

UN MORFINICO EN CANCEROLOGIA

*E. PICHARD

*PH. POULAIN

RESUMEN

El presente artículo hace una revisión del tratamiento antálgico dirigido al dolor por cáncer. Describe los analgésicos morfínicos y no morfínicos, la secuencia en su administración y el orden en que deben ser administrados para lograr un tratamiento exitoso.

Es una revisión útil para el médico que trata cotidianamente pacientes con dolor crónico asociado a cáncer.

Palabras clave: Cáncer: dolor crónico. Analgésicos: centrales, morfínicos.

SUMMARY

This paper reviews the antalgic treatment related with cancer. Describes morphinics and central analgesics, focuses in administration and adequate dose to reach success.

It's an important review for anesthesiologists attending patients with chronic pain associated to cancer.

Key words: Cancer: chronic pain. Analgesics: centrals, morphinics.

Los analgésicos centrales o morfínicos reagrupan las moléculas que se ligan a receptores morfínicos específicos medulares o cerebrales, disminuyendo o suprimiendo el mensaje nociceptivo. Este mecanismo de acción les confiere un poder antálgico central débil o poderoso.

LOS MORFINICOS ATENUAN O SUPRIMEN EL MENSAJE NOCICEPTIVO

Los morfínicos pueden inducir en ciertas circunstancias acostumbramiento o dependencia, que justifica su clasificación en la tabla B de las sustancias tóxicas, por lo que debe hacerse una prescripción cuidadosa con algunos de ellos.

Clasificación: Agonismo, Antagonismo.

La afinidad por los receptores endomorfínicos "mu" permite clasificar a los morfínicos en:

- Agonistas puros, los morfínicos que son afines para los receptores "mu"
- Agonistas parciales o mixtos, aquellos que son medianamente afines o ambivalentes; se oponen a la acción antálgica de los agonistas puros si se prescriben simultáneamente.
- Antagonistas verdaderos, no tienen características antálgicas (nalorfina, naloxona). Son antimorfínicos.

FAMILIA QUIMICA DE LOS MORFINICOS UTILIZABLES EN PRACTICA CLINICA

Se reagrupan en dos familias químicas:

Los derivados de la 4- fenil-piperidina y los derivados de la difenilpropilamina.

a) Los derivados de la 4 fenil-piperidina o morfíno-miméticos fueron los primeros en descubrirse. Se deri-

*Médico Consultante del Servicio de Analgesia.

Institute Gustave Roussy. Rue Camille Desmoulons 94805. Villejuif, Cedex, France.

Trabajo publicado en: La Revue du Praticien — Médecine Generale. No. 39, du octobre 1988.

Reimpreso en Revista Mexicana de Anestesiología, con autorización del autor.

van de una fórmula de base de un núcleo policíclico sobre el que hay tres radicales: R_1 , R_2 , R_3 . De la modificación estructural de los radicales R_1 y R_2 , nacen las moléculas diferentes, pero todas agonistas. De la modificación de la cadena R_3 , nacen las moléculas antagonistas verdaderas o parciales.

Ségún el número de los ciclos del núcleo, citaremos a los derivados pentacíclicos: morfina, codeína, heronía (agonistas), a los derivados hexacíclicos pentazocina (mixto) y los derivados de la difenil-propilamina, incluyen a la metadona (mixta), el dextropropoxifeno y la dextromoramida (agonistas).

Uso clínico, presentación y dosis:

Por orden de poder antálgico tenemos:

Codeína.- Comercializada bajo la forma de fosfato de codeína, su forma está incluida en la Tabla B. Se administra por vía oral bajo prescripción médica, actúa probablemente por su metabolito: la morfina. Las dosis antálgicas eficaces son de 60 mg dosis mínima (= 6 mg. de morfina). Esta prescripción no se utiliza actualmente.

Más interesantes son las asociaciones de codeína por la potencialización que ofrecen su inclusión en otra tabla.

En todas las asociaciones, la cantidad mínima eficaz de codeína, se sitúa entre 20 y 30 mg. y estas asociaciones son:

— Con aspirina: Veganine (aspirina 500 mg, paracetamol 500 mg, fosfato de codeína 20 mg).

— Con noramidopiridina: Visceralgine fuerte, supositorios (noramidopiridina 500 mg, codeína 20 mg. y un antiespasmódico).

Deben utilizarse con prudencia en pacientes oncológicos por el riesgo de trombopenia (aspirina) y de insuficiencia medular (noramidopiridina) que pueden ser como las inducidas por la quimioterapia y se recomienda tener cuidado al utilizarlas.

— Con paracetamol: Algesidosl, comprimidos de 400 mg de paracetamol y 25 mg. de codeína; Oralgán comprimidos de 300 mg. de paracetamol y 25 mg. de codeína. El último que se ha sintetizado es el Efferalgan-codeína; comprimidos efervescentes de 500 mg. de paracetamol y 30 mg. de codeína (incluidos en la Tabla A).

La dosis diaria para un tratamiento crónico es de 2 comprimidos cada cuatro horas.

Dextropropoxifeno (Tabla A).

Es de rápida absorción, se detecta en plasma 5 minutos después de la ingestión oral. Su pico sérico eficaz se sitúa entre una y dos horas después de que se tomó. Tiene una vida media larga hasta de 15 horas (en administraciones repetido o insuficiencia renal).

Todas las asociaciones del Dextropropoxifeno están incluidas en la Tabla A:

— Antalvic: comprimidos 65 mg del producto activo.

— Propofán: comprimidos de 27 mg de dextropropoxifeno, paracetamol 120 mg, cafeína 30 mg, derivado

salicílico 250 mg; los supositorios contienen el doble de la dosis; no se pueden utilizar más de una semana, por riesgo de hemorragia rectal.

— Di-Antalvic, gránulos: dextropropoxifeno 30 mg. paracetamol 400 mg. Los supositorios tienen dosis más fuertes: dextropropoxifeno 150 mg. paracetamol 450 mg. Las dosis son de 3-10 mg/kg/día administradas en 4 dosis (vida media larga), aunque son utilizadas en niños de 7 años el dextropropoxifeno no está autorizado para utilizarse en pediatría, según la A.M.M.

— La Pentazocina: Fortal (Tabla B).

Es un morfínico mixto muy liposoluble que pasa bien la barrera encefálica (de rápida acción sobre el S.N.C.). Su poder es inferior al de la morfina.

Produce importante toxicomanía, puede producir hipertensión y convulsiones, pero produce poca o ninguna depresión respiratoria.

— Fortal, ampula inyectable de 1 ml = 30 mg.

Responde a la regla de los 7 días.

— Fortal comprimidos de 50 mg, responde a la regla de 60 días de la Tabla B.

Es más poderoso que la codeína y el dextropropoxifeno.

El poder antagonista parcial, impide su prescripción simultánea con los morfínicos agonistas e impone un retardo de dos vidas medias (8 horas) para pasar de Fortal a un morfínico.

La dosis es de 6 mg/kg/día repartido en 6 tomas. Esta dosis puede doblarse, pero a más de esta dosis, los efectos secundarios (náuseas y vértigos) aumentan sin que aumente la analgesia, es su característica de efecto plafond.

La Buprenorfina: Temgésic (Tabla A).

Actualmente difundida en Francia, en forma inyectable, su uso es hospitalario estrictamente. Es un morfínico mixto, agonista parcial, pero de vida media larga de 6-8 horas. Próximamente será comercializada en forma de tabletas de 0.2 mg. (0.3 mg. por vía parenteral es equivalente a 0.4 mg sublingual). La administración sublingual debe ser estricta, ya que el producto es inactivado por los jugos digestivos cuando se traga.

Como el Fortal, tiene un efecto ¿plafond? La dosis eficaz es de 0.4 mg cada 6-8 horas.

Petidina: Dolosal (tabla B).

Sólo se presenta en forma inyectable, pero es posible realizar una solución oral azucarada, dos veces menos activa que la forma parenteral, pero más práctica en los niños.

El pico de concentración se obtiene a los 25 minutos después de la administración parenteral. Su vida media corta impone una administración cada 3 horas en los tratamientos crónicos.

Las ampulas son de 100 mg en 2 ml.

Las dosis son de 2 a 5 mg/kg/día administradas en 8 dosis. Un producto de degradación convulsivante que se acumula obliga a prescribir preventivamente un an-

ticonvulsivante en administración crónica. La forma inyectable no está adaptado un tratamiento crónico, salvo por vía subcutánea continua; pero el producto es muy irritante en infusión de larga duración. Los supositorios ya no están a la venta.

Destromoramida: Palfium (Tabla B).

Inicia rápido, pero dura poco; tiene un gran poder de toxicomanía.

Su pico sérico es muy rápido: 5-15 minutos después de la absorción oral y su duración es muy breve: 2 horas. Esta rapidez de acción y poder, le confieren en administración crónica un poder toxicomanógeno no deseable.

Los comprimidos y las ampulas son de 5 mg.

Morfina: (Tabla B).

Es el jefe en la fila de los morfínicos y es el producto más confiable en dolor canceroso. Se presenta en polvo para diluir o en ampollitas inyectables de 1-2 cg. en 10 ml.

El polvo es el que presenta mayor interés en oncología, ya que permite la realización de la porción o el jarabe de morfina; muy manejable y adaptado a la situación crónica.

Su acción aparece 20 minutos después de que se toma y dura 4 horas.

La tradicional mezcla de Brompton a dado lugar a una preparación simple que comprende:

—Morfina: dosis utilizada por siete días.

—Agua cloroformada a 5%, jarabe azucarado en frío: 420 ml en total.

Este volumen está calculado para asegurar 42 tomas de 10 ml en una semana (una toma cada 4 horas).

Las dosis iniciales son de 0.5 a 1 mg/kg día en 6 tomas que equivalen en un adulto de 60 kg. a tomas de 5 a 10 mg. al principio del tratamiento.

Estas dosis de inicio pueden y deben ser aumentadas en función de la calidad de la analgesia obtenida. Esta es valorable en el curso de 2 vidas medias (8 horas). La toma siguiente puede aumentarse 50% en caso de eficacia insuficiente hasta la obtención de un mejor resultado.

La morfina, agonista puro no tiene efecto plafond. .

La limitación de su utilización está ligada a los efectos secundarios, cuyo tratamiento veremos después.

Existe una forma comprimida con liberación prolongada a 12 horas, el Moscontín. Es una forma galénica de sulfato de morfina (10, 30, 60 ó 100 mg) está incorporada dentro de gránulos de celulosa hidroxialcoholada y alcohol alifático.

El comprimido se hidroliza al contacto con los jugos intestinales en 12 horas. El tiempo de tránsito intestinal es el único factor limitante.

El pico de eficacia se obtiene en 2 a 3 horas, no es un medicamento de elección para una administración antálgica equilibrada fácil.

En el protocolo de curso largo, el efecto más eficaz es el siguiente: se determina la dosis cotidiana de la so-

lución de morfina administrada cada 4 horas, necesaria para obtener una analgesia eficaz. Del equilibrio obtenido; se pasa al Moscontín, dando la última toma de solución, al mismo tiempo que el primer comprimido. El segundo comprimido se da doce horas más tarde.

No se debe moler, machacar ni diluir el comprimido (sonda gástrica). El riesgo está ligado a la liberación masiva del principio activo.

Los síntomas suboclusivos son las contraindicaciones.

Los supositorios pueden ser utilizados (mismas dosis que la presentación oral, en preparación magistral). Se puede recurrir a la vía subcutánea cada 4 horas.

Existen otras preparaciones que no tienen mayor importancia dado el esquema terapéutico en razón de la tasa fija de morfina que contiene la preparación standard.

—Sedol: (Tabla B) inyectable.

Clorhidrato de morfina 6.6 mg + escopolamina + espartaína.

Es sobre todo un agente para medicación.

—Supposedol: (Tabla C) extracto de opio:

22 mg = 4 mg de morfina + escopolamina + adrenalina.

—Spasmalgine (Tabla B) inyectable:

Extracto total de opio, 10 mg = 5 mg de morfina + papaverina y atropina.

—Lamaline (Tabla C): cápsulas de gel y supositorios: extracto de opio, 10 y 15 mg = 2 y 3 mg de morfina. El paracetamol es de 300 y 500 mg.

De las preparaciones de morfina, sólo la solución es adaptable a los niños.

Desafortunadamente, estas presentaciones para el adulto no se aplican en razón de dosis más que a niños de más de 20 kg. (5 años), obligando a fraccionamientos delicados e imprecisos.

INDICACIONES DE LOS MORFINICOS EN CANCEROLOGIA

¿Para qué tipo de dolores cancerosos?

En la fisiología del dolor, parece ser que existen dos tipos de dolor:

—Los dolores por exceso de información o nocicepción, ligados a la extensión del tumor por contigüidad o por sus metastasis; es un dolor frecuente: 75 a 80% de los dolores por cáncer; que sea de topografía precisa y lacinante, la zona incriminada por el dolor presente una sensibilidad discriminativa normal; éstas son las indicaciones de analgésicos de actividad antálgica media o poderosa.

—Los dolores por falta de control intrínseco, relacionadas a lesiones parciales de fibras sensitivas, llamadas dolores de desaferentación, son una contraindicación, estos dolores son típicamente de zona o de plexos; son paraxísticos del tipo de quemadura, la sensibilidad discriminativa está alterada.

— Los dolores agudos abdominales. De fondo crónico, sin diagnóstico etiológico preciso, son una contraindicación, lo mismo que las suboclusiones crónicas.

¿Cuándo prescribir analgésicos centrales?

La actividad antálgica de los analgésicos ha estado bien definida por la OMS según el siguiente esquema:

ESQUEMA PROGRESIVO DE PRESCRIPCIÓN DE ANTALGICOS

Estadio 1		Estadio 2		Estadio 3
Analgésicos periféricos + coadyuvantes	→ si falla	Analgésicos centrales débiles + coadyuvantes	→ si falla	Analgésicos centrales poderosos (morfinicos) + coadyuvantes + AINS

Los coadyuvantes son en general los medicamentos psicotrópicos antidepresores, neurolépticos, anticonvulsivantes, mejor indicados en los dolores por desaferentación.

La prescripción de un analgésico central de nivel 2 o de nivel 3 depende de la intensidad del dolor y la no esperanza de la vida.

Se recurre a ellos cuando el medicamento precedente (nivel 1) correctamente prescrito y administrado no da un resultado antálgico satisfactorio.

Al interior de los 2 últimos esquemas, respecto a la misma progresión, es decir: codeína o propoxifeno, después Fortal o Temgésic, en caso de fracaso con respecto al intervalo entre dos morfinicos no agonistas. La indicación para el Fortal o el Temgésic, está en razón del efecto plafond.

La asociación de dos medicamentos del mismo nivel (codeína, dextropropoxifeno) es inútil por incompatible

(codeína, Fortal). Esto limita el número de medicamentos prescrito y evita las interacciones peligrosas.

Cuando hay fracaso de los medicamentos del nivel 2 se recurre a los morfinicos del nivel 3.

La morfina es el antálgico más eficaz para tratar los dolores rebeldes.

¿Cómo prescribirlas?

— Utilizando la vía más simple: oral o rectal, simple y poca invasiva. La vía subcutánea puede ser utilizada puntualmente o en larga duración, si existen imposibilidades o limitaciones de otras vías (las vías medulares invasivas son raras).

— Prescribiendo y administrando de manera regular el analgésico indicado, a fin de no dejar reaparecer en fondo doloroso.

— Adaptar el tipo de presentación al paciente.

— Previendo los efectos secundarios; inherentes a todo analgésico central.

— No adicionar medicamentos del mismo poder (atención a las diferencias de cinética entre las moléculas rápidas y las semilentas) y en las potencializadas con ciertos adyuvantes (AINS, psicotrópicos).

Luchar contra los efectos secundarios.

— Constipación. Acelerar el tránsito con emolientes (Jamyline, peristaline, duphalac);

— Náuseas y vómitos. Neurolépticos a dosis débiles: (Tement, 4%, Haldal, Primperan).

— Somnolencia o disforia. Obligan en raras ocasiones a detener el tratamiento a un aumento progresivo de las dosis, hay que explicar a los pacientes y familiares.

— Prurito y retención de orina. Son raros y pueden ser controlados.

— Depresión respiratoria; un accidente agudo por sobredosificación responde a los antagonistas (narcanti) respiratoria.

REFERENCIAS

1. GOLSTEIN G. *Pentazocine*. Drug an alcohol depend 1985; 14:313-24.
2. HANKS G W, TRUEMAN. *Controlled release morphine tablets are effective twice-daily dosage in chronic cancer pain*. In: Advances in morphotherapy, Londres, E. Wilkes Ed 1985, p. 103-5.
3. HANKS G W, HOSKIN P J, AHERNE G, TURNER P, POULAIN PH. *Explanation potency of repeated oral doses of morphine*. Lancet 1987; 2:723-4.
4. KRAKOWSKI I, METZ R, BRIQUEL F. COLS. *Les opiacés en cancérologie: a pects récents*. Concours Med 1986; 108:1253-60.
5. KIENLEN J. *Pharmacologie des morphiniques et des antagonistes de la morphine*. Enclycl Med Chir Paris, Anesthésie Réanim 1981; II:36371, and 24 p.
6. PEARSON R M. *Pharmacokinetic of propoxyphene*. Human Toxic 1984; 3:379-405.
7. PICHARD E, POULAIN PH. *Le bon usades opiacés*. Rev Prat 1985; 35:123-45.
8. PICHARD E. *La codéine en cancérologie*. Gaz med 1987; 94:55-7.
9. VENTAFRIDA V, RIPAMONTI C, CONNO C, BIANCHI M, PAZZUCONI F, PENERAI A E. *Antidepressant increase by vailability of morphine in cancer patients*. Lancet 1987; I:1204.
10. VENTAFRIDA V, SPOLDI E, CARACENI, ET AL. *The importance of continuos subcutaneous morphine administration for cancer pain control*. The Pain Clin 1986; 1:47- 1:47-55.