Estos eventos ocurrieron en pacientes portadores de insuficiencia renal o hepática.

Está actualmente probado que en los pacientes con disfunción renal existe una marcada prolongación de la vida media de eliminación de los metabolitos conjugados de la morfina, lo que resulta en su acumulación. Dado que la morfina 6-glucurónido es metabólicamente activa, resulta necesario en este grupo de pacientes disminuir la dosis o prolongar el intervalo de administración de las mismas o ambas medidas, recomendándose en ausencia de un adecuado sistema de monitoreo de fármacos, retitular la dosis individual aumentando la frecuencia de controles clínicos ^(21,22).

En la insuficiencia hepática no se ven modificaciones importantes hasta etapas tardías de la enfermedad hepática, gracias a la conservación de la capacidad de conjugación. Sin embargo, dado que el flujo sanguíneo hepático es el principal determinante de la depuración de morfina, y que los pacientes con cirrosis tienen una marcada disminución de la circulación hepática, se recomienda que estos enfermos sean monitorizados cuidadosamente y las dosis reducidas (riesgo de precipitar coma hepático en los pacientes portadores de cirrosis) ⁽²²⁾.

Estos conceptos resaltan la importancia de disminuir la dosis o prolongar el intervalo de administración en estos pacientes, o ambos, a fin de evitar la acumulación de metabolitos activos de la morfina.

Summary

The purpose of this study was to assess analgesic efficacy of opioid treatment given orally or by enteral route and collateral effects. In this retrospective study we analyse over a 3 year period 261 cancer patients with a mean age of 59,7 12,55. All of them were referred to the Anaesthesiology-based Pain Service of our Hospital.

The localization of the malignancies and the most common sites of cancer origin were assessed. Therapy was based on the WHO guidelines for treatment of cancer related pain. Morphine (Brompton liquor) was given orally or by enteral route, using subcutaneous administration in cases of digestive intolerance or conscience depression. The following points were recorded: pain intensity (patient assessment using a visual analogue scale: VAS) changes in the treatment plan and morphine requirements during this period and presence of drug related side effects.

After the treatment we found a statistically significant pain reduction of patients with severe pain (VAS: 7-10) and a marked increase ($p < 0,01$) of the number of patients with moderate pain (VAS: 4-6), mild pain (VAS: 1-3), and without pain (VAS: 0).

The treatment most frequently found side effects were those related with the gastrointestinal tract: nausea and vomiting (34,40%) and constipation (31,20%) conscience depression (1,20%) and respiratory depression (0,6%) were found in patients with renal or hepatic failure.

Bibliografía

1. **Ashburn M, Lipman A.** Management of pain in the cancer patient. *Anesth Analg* 1993; 76: 402-16.
2. **Portenoy R.** Cancer pain: Pathophysiology and Syndromes. *Lancet* 1992; 339 (8800): 1026-31.
3. **World Health Organization.** Cancer pain relief and palliative care. Geneva: World Health Organization, 1984.
4. **Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA.** Validation of World Health Organization Guidelines for Cancer Pain Relief: A 10 year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
5. **Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA.** Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manag* 1991; 6: 411-22.
6. **Sawe J.** High dose morphine and methadone in cancer patients. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11: 87-106.
7. **Walsh TD.** Oral morphine in chronic cancer pain. *Pain* 1984; 18: 1-11.
8. **Mather LE.** Farmacocinética clínica de los analgésicos. In: Raj P. Tratamiento práctico del dolor. 2ª ed. España: Mosby, 1994: 612-25.
9. **Herrera Silva J, Contreras de la Fuente L et al.** Administración subcutánea y transdérmica de medicamentos. In: Torres L. Medicina del dolor. España: Masson, 1997.
10. **Du Pen S, Williams A.** Tunneled epidural catheters: practical considerations and implantation techniques In: Waldman S, Winnie A. Interventional pain management. Philadelphia: Saunders, 1996.
11. **Huskisson EC.** Visual analogue scales. In: Meltzack R. Pain Measurement and Assessment. New York: Raven Press, 1983: 33-7.
12. **Crawford ME, Andersen HB, Augustenborg G, Bay J, Beck O, Benveniste D et al.** Pain treatment on outpatient basis using extradural opiates. A danish multicentre study comprising 105 patients. *Pain* 1983; 16: 41-7.
13. **Hogan Q, Haddox JD, Abram S, Weissman D, Taylor ML, Janjan N.** Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain. *Pain* 1991; 46 (3): 271-9.
14. **Katz J, Melzack R.** Medición del dolor. In: Conceptos actuales en el control del dolor agudo. Clínicas Anestesiológicas de Norte América. Philadelphia: Saunders, 1992.
15. **Belanger E, Melzack R et al.** Pain of first trimester abortion: A study of psychosocial and medical predictors.

Pain 1989; 36: 339.

16. **Choinire M, Melzack R.** Comparisons between patients and nurses assessments of pain and medication efficacy in severe burn injuries. Pain 1990; 40: 143.

17. **Ohnhanus E, Adler R.** Methodological problems in measurement of pain: A comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. Pain 1975; 1: 374.

18. **Glare P.** Clinical Pharmacokinetics of morphine. Therapeutic drug monitoring. New York: Raven Press, 1991.

19. **Krames E.** Intraspinal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: Current practice and clinical guidelines. J Pain Symptom Manag 1996; 11: 333-52.

20. **Piera JA.** Inyección subcutánea. Hipodermoclasia. In: Metodología de los inyectables. Técnicas de aplicación. Valencia: Artes Gráficas, 1981: 229-36.

21. **Breda M, Bianchi M.** Plasma morphine and morphine 6 glucuronide patterns in cancer pain after oral, subcutaneous, sublabial and rectal short-term administration. Int J Clin Pharm 1991; 2: 93-7.

22. **Somogy A, Nation R** Plasma concentrations and renal clearance of morphine, morphine 3 G and morphine 6 G in cancer patients receiving morphine. Clin Pharmacokin 1993; 24: 413-20.

Asistente de la Cátedra de Anestesiología

2. Ex - Asistente de la Cátedra de Anestesiología

3. Profesor de la Cátedra de Anestesiología. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Patricia Papa: Araucana 1379. Montevideo, Uruguay.