

Morfina y opiáceos alternativos para el tratamiento del dolor oncológico: recomendaciones de la EAPC

G. W. HANKS¹, F. DE CONNO², N. CHERNY³, M. HANNA⁴, E. KALSO⁵, H. J. MCQUAY⁶, S. MERCADANTE⁷, J. MEYNADIER⁸, P. POULAIN⁹, C. RIPAMONTI², L. RADBRUCH¹⁰, J. ROCA I CASAS¹¹, J. SAWE¹², R. G. TWYCCROSS¹³, V. VENTAFRIDDA¹⁴

¹Medicina Paliativa. Universidad de Bristol. Centro de Hematología y Oncología de Bristol. Reino Unido. ²División de Rehabilitación. Tratamiento del Dolor y Cuidados Paliativos. Istituto Nazionale del Tumori. Milán. Italia. ³Servicio de Dolor Oncológico y Medicina Paliativa. Centro Médico de Shaare Zedek. Jerusalén. Israel. ⁴Unidad de Investigación para el Alivio del Dolor. Kings College School of Medicine & Dentistry. Universidad de Londres. Reino Unido. ⁵Clinica del Dolor. Hospital Clínico de Helsinki. Finlandia. ⁶Universidad de Oxford. Reino Unido. ⁷Unidad de Anestesia y Cuidados Intensivos. Unidad de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos. Centro Oncológico La Maddalena y Programa de Asistencia Domiciliaria. Societa per L'Assistenza al Malato Oncologico Terminale. Palermo. Italia. ⁸Departamento de Anestesiología. Cuidados Intensivos y Tratamiento del Cáncer. Centro Oscar Lambret. Lille. Francia. ⁹Centre de diagnostic et de traitement de la douleur de l'adulte et de l'enfant. Institut Gustave-Roussy. Villejuif. Francia. ¹⁰Clinica del Dolor Klinik für Anästhesiologie. Universität zu Köln. Alemania. ¹¹Unidad de Cuidados Hospitalarios y Paliativos. Hospital de la Santa Creu. Barcelona. España. ¹²Hospital Clínico de Huddinge. Suecia. ¹³Sir Michael Sobell House. Universidad de Oxford. Reino Unido. ¹⁴Fundación Floriani. Milán. Italia y el Comité de Seguimiento de la Red de Investigación de la EAPC*

RESUMEN

Un grupo de trabajo de expertos de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos ha revisado y actualizado sus directrices sobre el uso de morfina en el tratamiento del dolor oncológico. Las recomendaciones revisadas que presentamos aquí proporcionan directrices sobre el uso de la morfina y de opiáceos alternativos que son analgésicos potentes y que se han introducido en muchas partes del mundo en los últimos años. Asimismo, se sugieren estrategias prácticas para hacer frente a situaciones difíciles y se exponen opiniones basadas en el consenso en aquellos casos en los que no existen evidencias. Se indica también la solidez de las evidencias sobre las que se basa cada recomendación.

Med Pal 2002; Vol. 9, pp. 22-29

PALABRAS CLAVE:

Morfina. Opiáceos alternativos. Directrices europeas.

ABSTRACT

An expert working group of the European Association for Palliative Care has revised and updated its guidelines on the use of morphine in the management of cancer pain. The revised recommendations presented here give guidance on the use of morphine and the alternative strong opioid analgesics which have been introduced in many parts of the world in recent years. Practical strategies for dealing with difficult situations are described presenting a consensus view where supporting evidence is lacking. The strength of the evidence on which each recommendation is based is indicated.

KEY WORDS:

Morphine. Alternative opioids. European guidelines.

El dolor oncológico casi siempre responde a tratamiento farmacológico utilizando analgésicos y adyuvantes administrados por vía oral. El tratamiento actual se basa en el concepto de una "escala analgésica" de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que propone una estrategia secuencial para el uso de analgésicos y que constituye

básicamente un marco de principios más que un protocolo rígido (OMS, 1996). Esta estrategia permite una flexibilidad considerable en la elección de fármacos específicos y la escala de la OMS debería considerarse como un elemento más de una estrategia global para el manejo del dolor oncológico. El tratamiento farmacológico de los síntomas se complementa con un tratamiento dirigido a la propia enfermedad y otras medidas no farmacológicas.

La parte más importante del método de la OMS, y la razón de su éxito, es el uso eficiente de opiáceos orales para el dolor moderado o intenso. La morfina es el opiáceo de referencia en el "tercer escalón" y en 1996 ya publicamos una serie de directrices sobre el uso de dicho fármaco.

© 2001 Cancer Research Campaign
Versión original publicada en *British Journal of Cancer*, 2001; vol 84 (5): 587-593.

*F. De Conno (chair), A Caraceni, N Cherny, J Ferraz Goncalves, CJ Fürst, GW Hanks, S Kaasa, S Mercadante, JM Nunez Olarte, P Poulain, L Radbruch, C Ripamonti, F Stiefel.

maco para el tratamiento del dolor oncológico (Grupo de trabajo de expertos de la EAPC, 1996). Desde nuestra primera publicación, han surgido una serie de alternativas a la morfina, la mayoría de las cuales no son moléculas nuevas, sino formulaciones nuevas de fármacos ya existentes. Existen pocos estudios aleatorizados controlados (EAC) que hayan realizado comparaciones directas entre diferentes opiáceos, lo que puede hacer más difícil la elección del fármaco más apropiado en situaciones específicas.

En vista de la escasez de datos derivados de EAC, el Grupo de Trabajo de Expertos en Analgésicos Opiáceos de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos ha revisado sus recomendaciones relativas al uso de la morfina para el tratamiento del dolor oncológico y las ha ampliado para abarcar el uso de opiáceos alternativos (Tabla I). En la tabla II se indica la solidez de las evidencias que apoyan cada recomendación.

1. El opiáceo de primera línea para el dolor oncológico moderado o intenso es la morfina C

La morfina es el analgésico opiáceo de referencia en el "escalón 3" frente al que se evalúan otros analgésicos y el que está disponible más fácilmente en distintas formulaciones orales. La morfina no parece tener un efecto analgésico máximo clínicamente relevante: las dosis de morfina oral pueden variar hasta 1.000 veces o más para conseguir el mismo objetivo de alivio de dolor.

TEMORES INFUNDADOS RESPECTO A LA MORFINA

Desde siempre, la morfina ha suscitado miedo tanto al público en general como a los médicos (Lasagna, 1965), un miedo que se debe a la idea equivocada de que los problemas asociados al abuso de opiáceos están inexorablemente vinculados a su uso terapéutico. Los temores sobre una posible adicción, sedación excesiva y depresión respiratoria han tenido como resultado un rechazo generalizado o la infrutilización de este analgésico. Sin embargo, numerosas experiencias clínicas debidamente documentadas ha demostrado que esos temores son infundados (McQuay, 1999). Ya en los primeros estadios de la enfermedad de un paciente puede estar indicada, e instituirse sin peligro alguno, la administración de dosis regulares de morfina. Los pacientes que al ser tratados con morfina consiguen un alivio del dolor pueden reducir la dosis o suspenderla sin ninguna dificultad.

La somnolencia diurna, los mareos o la confusión mental son efectos secundarios típicos al inicio del tratamiento, pero remiten cuando los pacientes se estabilizan (normalmente al cabo de unos días). En la mayoría de los pacientes que reciben dosis estables de morfina, sus efectos sobre la función cognitiva y psicomotora son mínimos. En particular, algunos datos indican que la capacidad de conducción de los pacientes no se ve alterada de manera significativa en los pacientes alertas que reciben una dosis estable (Vainio y cols., 1995). También suelen remitir las náuseas y vómitos que pueden afectar hasta a las dos terceras partes de los pacientes al inicio del tratamiento con morfina. El princi-

pal efecto secundario que perdura con la morfina es el estreñimiento, exigiendo casi siempre el uso profiláctico de un laxante.

MORFINA: LIMITACIONES

La disponibilidad sistémica de morfina por vía oral es pequeña (20-30%) y eso contribuye en ocasiones a la dificultad de anticipar el inicio de la acción y a la gran variabilidad que existe entre individuos en términos de dosis necesarias y respuesta (Glare y Walsh, 1991). Los metabolitos activos pueden contribuir a la toxicidad, especialmente en pacientes con insuficiencia renal (McQuay y Moore, 1997). Y algunos tipos de dolor no siempre responden bien o completamente a la morfina, en especial el dolor neuropático. No obstante, ninguna de las alternativas a la morfina ha demostrado por el momento ofrecer ventajas que la hagan superior como opiáceo oral de primera línea para el dolor oncológico. La morfina sigue siendo la primera elección, pero más bien por razones de familiaridad, disponibilidad y coste que por una superioridad demostrada.

2. La vía óptima para la administración de morfina es la oral. Lo ideal es utilizar dos tipos de formulaciones: una de liberación normal (para el ajuste de la dosis) y la otra de liberación modificada (para el tratamiento de mantenimiento) C

La vía oral es la más sencilla y la mejor aceptada por los pacientes. Existen grandes variaciones de cinética (Säwe, 1986) y dinámica entre un paciente oncológico y otro, variando también la intensidad del dolor, de manera que la dosis tendrá que ajustarse según el efecto observado en cada paciente, y la dosis de partida se determinará según el tratamiento analgésico previo. Los pacientes que hayan estado recibiendo ya regularmente un opiáceo del escalón 2 (en combinación con un no opiáceo) comenzarán casi siempre con 10 mg cada 4 horas. Si se omite el escalón 2 de la escala analgésica, puede que sea suficiente con 5 mg cada 4 horas, mientras que los pacientes que estuvieron siendo tratados con otro opiáceo del escalón 3 necesitarán dosis más altas.

Durante la fase de ajuste de la dosis, es preferible utilizar una formulación de morfina que consiga un rápido inicio y una corta duración de acción, para poder alcanzar lo antes posible el equilibrio. Las formulaciones de liberación normal cumplen estos requisitos. Las concentraciones plasmáticas máximas suelen alcanzarse en la hora siguiente a la administración oral (Hoskin y cols., 1989), con un inicio de la analgesia razonablemente rápido que luego dura unas 4 horas. Por el contrario, las formulaciones de morfina de liberación modificada producen un pico diferido de las concentraciones plasmáticas al cabo de 2-6 horas (Hoskin y cols., 1989; Gourlay y cols., 1997), el pico se atenúa (Hoskin y cols., 1989), y la analgesia dura entre 12 y 24 horas (Hanks, 1990; Gourlay y cols., 1997). Eso significa que con la morfina de liberación modificada resulta más difícil evaluar rápidamente si la analgesia es adecuada y ajustar la dosis durante el periodo de determinación de la dosis óptima.

TABLA I

MORFINA Y OPIÁCEOS ALTERNATIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

- | | |
|--|--|
| <p>1. El opiáceo de primera línea para el dolor oncológico moderado o intenso es la morfina C</p> <p>2. La vía óptima para la administración de morfina es la oral. Lo ideal es utilizar dos tipos de formulaciones: una de liberación normal (para el ajuste de la dosis) y la otra de liberación modificada (para el tratamiento de mantenimiento) C</p> <p>3. El método más simple para ajustar la dosis es con una dosis de morfina de liberación normal administrada cada 4 horas y con la misma dosis para el dolor persistente. Esta dosis de "rescate" puede administrarse con la frecuencia necesaria (hasta una vez cada hora), anotando la dosis total diaria de morfina recibida por el paciente. De esta forma puede ajustarse la dosis regular teniendo en cuenta la cantidad total de morfina de rescate C</p> <p>4. Si el dolor regresa sistemáticamente antes de la siguiente dosis regular, ésta debe incrementarse. En general, la morfina de liberación normal no necesita administrarse con una frecuencia superior a las 4 horas y la morfina de liberación modificada, con una frecuencia superior a las 12 ó 24 horas (de acuerdo con la duración prevista de la formulación). Los pacientes estabilizados con morfina oral regular requieren en todo momento acceso a una dosis de rescate para controlar el dolor "persistente" A</p> <p>5. Algunos países no disponen de una formulación de liberación normal de morfina, aunque esa formulación es necesaria para el tratamiento óptimo del dolor. Si el tratamiento se inicia con morfina de liberación modificada, se necesita una estrategia diferente. Los cambios en la dosis regular no deben hacerse con una frecuencia superior a una vez cada 48 horas, lo que significa que la fase de ajuste de la dosis será prolongada C</p> <p>6. En el caso de los pacientes que ya estén recibiendo morfina de liberación normal cada 4 horas, la administración de una dosis doble a la hora de acostarse es una forma sencilla y efectiva de que el dolor no les despierte C</p> <p>7. Existen diferentes formulaciones de liberación modificada. No hay evidencias de que las formulaciones administradas cada 12 horas (comprimidos, cápsulas o solución) difieren sustancialmente en cuanto a la duración de su efecto y su potencia analgésica relativa. Lo mismo puede decirse de las formulaciones administradas cada 24 horas, si bien en este caso existen menos evidencias al respecto A</p> <p>8. Si los pacientes no pueden tomar morfina por vía oral, la vía alternativa preferente es la subcutánea. En general, no existe ninguna indicación para la administración de morfina por vía intramuscular en el dolor oncológico crónico, puesto que la administración subcutánea es siempre más sencilla y menos dolorosa C</p> <p>9. La relación entre potencias relativas medias de la morfina oral y la morfina subcutánea se sitúa entre 1:2 y 1:3 (es decir, 20-30 mg de morfina por vía oral es equianalgésica a 10 mg de morfina mediante inyección s.c.) C</p> <p>10. En pacientes que necesitan morfina parenteral continua, el método preferido de administración es la infusión subcutánea C</p> | <p>11. La perfusión intravenosa de morfina puede ser la mejor opción en pacientes: a) que ya tienen una línea intravenosa permanente; b) con edema generalizado; c) que desarrollan eritema, sensibilidad dolorosa o abscesos estériles con la administración subcutánea; d) con trastornos de la coagulación; e) con una mala circulación periférica C</p> <p>12. La relación entre potencias relativas medias de la morfina oral y la morfina intravenosa se sitúa entre 1:2 y 1:3 A</p> <p>13. Las vías bucal, sublingual y nebulizada para la administración de morfina no se recomiendan, puesto que de momento no existen evidencias de un beneficio clínico frente a las vías convencionales B</p> <p>14. El citrato de fentanilo por vía transmucosa oral (CFTO) es un tratamiento efectivo para el "dolor persistente" en pacientes estabilizados con morfina oral regular o con un opiáceo alternativo del escalón 3 A</p> <p>15. El tratamiento eficaz del dolor con opiáceos requiere el logro de una analgesia adecuada sin excesivos efectos secundarios. Con estos criterios, la aplicación de las directrices de la OMS y la EAPC (utilizar morfina como el opiáceo preferente en el escalón 3) asegura un control eficaz del dolor oncológico crónico en la mayoría de los pacientes. En una pequeña minoría de pacientes, el logro de un alivio adecuado sin excesivos efectos secundarios puede depender del uso de opiáceos alternativos, la administración espinal de analgésicos o métodos no farmacológicos para el control del dolor B</p> <p>16. Una pequeña proporción de los pacientes que reciben morfina oral (conjuntamente con un analgésico no opiáceo adyuvante en caso necesario) sufren efectos adversos intolerables antes de conseguir un alivio adecuado del dolor. En tales pacientes debe considerarse la sustitución de la morfina por un opiáceo alternativo o la utilización de otra vía de administración B</p> <p>17. La hidromorfona o la oxycodona, si están disponibles en formulaciones tanto de liberación normal como de liberación modificada para su administración por vía oral, son alternativas eficaces a la morfina oral A</p> <p>18. La metadona es una alternativa eficaz, pero puede ser más complicada de utilizar en comparación con otros opiáceos debido a las marcadas diferencias entre individuos en su semivida plasmática, la potencia analgésica relativa y la duración de su acción. No se recomienda su uso a médicos no especialistas C</p> <p>19. El fentanilo transdérmico es una alternativa eficaz a la morfina oral, pero es mejor reservarlo para pacientes con requisitos estables de opiáceos. Puede ofrecer ventajas especiales a los pacientes que ya no pueden recibir morfina por vía oral, como alternativa a la perfusión subcutánea B</p> <p>20. En pacientes que obtienen una analgesia inadecuada o sufren efectos secundarios intolerables pese al uso óptimo de opiáceos sistémicos y no opiáceos, debe considerarse la administración espinal de analgésicos opiáceos en combinación con anestésicos locales o clonidina B</p> |
|--|--|

TABLA II

SOLIDEZ Y CONSISTENCIA DE LAS EVIDENCIAS QUE APOYAN CADA UNA DE LAS RECOMENDACIONES (Y UTILIZADA POR LA AGENCY FOR HEALTH POLICY AND RESEARCH DE ESTADOS UNIDOS)

- A: Se requiere al menos un estudio aleatorizado controlado como parte de la literatura de buena calidad y consistente que apoya esa recomendación en particular (niveles de evidencia 1a y 1b).
- B: Se requiere la disponibilidad de estudios clínicos correctamente realizados, pero no estudios clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación (niveles de evidencia IIa, IIb y III).
- C: Se requieren evidencias obtenidas de informes o dictámenes de comités de expertos y/o de las experiencias clínicas de autoridades respetadas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables de buena calidad (nivel de evidencia IV).

Categoría de evidencias

- Ia evidencias de metaanálisis de estudios aleatorizados controlados.
- Ib evidencias de al menos un estudio aleatorizado controlado.
- IIa evidencias de al menos un estudio controlado sin aleatorización.
- IIb evidencias de al menos otro tipo de estudio cuasi-experimental.
- III evidencias de estudios descriptivos no experimentales, como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y controles.
- IV evidencias de informes o dictámenes de comités de expertos o de las experiencias clínicas de autoridades respetadas, o de ambas fuentes.

3. El método más simple para ajustar la dosis es con una dosis de morfina de liberación normal administrada cada 4 horas y con la misma dosis para el dolor persistente. Esta dosis de "rescate" puede administrarse con la frecuencia necesaria (hasta una vez cada hora), anotando la dosis total diaria de morfina recibida por el paciente. De esta forma puede ajustarse la dosis regular teniendo en cuenta la cantidad total de morfina de rescate C

La semivida de eliminación plasmática de la morfina es de 2-4 horas (Glare y Walsh, 1991) y el equilibrio se alcanza en menos de 4-5 semividas (es decir, en menos de 24 horas) (Säwe y cols., 1983) desde el inicio del tratamiento y tras el ajuste de la dosis. Éste es un intervalo importante para volver a evaluar al paciente y ajustar la dosis diaria. Este método de ajuste de la dosis evita la necesidad de recordar incrementos predeterminados y ha demostrado ser seguro y eficaz.

Durante la fase de ajuste de la dosis utilizando morfina de liberación normal cada 4 horas, debe utilizarse la dosis completa administrada cada 4 horas como "rescate". La frecuencia con que puede ofrecerse la dosis de rescate depende de la vía de administración y el tiempo transcurrido hasta alcanzarse el efecto máximo. Las dosis orales de rescate suelen ofrecerse con una frecuencia de hasta 1-2 horas, y las dosis parenterales (equivalentes a la dosis parenteral de 4 horas) pueden ofrecerse con una frecuencia de hasta 15-30 minutos.

4. Si el dolor regresa sistemáticamente antes de la siguiente dosis regular, ésta debe incrementarse. En general, la morfina de liberación normal no necesita administrarse con una frecuencia superior a las 4 horas y la morfina de liberación modificada, con una frecuencia superior a las 12 ó 24 horas (de acuerdo con la duración prevista de la formulación). Los pacientes estabilizados con morfina oral regular requieren en todo momento acceso a una dosis de rescate para controlar el dolor "persistente" A

El tratamiento farmacológico debe ser lo más sencillo posible. Una mayor frecuencia de administración puede influir negativamente en el cumplimiento y la comodidad para el paciente. Con el aumento de la dosis se consigue administrar el tratamiento cada 4 horas o cada 12 ó 24 horas sin producir efectos adversos molestos asociados a un aumento de las concentraciones plasmáticas máximas (Hanks, 1990; Gourlay y cols., 1997). Algunos pacientes que han sido tratados con formulaciones cada 12 horas no parecen conseguir una duración de la analgesia de 12 horas y requieren administración cada 8 horas. En ocasiones, los pacientes que están recibiendo una dosis alta prefieren la dosificación cada 8 horas para no tener que ingerir demasiados comprimidos cada vez, especialmente en países que no disponen de las formulaciones con dosis altas.

Los pacientes que reciben opiáceos regulares por vía oral pueden experimentar dolor persistente episódico agudo que puede ser una función del propio dolor o puede estar desencadenado por algún acto voluntario como el levantamiento de un peso o un movimiento. No existen datos de EAC que permitan establecer la dosis apropiada de morfina para el dolor persistente y experiencias anecdóticas recomiendan el uso de dosis que varían entre el 30 y el 100% de la dosis administrada cada 4 horas (Portenoy y Hagan, 1990). Puede ocurrir que la dosis óptima para el dolor persistente sólo pueda determinarse mediante un periodo de ajuste, pero nosotros sugerimos que una forma más sencilla es utilizar la dosis equivalente de morfina administrada cada 4 horas (como durante el periodo de determinación de la dosis óptima).

5. Algunos países no disponen de una formulación de liberación normal de morfina, aunque esa formulación es necesaria para el tratamiento óptimo del dolor. Si el tratamiento se inicia con morfina de liberación modificada, se necesita una estrategia diferente. Los cambios en la dosis regular no deben hacerse con una frecuencia superior a

una vez cada 48 horas, lo que significa que la fase de ajuste de la dosis será prolongada C

La dosis diaria total necesaria debe estimarse sobre la base de la ingesta previa de analgésicos. El dolor persistente se controla con dosis únicas de un analgésico no opiáceo (antiinflamatorio no esteroideo o paracetamol) según sea necesario, o con otros opiáceos potentes de acción corta disponibles para su administración oral (como la oxiconona), o con la administración oral o rectal de morfina en solución para inyección (o solución reconstituida a partir de morfina en polvo, si se dispone de ésta y es más barata).

6. En el caso de los pacientes que ya estén recibiendo morfina de liberación normal cada 4 horas, la administración de una dosis doble a la hora de acostarse es una forma sencilla y efectiva de que el dolor no les despierte C

No existen investigaciones formales de esta práctica. Sin embargo, ha sido adoptada en muchos casos (Twycross, 1984) sin que parezca causar problemas (Regnard y Badger, 1987).

7. Existen diferentes formulaciones de liberación modificada. No hay evidencias de que las formulaciones administradas cada 12 horas (comprimidos, cápsulas o solución) difieren sustancialmente en cuanto a la duración de su efecto y su potencia analgésica relativa. Lo mismo puede decirse de las formulaciones administradas cada 24 horas, si bien en este caso existen menos evidencias al respecto A

Aunque en principio no es conveniente cambiar de un preparado a otro cuando se utilizan productos de liberación modificada debido a las posibles variaciones en los perfiles de liberación y biodisponibilidad oral, no existen evidencias firmes de que las diferentes formulaciones orales de morfina diseñadas para ser administradas cada 12 horas tengan un perfil farmacocinético o farmacodinámico diferente en los pacientes (Collins y cols., 1998).

Se han desarrollado también una serie de formulaciones de morfina que se administran una vez al día. Existen diferencias significativas entre los perfiles farmacocinéticos de algunas de ellas (Gourlay y cols., 1997), pero no existen evidencias de que esos diferentes perfiles se refleje en diferencias clínicamente significativas en los pacientes: parecen ser equivalentes en términos de eficacia y duración de su efecto.

8. Si los pacientes no pueden tomar morfina por vía oral, la vía alternativa preferente es la subcutánea. En general, no existe ninguna indicación para la administración de morfina por vía intramuscular en el dolor oncológico crónico, puesto que la administración subcutánea es siempre más sencilla y menos dolorosa C

La inyección subcutánea ofrece como ventajas la necesidad de una aguja más pequeña; la menor probabilidad de dañar algún nervio, lo que le resta importancia a la elec-

ción del sitio de la inyección, y la menor posibilidad de una inyección intravenosa inadvertida, puesto que las venas pueden verse más fácilmente. La absorción es similar y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 15-30 minutos, con un inicio de acción más rápido del fármaco por vía subcutánea que por vía oral.

Los opiáceos alternativos, como la diamorfina (Twycross, 1994) (en el Reino Unido) y la hidromorfona (Moulin y cols., 1991) pueden ser preferibles para la administración parenteral por ser más solubles que la morfina, de manera que precisan la inyección de un volumen más pequeño. El fentanilo transdérmico puede ser útil como alternativa no invasiva en pacientes con necesidad permanente de opiáceos.

La administración rectal puede ser la vía preferida por algunos pacientes. La biodisponibilidad y la duración del efecto de la morfina son similares a los de la morfina por vía oral y la dosis equianalgésica es la misma por vía oral que por vía rectal (Ripamonti y Bruera, 1991).

9. La relación entre potencias relativas medias de la morfina oral y la morfina subcutánea se sitúa entre 1:2 y 1:3 (es decir, 20-30 mg de morfina por vía oral es equianalgésica a 10 mg de morfina mediante inyección s.c.) C

Los fármacos administrados por vía parenteral no experimentan metabolismo presistémico ("de primer paso"). La relación entre potencias relativas de la morfina oral y la morfina parenteral ha sido motivo de gran controversia (Hanks y cols., 1987; Kaiko, 1988; Twycross, 1988). Parece ser que la potencia relativa varía dependiendo de las circunstancias en las que se utiliza la morfina y entre distintos pacientes. Cuando se pasa de morfina oral a morfina subcutánea, la dosis debe dividirse por tres para obtener un efecto aproximadamente equianalgésico, pero en ese caso puede que sea necesario hacer un ajuste hacia arriba o hacia abajo de la dosis.

10. En pacientes que necesitan morfina parenteral continua, el método preferido de administración es la infusión subcutánea C

En la actualidad se utilizan mucho las unidades de perfusión portátiles para la administración de fármacos mediante perfusión continua lenta a pacientes con cáncer avanzado que no pueden ya recibir medicación por vía oral (Dover, 1987).

11. La perfusión intravenosa de morfina puede ser la mejor opción en pacientes: a) que ya tienen una línea intravenosa permanente; b) con edema generalizado; c) que desarrollan eritema, sensibilidad dolorosa o abscesos estériles con la administración subcutánea; d) con trastornos de la coagulación; e) con una mala circulación periférica C

La perfusión subcutánea ofrece una serie de ventajas frente a la perfusión intravenosa: no se precisa un acceso venoso; no se necesita una estrecha supervisión del pacien-

te, y la probabilidad de infección es pequeña. No obstante, la perfusión intravenosa puede ser preferible en las circunstancias específicas que se indicaban antes.

El fentanilo transdérmico puede ser una alternativa no invasiva útil en pacientes con requisitos estables de opiáceos.

12. La relación entre potencias relativas medias de la morfina oral y la morfina intravenosa se sitúa entre 1:2 y 1:3 A

La potencia relativa de la morfina por vía intravenosa y subcutánea es la misma. Cuando se pasa de morfina oral a intravenosa, la dosis oral debe dividirse por tres (Kalso y Vainio, 1990).

13. Las vías bucal, sublingual y nebulizada para la administración de morfina no se recomiendan, puesto que de momento no existen evidencias de un beneficio clínico frente a las vías convencionales B

La absorción de morfina por estas vías es imprevisible (Chrubasik y cols., 1988; Ripamonti y Bruera, 1991) y es mejor evitarlas para este fármaco. Por el contrario, los fármacos altamente lipofílicos, como la metadona, el fentanilo y la buprenorfina, se absorben bien por vía sublingual, y la buprenorfina se administra por esta vía. La buprenorfina sublingual puede ser útil como alternativa a la morfina oral en pequeñas dosis para los pacientes que tienen dificultades de deglución, pero la experiencia de uso prolongado en pacientes con dolor oncológico es limitada.

14. El citrato de fentanilo por vía transmucosa oral (CFTO) es un tratamiento efectivo para el "dolor persistente" en pacientes estabilizados con morfina oral regular o con un opiáceo alternativo del escalón 3 A

El CFTO produce un rápido inicio de la analgesia a los 5-15 minutos, con una corta duración de acción de unas 2 horas. Éste es un nuevo tratamiento respecto a que existe una experiencia clínica muy limitada, pero los datos derivados de EAC demuestran su eficacia (Portenoy y cols., 1991). Se necesitan más datos sobre seguridad con un uso clínico más generalizado y más prolongado de este compuesto.

15. El tratamiento eficaz del dolor con opiáceos requiere el logro de una analgesia adecuada sin excesivos efectos secundarios. Con estos criterios, la aplicación de las directrices de la OMS y la EAPC (utilizar morfina como el opiáceo preferente en el escalón 3) asegura un control eficaz del dolor oncológico crónico en la mayoría de los pacientes. En una pequeña minoría de pacientes, el logro de un alivio adecuado sin excesivos efectos secundarios puede depender del uso de opiáceos alternativos, la administración espinal de analgésicos o métodos no farmacológicos para el control del dolor B

Se han realizado una serie de estudios observacionales para validar la estrategia de la OMS, en los que han partici-

pado unos 8.000 pacientes en diferentes países y diferentes contextos clínicos (Jadad y Browman, 1995; Mercadante, 1999). Las tasas de respuesta declaradas (para una analgesia adecuada) han variado entre el 71 y el 100%.

16. Una pequeña proporción de los pacientes que reciben morfina oral (conjuntamente con un analgésico no opiáceo adyuvante en caso necesario) sufren efectos adversos intolerables antes de conseguir un alivio adecuado del dolor. En tales pacientes debe considerarse la sustitución de la morfina por un opiáceo alternativo o la utilización de otra vía de administración B

En algunos pacientes que experimentan efectos adversos molestos, la reducción de la dosis de morfina puede aliviar esos efectos manteniendo al mismo tiempo una analgesia adecuada (Hanks, 1991). Si eso no tiene éxito, la sustitución de la morfina por un agonista opiáceo alternativo puede permitir un ajuste de la dosis hasta conseguir una analgesia adecuada sin esos efectos discapacitantes.

Los efectos adversos limitantes de la dosis suelen afectar al SNC (somnia, deterioro cognitivo, confusión, alucinaciones, temblores mioclónicos). Algunos centros han encontrado necesario o beneficioso cambiar a un opiáceo alternativo en hasta el 40% de los pacientes (de Stutz y cols., 1995). En ocasiones se cambia de analgésico varias veces, habiéndose acuñado el término "rotación de opiáceos" para describir esta práctica. Otros estiman que la proporción de pacientes que desarrollan efectos adversos intolerables con la morfina oral es mucho menor.

El cambio de un opiáceo a otro complica el tratamiento del dolor y ésta es una desventaja para los que no son especialistas en la materia (a los que no se recomienda que lo hagan sin el consejo de un experto). Las estrategias apropiadas para el manejo de esta situación constituyen el tema de otro informe de experto (Grupo de trabajo de expertos de la EAPC, en imprenta).

17. La hidromorfona o la oxycodona, si están disponibles en formulaciones tanto de liberación normal como de liberación modificada para su administración por vía oral, son alternativas eficaces a la morfina oral A

La hidromorfona es un congénere semisintético de la morfina y un potente agonista μ -selectivo similar a la morfina y entre 5 y 10 veces más potente (Houde, 1986). No parecen existir grandes diferencias entre la hidromorfona y la morfina en términos de eficacia y efectos adversos cuando se utilizan en dosis equianalgésicas.

La oxycodona es un congénere semisintético de la morfina que hasta hace poco solía prescribirse en pequeñas dosis como parte de productos combinados (con un no opiáceo) para su administración oral o como supositorio rectal. En algunos países se ha utilizado más como agente único para el tratamiento del dolor postoperatorio y el dolor oncológico. En la actualidad existen nuevas formulaciones orales (de liberación normal y modificada). La oxycodona es similar a la morfina en términos de analgesia y efectos adversos (Kalso y Vainio, 1990; Hanks y Hawkins, 2000). Gracias a su mejor disponibilidad sistémica (entre el 60 y el 90%), la dosis equianalgésica de oxycodona oral es

entre la mitad y las dos terceras partes de la dosis de morfina oral (Bruera y cols., 1998).

18. La metadona es una alternativa eficaz, pero puede ser más complicada de utilizar en comparación con otros opiáceos debido a las marcadas diferencias entre individuos en su semivida plasmática, la potencia analgésica relativa y la duración de su acción. No se recomienda su uso a médicos no especialistas C

La metadona es un opiáceo sintético ampliamente disponible en formulaciones orales. No produce metabolitos activos conocidos. Existe una discrepancia entre la duración de su efecto analgésico inicial (4-6 horas) y su semivida de eliminación plasmática que es de 24 horas por término medio, con un rango de entre 17 y más de 100 horas (Plummer y cols., 1988). El fármaco se acumula en los tratamientos crónicos, de manera que no debe administrarse con una frecuencia superior a una vez cada 8 horas (DeConno y cols., 1996) para evitar posibles efectos adversos. Cuando se cambia de otro opiáceo a metadona, suele ser difícil determinar con precisión la dosis equianalgésica (Ripamonti y cols., 1998), especialmente en pacientes tolerantes a altas dosis de opiáceos.

19. El fentanilo transdérmico es una alternativa eficaz a la morfina oral, pero es mejor reservarlo para pacientes con requisitos estables de opiáceos. Puede ofrecer ventajas especiales a los pacientes que ya no pueden recibir morfina por vía oral, como alternativa a la perfusión subcutánea B

El fentanilo es un opiáceo semisintético y un anestésico intravenoso bien conocido, con un efecto analgésico unas 10 veces más potente que la morfina parenteral. No se utiliza por vía oral porque sufre rápidamente un intenso metabolismo de primer paso. El bajo peso molecular y la elevada liposolubilidad del fentanilo facilitan su absorción a través de la piel. Tras su aplicación, el fentanilo es indetectable en la circulación sistémica durante 1 ó 2 horas, pero posteriormente los niveles plasmáticos aumentan y sus efectos analgésicos se hacen evidentes en un plazo de 8 a 16 horas, alcanzándose el equilibrio a las 72 horas (Lehmann y Zech, 1992). Cada parche se aplica para 3 días. Se forma un depó-

sito intradérmico de manera que después de retirar el parche, los niveles plasmáticos tardan unas 16 horas en descender al 50%.

El fentanilo transdérmico es eficaz y se tolera bien para el tratamiento del dolor oncológico, pero en general es menos flexible que los preparados de acción más corta. Aunque los 3 días que dura su acción constituye una ventaja importante para los pacientes con requisitos estables de opiáceos, puede complicar el tratamiento de los pacientes con dolor inestable cuya necesidad de opiáceos fluctúa. Existen algunas evidencias experimentales y clínicas de que el fentanilo transdérmico se asocia a un menor estreñimiento que la morfina (Mogens y cols., 1998).

20. En pacientes que obtienen una analgesia inadecuada o sufren efectos secundarios intolerables pese al uso óptimo de opiáceos sistémicos y no opiáceos, debe considerarse la administración espinal de analgésicos opiáceos en combinación con anestésicos locales o clonidina B

Los opiáceos espinales (\pm un anestésico local o clonidina) están indicados en pacientes que sufren efectos secundarios intolerables con los opiáceos administrados por vía sistémica. La adición (por vía epidural) de un anestésico local puede ser especialmente útil para el tratamiento del dolor incidental causado por el movimiento (Mercadante, 1999b), así como la clonidina para el dolor neuropático (Eisenach y cols., 1995).

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a Deborah Ashby por su ayuda inestimable en la elaboración del presente artículo.

CORRESPONDENCIA:

G. W. Hanks
Palliative Medicine
University of Bristol
Haematology and Oncology Centre
United Kingdom

Bibliografía

- Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Painsinger R, Darke A, Harsanyi Z, Babul N, Ford I. (1998) Randomised double blind crossover trial comparing safety and efficacy of oral controlled release oxycodone with controlled release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 16: 3222-9.
- Chrubasik J, Wust H, Fnedrich C, Geller E. (1988) Absorption and bioavailability of nebulized morphine. *Br J Anaesth* 61: 228-30.
- Collins SL, Faura CC, Moore A, McQuay HI. (1998) Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 16: 388-402.

- De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafndda V, Ripamonti C. (1996) Clinical experience with oral methadone administration and the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J Clin Oncol* 14: 2836-42.
- De Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. (1995) Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 10: 378-84.
- Dover SB (1987) Syringe driver in terminal care. *BMJ W*: 553-5.
- Eisenach IC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. (1995) Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 61: 391-9.

- Expert Working Group of the European Association for Palliative Care (1990) Morphine in cancer pain: modes of administration. *BMJ* 312: 823-6.
- Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Strategies to relieve the adverse effects of oral morphine. *J Clin Oncol*, in press.
- Glare PA, Walsh TD. (1991) Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit* 13: 1-23.
- Gourlay GK, Cherry D, Oniey MM, Tordoff SG, Conn DA, Hood GM, Plummer JL (1997) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. *Pain* 69: 295-302.
- Hanks GW (1990) Controlled release morphine tablets in chronic cancer pain: a review of controlled clinical trials. In: Benedetti C, Chapman CR, Giron G. (eds). *Opioid Analgesia. Recent Advances in Systemic Administration (Advances in Pain Research and Therapy 14)* pp 269-74. New York: Raven Press.
- Hanks GW. (1991) Opioid responsive and opioid-non-responsive pain in cancer *Br Med Bull* 47: 718-31.
- Hanks GW, Hawkins C. (2000) Agreeing a gold standard in the management of cancer pain: the role of opioids. In: Hillier R, Finlay I, Welsh T, Miles A (eds). *UK Key Advances in Clinical Practice Series 2000. The Effective Management of Cancer Pain* pp 57-75. London: Aesculapius Medical Press.
- Hanks GW, Hoshn PI, Aherne GW, Turner P, Poulain P. (1987) Explanation for potency of oral morphine on repeated dosage? *Lancet* ii: 723-5.
- Hoshn PI, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Linleton P, Filshie I. (1989) The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 27: 499-505.
- Houde RW (1986) Clinical analgesic studies of hydromorphone. In: Foley KM & Inturrisi CE (eds). *Advances in pain research and therapy*. Vol 8 pp 129-35 New York: Raven Press.
- Jadad AR, Browman GP (1995) The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 274: 1870-3.
- Kaiko RF. (1988) The therapeutic equivalence of IM and PO administration of morphine -1:3 or 1:6. *J Palliat Care* 4: 64-66.
- Kalso E, Vainio A. (1990) Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 47: 639-64.
- Lasagna L (1995) Addicting drugs and medical practice: towards the elaboration of realistic goals and the eradication of myths, mirages and half-truths. In: Wilner DM, Kassebaum GG (eds) *Narcotics*. pp 53-6 New York: McGraw.
- Lehmann KA and Zech D (1992) Transdermal fentanyl: clinical pharmacology. *J Pain Symptom Manage* 7: S8 S16.
- McQuay H. (1999) Opioids in pain management. *Lancet* 353: 2229-32.
- McQuay HJ, Moore RA. (1997) Opioid problems, and morphine metabolism and excretion. In: Dickenson AH, Besson I-M (eds) *Handbook of Experimental Pharmacology*, 130 pp 335-60. Berlin: Springer-Verlag.
- Megens A, Artois K, Vermeire I, et al. (1998) Comparison of the analgesic and intestinal effects of fentanyl and morphine in rats. *J Pain Symptom Manage* 15: 253-7.
- Mercadante S. (1999a) Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow up care at home. *Cancer* 85: 1849-58.
- Mercadante S. (1999b) Problems of long term spinal opioid treatment in advanced cancer patients. *Pain* 79: 1-13.
- Moulin DE, Kreeft IH, Murray PN, Bouquillon AI. (1991) Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet* 337: 465-8.
- Plummer JL, Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. (1988) Estimation of methadone clearance: application in the management of cancer pain. *Pain* 33: 313-22.
- Portenoy RK, Hagan NA. (1990) Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 41: 273-81.
- Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, et al. (1999) Oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: a controlled dose titration study. *Pain* 79: 303-12.
- Regnard CFB, Badger C. (1987) Opioids, sleep and the time of death. *Palliat Med* 1: 107-10.
- Ripamonti C, Bruera E. (1991) Rectal, buccal and sublingual narcotics for the management of cancer pain. *J Palliat Care* 7: 30-5.
- Ripamonti C, Groffl, Brunelli C, Polastri D, Stavakis A, De Conno F. (1998) Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 16: 3216-21.
- Säwe J (1986) High dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. (1986) *Clin Pharmacokin* 11: 87-106.
- Säwe J, Dahlström B, Rane A. (1983) Steady state kinetics and analgesic effect of oral morphine in cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 24: 537-42.
- Twycross RG (1984) Control of pain. *J R Coll Physicians Lond* 18: 32-9.
- Twycross RG (1988) The therapeutic equivalence of oral and subcutaneous/intramuscular morphine sulphate in cancer patients. *J Palliat Care* 4: 67-68.
- Twycross R (1994) *Pain relief in advanced cancer*, pp 261-266. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P and Pand Kalso E (1995) Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet* 346: 667-670.
- World Health Organisation (1996) *Cancer Pain Relief*, 2nd edition. WHO: Geneva.