

Evaluación de latencia y duración de la analgesia de una dosis individual de morfina peridural para el manejo del paciente con dolor crónico oncológico agudizado

Dr. Geo Núñez Quezada*, Dr. Jorge Rafael Hernández Santos ** Dr. Sergio Tenopala Villegas***, Dra. Cecilia Canseco Aguilar***, Dra. Guadalupe Rivera León***, Dr. Juan Carlos Torres Huerta*, Dr. Tarsicio Carlos Zepeda Vázquez*, Dra. Rosalina Martínez Arellano*, Dra. Leticia Ocampo Abundes*, Dr. Víctor Velázquez Ramírez*

*Médico anestesiólogo y residente. Clínica del dolor CMN "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E. **Médico algólogo y Jefe de Servicio Clínica del dolor CMN "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E. ***Médico Algólogo adscrito Clínica del dolor CMN "20 de noviembre" I.S.S.S.T.E.

RESUMEN	ABSTRACT
Objetivo: Establecer la dosis del sulfato de morfina peridural para el manejo del dolor oncológico crónico agudizado, duración analgésica, tiempo de latencia y efectos colaterales. Material y métodos: Se estudiaron 30 pacientes de ambos sexos, de 30 a 70 años de edad, con diagnóstico de dolor oncológico crónico agudizado con EVA de 7 o mayor se dividieron en 3 Grupos cada uno de 10 pacientes, a los cuales se les administró morfina peridural dosis única: Grupo 1: 30 mcg/kg, Grupo 2: 50 mcg/kg, Grupo 3: 75 mcg/kg. Se valoró el tiempo de latencia y duración de la dosis a los 5', 10', 15', 20', 40', 60', 2, 3, 4, 5, 6 y posteriormente cada 2 horas hasta que el paciente presentara nuevamente el dolor. La valoración de la analgesia se realizó por medio de la Escala Visual Análoga (EVA). Se registraron los parámetros hemodinámicos (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria). Resultados: Se estudiaron 30 pacientes, 18 pacientes del sexo femenino y 12 pacientes del sexo masculino, con un promedio de edad de 58.3 años. Encontramos durante la fase de estudio adecuado control del dolor de acuerdo a la calificación del EVA al disminuir los valores basales de 8.4 a 3.8 en el Grupo 1, de 8.4 a 3.9 en el Grupo 2, y de 8.3 a 3.4 en el Grupo 3. La latencia para el Grupo 1 fue de 14 ± 1.5 min con una duración de 417 ± 29.8, Grupo 2 de 15.1 ± 6.1 min con una duración de 459 ± 6.1, y el Grupo 3 de 9.5 ± 1.0 con una duración de 648 ± 120.1. Los efectos colaterales más evidentes fueron náusea, vómito, y prurito, siendo más frecuentes en el Grupo 3. Discusión: Consideramos que la dosis para el manejo del dolor oncológico crónico agudizado, con bolo inicial único de morfina por vía peridural es de 50 mcg/kg, encontrando una analgesia aceptable, con una duración adecuada y menos efectos colaterales. Palabras clave: analgesia epidural, morfina, control del dolor.	Background: Assessment of latency and duration of a single dose of epidural morphine for analgesia in patients with severe oncologic chronic pain. Main goal: Establish an epidural morphine-sulfate single dose in order to manage patients with severe oncologic chronic pain, contemplating analgesic duration, latency and side effects. Material and Methods: The study was carried out on 30, both male and female patients, aging from 30 to 70 years, with severe oncologic chronic pain of VAS 7 or higher, which were divided into 3 groups of 10 patients each; every one of them received a single epidural morphine sulfate bolus: first group 30 mcg/kg, second group 50 mcg/kg and third group 75 mcg/kg. Latency and duration of such dose was assessed at 5, 10', 15', 20', 40', 60' and 2, 3, 4, 5, 6 and later every 2 hours until the patient manifested pain again. The analgesic quality was assessed by means of Visual Analogue Scale (VAS). Vitals constant (heart rate, respiratory rate, blood pressure) were registered at the same time. Results: 30 patients, 18 female (60%) and 12 male (40%) were studied, aging 58.3 years on average. During the study a better pain management was found upon diminishing the basal values from 8.4 to 3.8 in group I, from 8.4 to 3.9 in group II from 8.3 to 3.4 in group III. The latency in the first group was 14 ± 1.5 minutes with a duration of 417 ± 29.8, in the second group 15.1 ± 6.1 minutes with a duration of 459 ± 6.1 and in the third group 9.5 ± 1.0 minutes with a duration of 648 ± 120.1. The most evident side effects were nausea, vomiting, pruritus, urinary retention and constipation, which were more frequent in patients of the third group. Discussion: We consider that the dose of epidural morphine in single dose that provides acceptable analgesia, adequate duration and fewer side effects was 50 mcg/kg. Therefore, it could be regarded as an alternative option for managing the pain in patients with severe oncologic chronic pain.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un padecimiento muy antiguo y que en la actualidad es la segunda causa de muerte a nivel mundial.

El dolor es una de las mayores fuentes de sufrimiento en pacientes con cáncer avanzado y con frecuencia es tratado en forma inadecuada. El 25% del total de los pacientes fallecen sin mejoría de su cuadro doloroso.¹

Las causas del dolor oncológico pueden ser:

- 1) dolor por infiltración directa del tumor,
- 2) dolor secundario al tratamiento y
- 3) dolor no relacionado al cáncer.²

El cáncer y su manejo activan nociceptores periféricos provocando dolor de tipo somático o visceral. Pero también puede provocar dolor de tipo neuropático o por deafferentación, principalmente por invasión o daño al sistema nervioso periférico o central.¹

El uso de opiáceos por vía peridural desde 1979 ha sido una alternativa importante en la práctica clínica para el control del dolor crónico oncológico.

La administración de opiáceos por esta vía, evita el paso por la sangre y la barrera hematoencefálica y coloca al fármaco directamente en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que baña a los receptores opioides de la médula espinal y cerebro. Esto hace que exista una reducción significativa en la cantidad del fármaco administrado para aliviar el dolor.³

La absorción de los opiáceos administrados en el espacio peridural está influenciada en gran parte por su lipofiliidad, la cual es caracterizada por su coeficiente de distribución octanol-buffer y de las fracciones ionizadas.

Existen diferentes rutas de distribución las cuales incluyen:

- a) unión a la grasa peridural,
- b) absorción por la arteria espinal radicular posterior hacia el asta dorsal,
- c) absorción por el sistema venoso hacia la circulación sistémica y
- d) penetración del medicamento a través de granulaciones aracnoideas hacia el LCR y por lo tanto su difusión hacia la médula espinal.⁴

La diferente afinidad de los opiáceos por los distintos receptores es responsable de los múltiples efectos. En el SNC se describen 4 tipos de receptores opioides primarios: Mu, Kappa, Delta y Sigma.^{3,4}

Uno de los fármacos más utilizados en la actualidad para el control del dolor agudo así como crónico agudizado, es la morfina, un opiáceo agonista, con una lipofiliidad menor que otros, lo que hace que la velocidad con la que atraviesa la duramadre y la aracnoides para llegar al LCR sea lenta, entre 60 y 90 minutos posterior a la administración (fase espinal). Su permanencia en el LCR es prolongada y esto actúa como un depósito del fármaco, para su continua penetración a la médula, de donde su distribución también es lenta, por lo que el efecto de una dosis es prolongado hasta de 24 horas; requiriendo una concentración mínima necesaria en el LCR para lograr analgesia de 150 µg. Por esta razón, si la morfina es administrada en bolo, la dosis debe ser diluida en volúmenes de 5-10 ml. Por otra parte, es importante mencionar su distribución sistémica detectada en sangre periférica entre los 5 y 10 minutos (fase supraespinal) posterior a la aplicación peridural.^{4,5}

Por tal motivo, se fue realizado este estudio, aplicando un bolo inicial único peridural (microdosis), para el manejo de dolor crónico oncológico agudizado; tratando de encontrar una dosis adecuada con menos efectos colaterales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 30 pacientes de ambos sexos, que acudieron a la consulta externa del Servicio de Clínica del Dolor, con diagnóstico de dolor oncológico crónico agudizado, con edades comprendidas entre los 20 y 70 años, con un peso igual o mayor a 50 kg, en el periodo comprendido de julio-agosto del 2000.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del CMN "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E. y todos los pacientes admitidos en el estudio firmaron hoja de consentimiento.

La muestra se dividió en tres Grupos de 10 pacientes cada uno, a los cuales se le realizó bloqueo peridural a nivel lumbar de L1- L2 y L2- L3 con aguja de Touhy No.16. Se administró al azar un bolo, dosis única peridural de sulfato de morfina con

las siguientes dosis:

- Grupo 1: 30 mcg/kg de sulfato de morfina.
- Grupo 2: 50 mcg/kg de sulfato de morfina
- Grupo 3: 75 mcg/kg de sulfato de morfina.

Se valoró la calidad de la analgesia con la Escala Visual Análoga (EVA) de 0-10, evaluándose previo a la aplicación del bolo (BASAL) hasta el final, que fue la última evaluación de la EVA menor antes del incremento del dolor que el paciente presentó nuevamente.

También se valoró la latencia y duración de acción del medicamento, (que se definen como el tiempo en que empezó a disminuir el EVA basal y el periodo que duró el efecto analgésico posterior a la administración de la morfina), así como los efectos colaterales a intervalos de tiempo de 5', 10', 20', 40', 60', 2, 3, 4, 5, 6, y posteriormente cada 2 horas hasta que el paciente presentara nuevamente el dolor. Al mismo tiempo se registraron los parámetros hemodinámicos (presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria) y la escala de Ramsay para medir la sedación.

El análisis estadístico se realizó por medio de X², media y desviación estándar.

RESULTADOS

De los 30 pacientes estudiados 18 fueron del sexo femenino (60%) y 12 del sexo masculino (40%), con un promedio de edad de 58.3 años.

Se observó que la latencia de la dosis de morfina fue mayor en el Grupo 1 y 2 comparados con el Grupo 3 ($p < 0.05$).

Observamos que la duración analgésica fue mayor en el Grupo 3 en comparación con los otros dos grupos de estudio ($p < 0.05$). La EVA basal y la EVA final para cada uno de los grupos se aprecia en las **Tablas I y II**.

Encontramos un adecuado control del dolor durante la fase de estudio al disminuir el valor del EVA basal en los 3 Grupos, sin embargo no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ellos ($p = 0.39$) (**Gráfica 1**).

Tabla 1				
	GRUPO 1 30 MCG/KG	GRUPO 2 50 MCG/KG	GRUPO 3 75 MCG/KG	p
EVA BASAL	8.4	8.4	8.6	>0.05
EVA FINAL	3.8	3.9	3.4	>0.05
LATENCIA	14min+ -1.5	15.1+ -6.1	9.5+ -1	<0.0002
DURACIÓN	417 m+ -29.8	459m+ -6.1	648m+ -120.1	<0.00002

Tabla II			
	GRUPO 1 30 MCG/KG	GRUPO 2 50 MCG/KG	GRUPO 3 75 MCG/KG
EVA BASAL	8.4	8.4	8.6
EVA FINAL	3.8	3.9	3.4
p	0.00002	0.00005	0.00004

En lo que respecta a los parámetros hemodinámicos y respiratorias se encontró una disminución de estos en forma gradual durante el seguimiento de estudio, siendo más evidente en el Grupo 3; se observaron diferencias intragrupal pero no intergrupales (**Tabla III**).

Tabla III			
	GRUPO 1 30 MCG/KG	GRUPO 2 50 MCG/KG	GRUPO 3 75 MCG/KG
FC BASAL	93	92	88.6
FC MÍNIMA	81	79	78.5
p	0.006	0.006	0.005
FR BASAL	20	19.5	20.6
FR MÍNIMA	17.1	16.6	16.7
p	0.003	0.003	0.004
TAS BASAL	122	125	125
TAS MÍNIMA	116	115	113
	0.055	0.004	0.006
TAD BASAL	83	84	82
TAD MÍNIMA	74	74	70
p	0.006	0.006	0.008

Los efectos colaterales se hicieron presentes en los 3 grupos: la náusea en el Grupo 1 se presentó en 36.7%, en Grupo 2 en el 24.2% y en el Grupo 3 en el 55.8% de los pacientes. El vómito se presentó en Grupo 1 en 4%, Grupo 2 en el 23.85 y Grupo 3 en el 71.4%. El prurito se manifestó en el Grupo 1 27.7%, en el Grupo 2 en el 35.3% y el Grupo 3 37% . Lo anterior nos muestra el predominio de estos efectos colaterales en el Grupo 3, con respecto a los otros 2 grupos de estudio (**Tabla IV**).

Tabla 1V				
	GRUPO 1 30 MCG/KG	GRUPO 2 50 MCG/KG	GRUPO 3 75 MCG/KG	p
NÁUSEA	36.7%	24.2%	55.8%	0.007
VÓMITO	4.8%	23.8%	71.4%	0.0000
PRURITO	27.7%	35.3%	37%	0.005

En la valoración de Ramsay observamos que el valor se incrementa de 1 a 2, lo que representó el mejorar las condiciones de comodidad del paciente en los primeros 20 minutos ($p < 0.05$) y sin la presentación de efectos sedativos entre los 3 grupos durante la fase de seguimiento (**Gráfica 2**).

DISCUSIÓN

Es difícil encontrar un medicamento analgésico ideal para manejo del dolor, que cubra todas las necesidades del paciente y que presente efectos colaterales mínimos, la morfina es un medicamento opiáceo agonista puro que puede cubrir esas necesidades, siempre y cuando se encuentre una dosis óptima por una vía de acción rápida como lo es la vía peridural. Desde hace mucho tiempo se sabe que una estrategia útil para mejorar la analgesia consiste en la administración de opiáceos por vía peridural sin olvidar la presencia de los efectos colaterales.²

Existen diferentes estudios que demuestran que una dosis unica de morfina por vía peridural en pacientes oncológicos

presenta una analgesia adecuada de 6 a 24 horas,⁶ los cuales son similares a los datos obtenidos en nuestro estudio en donde la duración de la analgesia fue de 7-18 horas en promedio.

El uso de opiáceos poco liposolubles como la morfina se acompaña de una analgesia de instauración lenta, poco segmentaria, prolongada y capaz de migrar rostralmente hacia estructuras supraespinales, debido principalmente a la farmacocinética y farmacodinamia del fármaco. Sin embargo, a pesar de estas observaciones, en nuestro estudio los pacientes no presentaron datos de depresión respiratoria tardía.⁷

De acuerdo a nuestros resultados, observamos que la latencia y la duración analgésica son similares a los ya reportados por otros autores,^{5,6} así como la presentación de náusea y vómito a mayores dosis, lo que es debido a la estimulación de las zonas gatillo en el bulbo raquídeo.⁵

Estudios comparativos del uso de la Morfina peridural han reportado una menor incidencia de efectos colaterales con esta vía, además de una mayor calidad de la analgesia. El movimiento rostral del opiáceo explica la elevada frecuencia de prurito, náuseas y vómito el cual en diversos estudios oscila entre un 25-30%.⁶

Estos efectos se ven incrementados en el paciente oncológico, debido principalmente a las condiciones físicas deterioradas, como anemia, desnutrición, deshidratación, inmunosupresión y probablemente por la ingesta prolongada de medicamentos; los cuales nos pueden incrementar los trastornos gastrointestinales.^{1,5}

El uso de la morfina por vía peridural es segura cuando se administra en microdosis, volúmenes menores y a una velocidad de infusión adecuadas.

Por lo anterior, consideramos que la morfina administrada por vía peridural es una alternativa eficaz y segura para el manejo del dolor oncológico crónico agudizado.

Así mismo, consideramos adecuada una dosis en bolo único de 50 mcg/kg, ya que presenta menores efectos colaterales.

REFERENCIAS

1. Chang HD. "Cancer Pain Management" Medical Clinic North Am:83 (3) May 1999, 711–50.
2. J. L. Ortega et al. "Análisis comparativo entre la vía subaracnoidea y Epidural de la mezcla morfina, bupivacaína, clonidina en el dolor crónico oncológico" Rev. Soc. Esp. Dolor; 4: 346–353, 1997.
3. Cárceles MD, Castaño I, García Muñoz, López F. "Administración espinal de opiáceos y anestésicos locales en el manejo del dolor infantil" Rev. Soc. Esp. Dolor; supl. 1: 51–62 1997.
4. Benzon HT, Srinivase N, David B. R. Molly R. Essentials of pain Medicine and Regional Anesthesia. Churchill Livingstone 1999.
5. Sjöstrom S, Hartvig P, Persson P. "Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans" Anesthesiology 67: 877-888, 1987.
6. Dickenson A.H. "Spinal cord pharmacology of pain". Br.J. Anaesthesia. 75: 193-200. 1995.
7. Ready LB, Loper KA, Nessly M. "Postoperative epidural morphine is safe in the surgical ward" Anesthesiology 75:452-56.1991.
8. Norberg G. Helner, T. Mellstrand T. "Pharmacokinetic aspect of epidural Morphine analgesia" Anesthesiology, 58: 545-51. 1983.
9. Cousin, M:J.,and Mather,L.E.: Intrathecal and Epidural Administration of Opioids. Anesthesiology, 61:276 – 310, 1984
10. Morgan, M.: The Rational Use of Intrathecal and Extradural Opioids. British Journal Anaesthesia, 63: 165–188, 1989.
11. Yaksh, T:L.: Spinal Opiate Analgesia: Characteristics and Principles of Action Pain, 11: 293–346, 1981.
12. Bernards C.M., Hill H.F. Physical and Chemical properties of drug molecules governing their diffusion through the spinal meninges. Anesthesiology. 77: 750-756. 1992.
13. Dickenson A. H. Spinal cord pharmacology of pain. Br. J. Anaesth. 75: 193–200. 1995.
14. Cohen Sheila, Ch. B. Woods William A. The role of peridural Morphine in the postcesarean patient: efficacy and effects on bonding. Anesthesiology, 500-504. 1983.
15. Angst-MS, Ramaswamy. B. Lumbar epidural morphine in humans and supraespal analgesia to experimental heat pain.Feb: 92(2): 312-24. 2000
16. Philip R. Bromage, P.R. The price of intraespal narcotic analgesia: BasicConstraints. Anesth-Analg. 7: 461-463.1981.