

NUEVAS VIAS DE ADMINISTRACION DE MORFINA

Angel Sanz Granda

Hospital Militar Central «Gómez Ulla»

Servicio de Farmacia

Madrid

El dolor ha sido definido como una experiencia emocional y sensorialmente desagradable asociado con un daño tisular, o descrito en términos de tal daño [1].

La prevalencia de dicha experiencia, en cualquier Hospital, es muy grande y puede suponer el primer y a veces el único factor a tratar en el enfermo. Queda claro, entonces, que el tratamiento del dolor es una de las tareas primordiales en cualquier Centro y normalmente prioritaria.

Cuando nos hallamos frente a un dolor leve o modereado, vemos que la utilización de analgésicos es amplia y adecuada con lo que se obtienen normalmente los frutos esperados: la analgesia en el paciente. Pero resulta curioso que cuando se observa una población con dolores fuertes o muy fuertes, nos encontramos con que en gran porcentaje de dicha población, a lo sumo, se le disminuye en mayor o menor grado el dolor, pero no se le elimina. Puede haber casos en que la analgesia total fuera extremadamente difícil, pero hay muchos casos en los que se puede lograr una «calidad de vida» en cuanto a términos de dolor se refiere... ¡Y esto no se consigue!

¿Por qué ocurre esto? La utilización de analgésicos de una manera científica y racional lograría resolver muchísimos casos. Disponemos de una amplia gama de analgésicos, desde el simple ácido acetil salicílico hasta los narcóticos más potentes. Y, sin embargo, el dolor permanece, porque muchas veces se emplean

analgésicos menores o medios para tratar casos mayores, o debido a que los analgésicos más potentes se usan inadecuadamente.

Es preciso conocer perfectamente la farmacodinamia y la farmacocinética de dichos medicamentos para lograr que cumplan satisfactoriamente su cometido, y además, es imprescindible adecuar cada tratamiento a cada enfermo, pues aquí se cumple, quizás más que en ningún otro caso la tesis de que «no hay enfermedades, sino enfermos».

Estos argumentos nos llevan de la mano a concluir que, al igual que para tratar la patología respiratoria existe el Servicio de Aparato Respiratorio, para tratar el dolor debe existir la Unidad de Dolor. Y dado que, como antes decíamos, es imprescindible un perfecto conocimiento de la farmacología de estos medicamentos, un farmacéutico debe estar en dicha Unidad, y la participación en ella ha de ser lo más activa posible, no limitándose a la mera dispensación de analgésicos.

El papel del farmacéutico en esta faceta lo entiendo desde la visita conjunta con el médico, para la valoración del paciente, hasta la colaboración en la decisión terapéutica, y por supuesto, en la elaboración de fórmulas y dosificaciones especiales, además del control del uso racional de los analgésicos. Una cosa tan simple como es adecuar la pauta posológica de la morfina a sus características farmacocinéticas, permite optimizar analgesias, que en lugares donde no colabora el farmacéutico, vemos a veces que no se llega a ello.

Antes de establecer cualquier estrategia terapéutica hay que considerar tres objetivos:

1. Alcanzar la continua supresión del dolor.
2. Borrar de la memoria la sensación dolorosa.
3. Dejar al paciente alerta, para que pueda llevar una vida normal.

Para alcanzar estos objetivos es preciso actuar teniendo en cuenta ciertas premisas:

- a) Individualizar el régimen terapéutico.
- b) Seleccionar el analgésico menos potente que alivie el dolor (progresión).
- c) Administrar la dosis adecuada (miedo a altas dosis).
- d) Mantener la supresión del dolor (olvidar el dolor).
- e) Prolongar al máximo los intervalos de dosificación.
- f) Tratar el componente afectivo del dolor crónico (ansiedad, depresión...).
- g) Revisar periódicamente el status físico y emocional.
- h) Implantar estas estrategias en equipo (Unidad del Dolor).

Hemos divagado someramente en la necesidad del tratamiento racional de todo dolor para concluir que debe ser llevado a cabo por un equipo, que será interdisciplinario. Una vez llegados aquí, la siguiente cuestión es qué administrar. En el arsenal terapéutico se dispone de un amplio abanico de analgésicos que deberemos utilizar de una manera gradual. Existen gran cantidad de pautas

analgésicas, coincidente todas en lo esencial, y en el último estadio de todas ellas, se encuentra la morfina.

Dicho fármaco se utiliza por distintas vías (p.o., SC, IM, IV, epidural, intratecal...); debemos tener muy en cuenta los caracteres farmacocinéticos del medicamento. Revisaremos rápidamente la farmacocinética clínica de la morfina, a fin de sacar consecuencias prácticas.

Después de la administración IM y SC, se absorbe rápidamente obteniéndose el tmax. a los 15 minutos. Si es IV la Cmax, lógicamente, es mayor. Y si se administra p.o., se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y el tmax se obtiene a los 15-60 minutos.

Se distribuye rápidamente en los tejidos (sólo el 7 % permanece en la circulación general a los 5 minutos de una administración IV). El Vd es de 1.0-6.2 l/Kg y se alcanzan las máximas concentraciones en bilis (95 mcg/ml), orina (57 mcg/ml), hígado (13 mcg/g) y riñón (11 mcg/g) [2].

Los niveles cerebrales de morfina son menores que los correspondientes en plasma. Los recién nacidos y ancianos tienen una sensibilidad incrementada debido a una permeabilidad aumentada de sus barreras hematoencefálicas [3].

Se une a proteínas en un 12-34 %, y dicha unión es proporcional a la albuminemia [4].

Se metaboliza en gran proporción y sólo el 2-12 % se elimina en forma inalterada por la orina. El metabolito más importante es morfina-3-glucurónido, el cual llega a alcanzar unas concentraciones plasmáticas 50 veces mayores que la morfina [5]. Debido al efecto de primer paso la relación glucurónido/morfina es mayor después de la administración p.o. (esto se tendrá muy en cuenta si se intentan investigar los niveles plasmáticos por RIA con lo que se determinarían las dos fracciones.

La vida media descrita es de 1.7-4.5 horas.

Se elimina principalmente por vía renal, predominantemente como morfina-3-glucurónido, y algo por bilis y heces. Como curiosidad, se ha observado recientemente por Hazum [6] que pequeñas cantidades de morfina son constituyentes normales de la leche humana y de la de vaca, probablemente debido a pequeñas cantidades del fármaco que están presente en la comida, especialmente vegetales.

La excreción biliar en el hombre es sólo del 7 %, pero en ratas que llega hasta el 45 % de la dosis, se produce un hecho curioso: la morfina así excretada llega como glucurónido al intestino y allí la flora habitual hidroliza el conjugado, principalmente en la región del ciego, liberando morfina, la cual puede ser reabsorbida nuevamente produciendo un pico secundario (7,8). La importancia de la recirculación enterohepática en el hombre es menor, y no se han descrito estos picos secundarios en las determinaciones de niveles plasmáticos.

La vida media se ha descrito normalmente en el rango de 1.7 a 4.5 horas [8], por lo que el intervalo de dosificación se ha establecido en 4 horas para la mayoría de las vías. Esto supone gran número de dosis al cabo del día, y si tenemos en cuenta la gran incomodidad de su utilización para la persona que lo administra y, por supuesto, para el paciente, puesto que frecuentemente se trata de dolor crónico, nos daremos cuenta de lo engorroso que resulta la administración parenteral de morfina. Todo esto ha conducido a que el uso de la morfina vía oral haya aumentado progresivamente en los últimos años, y a que la solución oral de morfina, ya sea el clásico Brompton (hoy día desaconsejado como fórmula original [9,10,11], o una simple solución acuosa del medicamento, sea una preparación habitual en nuestros Hospitales.

Pero dicha vía de administración presenta un problema: la morfina administrada oralmente tiene una biodisponibilidad baja, del orden del 30-38 % [12,8] debido a un gran efecto de primer paso en hígado e intestino delgado, y a pesar de que la relación de biodisponibilidades oral/iv aumenta de 1:6-1:8 a 1:2-1:3 con la administración múltiple [13], las dosis que hay que administrar son, lógicamente, mayores que por vía parenteral.

Así, pues, obviamos la incomodidad de la administración parenteral con la contraprestación de un aumento de la cantidad diaria de morfina administrada, con los problemas que pudiera conllevar.

F. Pannuti y otros [14] han estudiado recientemente la farmacología y farmacocinética de la morfina en neoplasias terminales por otras vías de administración que tratan de resolver los problemas anteriormente descritos, y lo comparan con la administración oral, con buenos resultados. Este es el único trabajo serio publicado hasta la fecha a tal respecto.

Más recientemente J.D. Hirsh [15], basado en esta idea, ensaya la vía sublingual en pacientes con dolor crónico, comunicando buenos resultados, pero sin aportar dato alguno.

En nuestro hospital, en donde estamos organizando la Unidad de Dolor como tal, aunque llevamos ya bastante tiempo trabajando en el tema varios profesionales, hemos desarrollado en el Servicio de Farmacia la anterior idea en ciertos pacientes con dolor crónico, especialmente en neoplasias terminales.

Así, pues, hemos administrado la morfina mediante la vía sublingual, con lo que evitamos la pérdida debida al efecto de primer paso hepático. como los pacientes que se han recibido han sido neoplasias terminales a los que se les había administrado previamente analgésico fuertes, hemos empezado normalmente, con 7.5 mg/dosis, administrando rigurosamente cada 4 horas, con lo que ya en las primeras 24 horas se han conseguido notables mejorías en la mayor parte de los casos: el paciente ha estado tranquilo, sin dolor y alerta; por la noche ha dormido bien, despertándole tan sólo las 2-3 primeras noches para administrarle la dosis, después si el paciente dormía no se le despertaba y la

primera dosis del día se le administraba a las 8:00 o antes, si se despertaba previamente.

Como terapia coadyuvante se les administraba desde el principio algún anti-depresivo tricíclico (amitriptilina: tryptizol n.r., imipramina: tofranil n.r., clorimipramina: anafranil n.r.) tomando la mayor parte de la dosis por la noche (p. ej. 10-10-50 mg). También se les incluía diariamente lactulosa para corregir el estreñimiento debido a la morfina.

Se les entregaba cada mañana al enfermo y acompañante, un cuadro en donde horariamente anotaban la intensidad subjetiva del dolor en una escala entre 0 y 10 a fin de observar si hubiera algún período de tiempo con una analgesia irregular.

Si se observaba una tolerancia al analgésido se subía la dosis, pero siempre después de haber estado al menos 48 horas seguidas con la dosis previa. La secuencia usual de dosis ha sido 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 25, 30, 40 y 50 mg. Dosis mayores de 50 mg no han sido empleadas aún.

Los efectos secundarios han sido mínimos (liberas náuseas, a veces anorexia, estreñimiento suave). La temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria y presión arterial han permanecido en valores normales.

El principal problema ha sido la elaboración de una forma de dosificación adecuada. Después de estudiar las posibilidades existentes en base a las propiedades físico-químicas del sufato de morfina, y a la necesidad de lograr una dosis con un volumen mínimo y un sabor ni dulce ni amargo, se optó por un hidrosol de composición:

Glicerina	100 ml
C.M.C.	1 g
Sacarina	c.s.
Morfina	c.s.

Dicho hidrosol se dosificaba en morfina, de modo que el volumen final de cada dosis fuera de 1 ml o menos, el cual se depositaba debajo de la lengua por medio de una jeringa de insulina, y se instaba al paciente a que lo retuviera así durante 5-10 minutos.

Dicha vía de administración se ha ensayado en 8 pacientes, habiéndose conseguido resultados analgésicos satisfactorios en 7 de los mismos. La duración del tratamiento ha sido hasta la muerte del paciente y ha oscilado entre 4 y 50 días, con una incidencia de reacciones adversas mínimas. La dosis empleadas han sido equivalentes a las que hubiéramos utilizado vía I.M., pero sin la problemática de que esta conlleva, y el grado de aceptación por parte del enfermo, especialmente al que se le habían aplicado inyecciones periódicas de otros analgésicos, ha sido extraordinario.

Después de estos resultados preliminares, nuestra idea es abarcar un número grande de pacientes y realizar estudios farmacocinéticos con el fin de evaluar

los resultados, no sólo desde el punto de vista clínico, y compararlo con otras vías alternativas.

Como conclusiones iniciales de este trabajo podemos indicar:

1. La gran facilidad de administración de morfina por vía sublingual.
2. La menor cantidad de medicamento administrada diariamente, en relación con la vía oral, que sería la primera vía a utilizar.
3. La pequeña incidencia de reacciones adversas observada.
4. La posibilidad de administración en pacientes que no pueden deglutir y la administración parenteral es difícil.
5. La posibilidad de tratamientos ambulatorios con dicho fármaco, por esta vía.

BIBLIOGRAFIA

1. I.A.S.P., «Subcommittee in Taxonomy Pain Terms: a list with definitions and notes on usage», *Pain*, **6**: 249, 1979.
2. CRISTOPOULOS, G. *et al.*, «Isolation and identification of morphine from post-mortem tissues», *J. Chrom.*, **65**: 507, 1972.
3. KAIKO, R., «Age and morphine analgesia in cancer patients with postoperative pain», *Clin. Pharmacol. Ther.*, **823**, 1980.
4. TOCQUE, B. *et al.*, «Morphine and metadone binding to human serum proteins», *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**: 729, 1980.
5. SVENSSON, J. *et al.*, «Determination of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in plasma and urine using ion-pair HPLC», *J. Chrom.*, **230**: 427, 1982.
6. HAZUM, J. *et al.*, «Morphine in cow and human milk: could dietary morphine constitute a ligand for specific morphine receptors?», *Sci.*, **213**: 1.010, 1981.
7. DAHLSTROM, B. *et al.*, «Pharmacokinetic interpretation of the enterohepatic recirculation and first-pass elimination of morphine in the rat», *J. Pharmacokin. Biopharm.*, **6**: 505, 1978.
8. DAHLSTROM, B., «Pharmacokinetics of morphine in relation to the analgesic effect,» en *Pharmacokinetics & Pharmacodynamics of psychoactive drugs*, Ed. G. Barnett y C. Chiang, *Biomedical Publications, California, USA, 1985, cap. 9, p. 185.*
9. TWYXCROSS, R., «Value of cocaine in opiate containing elixirs», *Br. Med. J.*, **2**: 1.348, 1977.
10. MELZAK, R. *et al.*, «The Bromptom mixture versus morphine solution given orally: effects on pain», *Can. Med. Assoc. J.*, **120**: 435, 1979.
11. WESCOE, G. *et al.*, «The Bromptom's cocktail is no more effective than oral narcotic analgesics in chronic pain», *Hosp. Formul.*, **15**: 266, 1980.
12. HANKS, G. *et al.*, «Analgesic effects of morphine tablets», *Lancet*, **1**: 732, 1981.
13. TWYXCROSS, R., «Controlled release morphine tablets», *ibid.*, 892.
14. PANNUTTI, F. *et al.*, «Control of chronic pain in very advanced cancer patients with morphine hydrochloride administered by oral, rectal and sublingual route. Clinical report and preliminary results on morphine pharmacokinetics», *Pharmacol. Res. Commun.*, **14**: 369, 1982.
15. HIRSH, J., «Sublingual morphine sulphate in chronic pain management», *Clin. Pharmacy*, **3**: 585, 1984.