



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicación Oficial de la Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Morfina como primer medicamento para el tratamiento del dolor de cáncer

Beatriz C. Nunes, João Batista dos Santos Garcia y Rioko Kimiko Sakata*

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Recibido el 19 de marzo de 2013; aceptado el 10 de junio de 2013

Disponibile en Internet el 16 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Dolor oncológico;
Analgésia;
Morfina

Resumen

Justificación y objetivos: los medicamentos usados según la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) no generan alivio del dolor de un grupo de pacientes con dolor oncológico. El objetivo de este estudio fue evaluar el uso de la morfina como primer medicamento para el tratamiento del dolor oncológico moderado en pacientes con enfermedad avanzada y/o metástasis, como opción a las recomendaciones de la escala analgésica preconizada por la OMS. **Método:** sesenta pacientes sin terapia con opiáceos, con una edad mayor o igual a los 18 años, fueron distribuidos aleatoriamente en 2 grupos. Los pacientes del G1 recibieron medicamentos según la escala analgésica iniciando el tratamiento con no opiáceo en la primera etapa, opiáceo débil en la segunda y opiáceo potente en la tercera; los del G2 recibieron morfina como primer medicamento analgésico. Fueron evaluadas la eficacia y la tolerabilidad del uso inicial de la morfina cada 2 semanas durante 3 meses.

Resultados: los grupos fueron similares en cuanto a los datos demográficos. No hubo diferencia significativa entre los grupos en lo que respecta a la intensidad del dolor, calidad de vida, capacidad física, satisfacción con el tratamiento, necesidad de complementación y dosis de morfina usada. En el G1 hubo una mayor incidencia de náuseas ($p=0,0088$), somnolencia ($p=0,0005$), estreñimiento ($p=0,0071$) y mareos ($p=0,0376$) en la segunda consulta, y de somnolencia ($p=0,05$) en la tercera.

Conclusiones: el uso de la morfina como primer medicamento para el tratamiento del dolor no generó un efecto analgésico mejor que la escala preconizada por la OMS, habiendo una mayor incidencia de efectos adversos.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cancer pain;
Analgésia;
Morphine

Morphine as first medication for treatment of cancer pain

Abstract

Background and objectives: The medications used according to the recommendation of the World Health Organization do not promote pain relief in a number of patients with cancer

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: riokoks.dcir@epm.br (R.K. Sakata).

pain. The aim of this study was to evaluate the use of morphine as first medication for the treatment of moderate cancer pain in patients with advanced and/or metastatic disease, as an option to the recommendations of the World Health Organization analgesic ladder.

Method: Sixty patients without opioid therapy, with ≥ 18 years of age, were randomized into two groups. G1 patients received medication according to the analgesic ladder and started treatment with non-opioids in the first, weak opioids in the second, and strong opioids in the third step; G2 patients received morphine as first analgesic medication. The efficacy and tolerability of initial use of morphine were evaluated every two weeks for three months.

Results: The groups were similar with respect to demographic data. There was no significant difference between the groups regarding pain intensity, quality of life, physical capacity, satisfaction with treatment, need for complementation and dose of morphine. In G1 there was a higher incidence of nausea ($p=0.0088$), drowsiness ($p=0.0005$), constipation ($p=0.0071$) and dizziness ($p=0.0376$) in the second visit and drowsiness ($p=0.05$) in the third.

Conclusions: The use of morphine as first medication for pain treatment did not promote better analgesic effect than the ladder recommended by World Health Organization, with higher incidence of adverse effects.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia del cáncer ha venido aumentando, con una proyección estimada para el 2020 de 17 millones de nuevos casos¹. Eso significa que habrá un aumento de los individuos con dolor causado por la enfermedad y por los tratamientos².

La Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró la escala analgésica como directriz para el tratamiento del dolor oncológico recomendando el uso de antiinflamatorios no esteroideos para el dolor más leve en la primera etapa, opiáceos débiles para el dolor moderado en la segunda y opiáceos potentes para el dolor intenso en la tercera. Se pueden asociar fármacos adyuvantes en todas las etapas.

En un estudio retrospectivo de 1.229 pacientes con dolor oncológico, los autores relatan que la escala analgésica es eficaz en un 71%³. Muchos pacientes no consiguen el alivio adecuado del dolor^{4,5}.

Factores relacionados con los pacientes, con las instituciones de salud y con las políticas reguladoras sobre medicamentos, contribuyen al tratamiento insuficiente del dolor^{6,7}. Muchos pacientes con dolor moderado a intenso no reciben analgésicos y solamente el 24% de los que tienen dolor intenso reciben algún opiáceo potente. En un estudio, un 32% de los pacientes relataron que el malestar era tan grande que preferían morir⁸. A pesar de la evolución del conocimiento sobre el dolor, más del 80% de los pacientes con cáncer en estado avanzado sufren dolor⁹. En una revisión sistemática, los autores sugieren que el dolor no es bien tratado en aproximadamente la mitad de los pacientes¹⁰.

Pocos estudios propusieron una opción a la escala de la OMS¹¹ sugiriendo que los opiáceos están prescritos inapropiadamente¹². En una revisión, los autores sugieren que el protocolo de la OMS no usa las recomendaciones con base en evidencias¹³. Algunos autores critican la restricción de opiáceos potentes para la tercera etapa¹⁴. En un estudio con 5.084 pacientes, un 56% presentó dolor moderado a intenso por lo menos mensualmente⁸. Un mejor control del dolor y una mayor satisfacción del paciente

podrían obtenerse usando opiáceos potentes como primer medicamento¹⁴.

Debido a esas controversias es necesario llevar a cabo más estudios. El objetivo de este estudio fue verificar si el uso de la morfina en la primera etapa de la escala puede mejorar el resultado.

Método

Diseño

Se trata de un estudio prospectivo aleatorizado.

Participantes

Después de la aprobación del Comité de Ética y de la firma del consentimiento informado, se investigó la eficacia de la morfina usada en la primera etapa de la escala de la OMS en pacientes con cáncer localmente avanzado y/o metástasis. Se excluyeron pacientes con dificultad para mantener el seguimiento clínico, con alteración cognitiva y tratamiento previo con opiáceos. El estudio fue registrado en el clinicaltrials.gov con el número NCT01541124.

Aleatorización, intervención y evaluación

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos mediante sobres que contenían el número del paciente y el grupo a que pertenecía. Los pacientes se incluyeron en la secuencia por sorteo en la consulta. Los pacientes del G1 fueron tratados según las orientaciones de la escala analgésica de la OMS y comenzaron en la primera etapa con paracetamol 1 g/6 h (dosis máxima de 4 g/día); en la segunda etapa, codeína 30 mg/4 h (dosis máxima de 360 mg/día) y morfina 10 mg/4 h en la tercera etapa. Los pacientes del G2 recibieron morfina 10 mg/4 h. Fármacos adyuvantes se asociaron siempre que fue necesario.

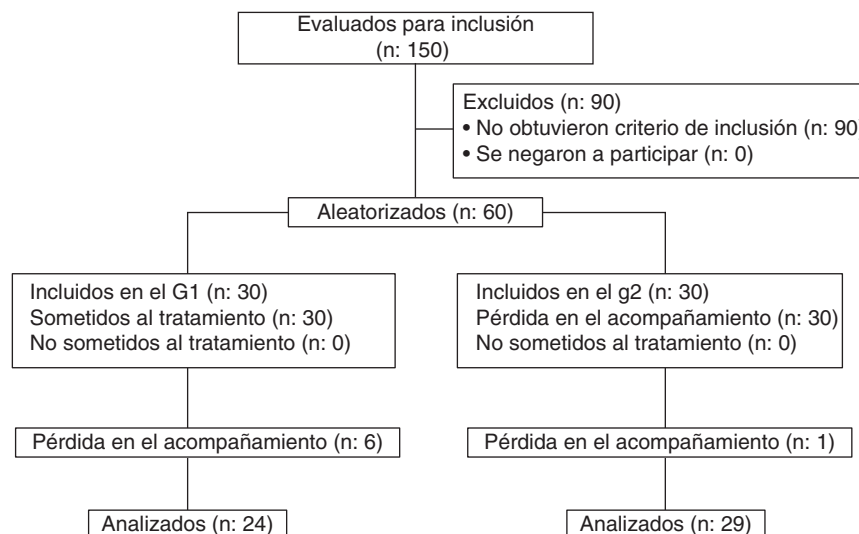


Figura 1 Diagrama consorte.

De acuerdo con la intensidad del dolor, los pacientes del G1 cambiaron el fármaco obedeciendo la escala analgésica, y los pacientes del G2 tuvieron un ajuste en la dosis del analgésico. La necesidad de terapia oncológica paliativa, como radioterapia, quimioterapia u hormonoterapia, fue indicada por el oncólogo.

Se evaluaron: la intensidad del dolor cada 2 semanas por medio de la escala visual analógica; la calidad de vida cada 4 semanas mediante el cuestionario breve de calidad de vida de la OMS¹⁵; la satisfacción con el tratamiento; la capacidad física evaluada por el índice del *Eastern Cooperative Oncology Group* (Ecog)¹⁶; y la necesidad de complementación de analgésicos. Se anotaron los efectos adversos. Se llevó a cabo el seguimiento durante 3 meses o hasta el fallecimiento del paciente.

Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño de la muestra se usó el programa BioEstat 2.0. La media y la desviación estándar de otro estudio similar fueron usados como referencia¹⁴. Para un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del estudio de un 80%, se requirieron 30 pacientes por grupo (60 en total). Para el estudio estadístico fue usado el programa GraphPad Prisma. Se emplearon los test de la t de Student para comparar la edad, el peso y la estatura; el de la chi-cuadrado para la satisfacción del paciente, la necesidad de complementación y los efectos adversos; y el de Mann-Whitney para la intensidad del dolor, la calidad de vida y la capacidad física. Fueron considerados significativos los valores de $p \leq 0,05$ y los resultados fueron expresados en media \pm DE.

Resultados

La secuencia del estudio aparece en el diagrama (fig. 1). Fueron incluidos 60 pacientes, 30 en cada grupo. Por motivo de deceso, completaron el estudio 24 pacientes del G1 y 29 del G2. Los grupos fueron similares en cuanto a los datos demográficos (sexo, edad, peso y estatura) (tabla 1).

Tabla 1 Datos demográficos (media \pm DE)

	G1	G2	p
Sexo, M: F	25: 5	27: 3	0,7065 ^a
Edad (años)	58,7 \pm 12,4	57,5 \pm 12,7	0,7071 ^b
Peso (kg)	59,8 \pm 13,8	58,6 \pm 13,0	0,7301 ^b
Estatura (cm)	166 \pm 0,1	167 \pm 0,1	0,7045 ^b

G1: escala de la OMS; G2: morfina en la primera etapa.

^a Test de Fisher.

^b Test de la t de Student.

La localización más frecuente de los tumores ha sido en la región de la cabeza y del cuello (G1: 22; G2: 26) y lo mismo para el dolor (G1: 21; G2: 26). El tipo de dolor más frecuente fue el somático (G1: 27; G2: 30). No hubo diferencia significativa entre los grupos con relación a la duración del dolor (G1: 4 m; G2: 3 m) y el uso previo de paracetamol (G1: 5, G2: 2), dipirona (G1: 24; G2: 24), antiinflamatorios no esteroideos (G1: 4; G2: 10), antidepresivos tricíclicos (G1: 1; G2: 1), ansiolítico (G1: 1; G2: 0) y sin medicación (G1: 2; G2: 1).

No hubo diferencia en la necesidad de complementación entre los grupos en la tercera visita (G1: 0; G2: 11; $p=0,5057$), cuarta (G1: 5; G2: 9; $p=0,6696$), quinta (G1: 10; G2: 7; $p=0,5970$), sexta (G1: 3; G2: 7; $p=0,1966$) o séptima (G1: 3; G2: 5; $p=0,3576$) (test de la t de Student). No se observó diferencia en la intensidad del dolor (tabla 2) o en la calidad de vida (tabla 3). No hubo diferencia en la capacidad física en la primera visita (G1: $0,7 \pm 0,6$; G2: $0,8 \pm 0,6$; $p=0,4430$), segunda (G1: $1 \pm 0,6$; G2: $0,9 \pm 0,5$; $p=0,8564$), tercera (G1: $1,1 \pm 0,5$; G2: $1,1 \pm 0,5$; $p=1,000$), cuarta (G1: $1,2 \pm 0,4$; G2: $1,1 \pm 0,5$; $p=0,4203$), quinta (G1: $1,2 \pm 0,6$; G2: $1,1 \pm 0,4$; $p=0,6234$), sexta (G1: $1,2 \pm 0,6$; G2: $1,20 \pm 0,6$; $p=0,7197$) o séptima (G1: $1,2 \pm 0,5$; G2: $1,4 \pm 0,7$; $p=0,443$) (test de Mann-Whitney). La satisfacción con el tratamiento fue similar en los grupos en la segunda (G1: 20; G2: 24; $p=0,5275$), tercera (G1: 22; G2: 27; $p=0,3288$), cuarta (G1: 22; G2: 28; $p=0,1056$), quinta (G1: 26; G2: 26; $p=1$), sexta (G1: 24; G2: 29; $p=1$) y séptima (G1: 24; G2: 28; $p=1$) (test de la chi-cuadrado).

Tabla 2 Intensidad del dolor mediante la escala visual analógica (cm; media \pm DE)

Seguimiento	G1	G2	p
1. ^a visita	5,8 \pm 0,4 ^a	5,8 \pm 0,4 ^a	0,5267
2. ^a semana	4,6 \pm 2,3 ^a	4,6 \pm 2,6 ^a	0,9579
4. ^a semana	4,9 \pm 2,1 ^a	4,2 \pm 2,3 ^a	0,2019
6. ^a semana	3,7 \pm 2,6 ^b	3,7 \pm 1,9 ^b	0,9548
8. ^a semana	2,9 \pm 2,6 ^c	3,8 \pm 2,5 ^c	0,2307
10. ^a semana	2,5 \pm 1,9 ^e	3,4 \pm 2,2 ^c	0,1185
12. ^a semana	2,3 \pm 2,1 ^f	2,9 \pm 2,5 ^d	0,3400

G1: escala de la OMS; G2: morfina en la primera etapa.

Test de la t de Student.

^a 30.^b 29.^c 28.^d 27.^e 24.^f 23.**Tabla 3** Calidad de vida

Seguimiento	G1	G2	p
1. ^a visita	92,2 \pm 11,7 ^a	93,0 \pm 10,5 ^a	0,7816
4. ^a semana	88,3 \pm 11,2 ^a	89,7 \pm 13,1 ^a	0,6511
8. ^a semana	88,7 \pm 13,2 ^b	92,0 \pm 10,4 ^b	0,3003
12. ^a semana	91,1 \pm 13,3 ^d	91,0 \pm 12,8 ^c	0,9641

G1: escala de la OMS; G2: morfina en la primera etapa.

Test de la t de Student.

^a 30.^b 28.^c 27.^d 23.

Hubo diferencia estadística significativa entre los grupos en la segunda consulta para: náuseas (G1: 5; G2: 15; $p=0,0088$), estreñimiento (G1: 14; G2: 25; $p=0,0071$), mareo (G1, 6; G2: 14; $p=0,0376$) y somnolencia (G1: 13; G2: 27; $p=0,0005$) y también hubo diferencia estadística significativa en la tercera consulta para somnolencia (G1: 17; G2: 25; $p=0,05$), siempre con una mayor frecuencia en el G2 (test de la chi-cuadrado).

Discusión

En este estudio hubo una reducción en la intensidad del dolor en ambos grupos, lo que sugiere que las técnicas fueron eficaces. En otro estudio, los pacientes que recibieron opiáceos potentes tuvieron un mejor control del dolor y una mayor satisfacción que los del grupo convencional, pero presentaron más efectos adversos¹¹.

Es posible que la asociación del paracetamol con la morfina trajese un mejor efecto analgésico. En otros estudios la combinación de opiáceos potentes y no opiáceos tuvo un mejor control del dolor^{12,14}. Sin embargo, en un estudio, la mitad de los pacientes previamente tratados con la combinación de paracetamol con opiáceo potente también obtuvo un control del dolor sin el paracetamol y un número ostensible de pacientes suspendió el paracetamol por la inconveniencia de deglutir tantos medicamentos e incluso así mantuvieron el control del dolor^{17,18}. De acuerdo

con esos datos, los pacientes del G2 no necesitaron dosis muy grandes de morfina para obtener el alivio del dolor, incluso sin el paracetamol. Para pacientes con dolor moderado a intenso que no usaron opiáceo previamente, la dosis inicial menor de morfina (15 mg/d) puede ser eficaz y bien tolerada¹⁹.

No hubo empeoramiento de la calidad de vida ni de la capacidad física durante la evolución de este estudio, pero eso no reflejó el impacto negativo de la enfermedad. En otro estudio, y aunque los pacientes que recibieron opiáceos potentes hayan obtenido un mejor control del dolor, la calidad de vida y la capacidad física se deterioraron gradualmente¹⁴.

En este estudio no hubo diferencia en la satisfacción del paciente, que es una importante forma de evaluación. Otro punto importante es la incidencia de efectos adversos. En otro estudio los pacientes que recibieron opiáceos potentes estaban más satisfechos, pero tuvieron más efectos adversos¹¹. Hubo una menor incidencia de náuseas en pacientes con tratamiento convencional y en los que las dosis de opiáceos se ajustaron de acuerdo con la intensidad del dolor¹⁴. En este estudio hubo una mayor incidencia de efectos adversos cuando la morfina fue administrada primero, lo que está acorde con la validación de la escala según la OMS³. No obstante, no se observó un compromiso de la calidad de vida en la segunda y en la tercera visitas, lo que refuerza el uso de la morfina como primer medicamento. Efectos como náuseas, vómito y estreñimiento pueden ser controlados con el uso profiláctico de antieméticos y laxantes. Es posible que la incidencia de decaimiento y mareo fuese comparable con la observada con la escala de la OMS si los pacientes del G2 hubiesen recibido dosis menores de morfina y estuviesen asociadas con el paracetamol o con la dipirona. La dosis inicial de morfina en el G2 se fijó para todos los pacientes, lo que puede contribuir a la mayor incidencia de efectos adversos. Individualizar la dosis inicial según la intensidad del dolor con el aumento gradual puede reducir la incidencia de efectos adversos.

La motivación para este trabajo fue el pequeño número de estudios que investigan una opción para la escala de la OMS para el tratamiento del dolor del cáncer. Cerca del 30% de los pacientes tienen un dolor moderado a intenso y uno de los motivos puede ser la prescripción de opiáceos de forma inadecuada¹².

La muestra de este estudio se obtuvo en 2 años y 6 meses a causa de la dificultad de encontrar pacientes con los criterios de inclusión. En un estudio similar, los autores no lograron incluir el número de la muestra calculada¹¹. En otro estudio se incluyeron pacientes con dolor leve a moderado y fueron excluidos solamente si usaban opiáceos potentes, lo que facilitó la ubicación¹⁴. Se cree que la muestra de este estudio es suficiente para reflejar el efecto de los medicamentos de acuerdo con la OMS y del uso de la morfina como primer medicamento. Las condiciones clínicas de los pacientes hacen difícil la aplicación del protocolo en pacientes con cáncer avanzado.

En este estudio se registró una gran incidencia de tumores de cabeza y cuello a diferencia de lo que ocurrió en los demás estudios^{11,14}. Sin embargo, todos tienen los criterios de inclusión porque el cáncer ya tenía un estado avanzado en el diagnóstico, con dolor moderado y nunca tratado previamente con opiáceos. En un estudio, 2 de cada 3 pacientes

Tabla 4 Dosis de morfina (mg/día)

Consultas	G1	G2	p
1. ^a visita	-. ^a	60,00 ± 0 ^a	-
2. ^a semana	-. ^a	67,33 ± 32,48 ^a	-
3. ^a semana	71,54 ± 28,82 ^a	80,00 ± 41,77 ^a	0,5110
4. ^a semana	75,00 ± 29,56 ^b	80,52 ± 50,15 ^b	0,5986
5. ^a semana	80,00 ± 43,79 ^c	87,86 ± 52,09 ^c	0,5986
6. ^a semana	69,41 ± 43,08 ^e	93,21 ± 59,69 ^c	0,1598
7. ^a semana	79,38 ± 53,60 ^f	98,15 ± 58,84 ^d	0,3024

G1: con escala; G2: sin escala.

Test de la t de Student.

^a 30.

^b 29.

^c 28.

^d 27.

^e 24.

^f 23.

con cáncer de cabeza o cuello presentaron dolor durante 6 meses antes del diagnóstico²⁰. El analgésico más a menudo usado antes de la primera consulta fue la dipirona y en otro estudio los antiinflamatorios fueron los más utilizados¹¹.

Podemos concluir diciendo que los 2 métodos de tratamiento del dolor de pacientes con cáncer avanzado son comparables, con la diferencia de que los pacientes que recibieron la morfina como primer medicamento presentan más efectos adversos al comienzo del tratamiento. Para pacientes seleccionados y con dolor intenso, el uso de un opiáceo potente puede ser la medida más adecuada. La principal limitación de este estudio es la imposibilidad de ser doble ciego. Se recomiendan más estudios para la evaluación de opciones para la escala analgésica (tabla 4).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kanavos P. The rising burden of cancer in the developing world. *Ann Oncol.* 2006;17:15–23.
- Paice JA. Chronic treatment-related pain in cancer survivors. *Pain.* 2011;152:S84–9.
- Ventafriidda V, Tamburini M, Caraceni A, et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer.* 1987;59:850–6.
- Apolone G, Corti O, Caraceni A, et al. Pattern and quality of care of cancer pain management. Results from the Cancer Pain Outcome Research Study Group. *Br J Cancer.* 2009;100:1566–74.
- Colson J, Koyyalagunta D, Falco FJE, et al. A systematic review of observational studies on the effectiveness of opioid therapy for cancer pain. *Pain Phys.* 2011;14:E85–102.
- Reid CM, Goberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Ann Oncol.* 2008;19:44–8.
- Fairchild A. Under-treatment of cancer pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010;4:11–5.
- Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol.* 2009;20:1420–33.
- Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M, et al. Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol.* 2009;20:729–35.
- Deandrea S, Montanari M, Moja L, et al. Prevalence of under-treatment in cancer pain. A review of published literature. *Ann Oncol.* 2008;19:1985–91.
- Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer.* 2005;13:888–94.
- Klepstad P, Kaasa S, Cherny N, et al. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med.* 2005;19:477–84.
- Ferreira KASL, Kimura M, Teixeira MJ. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer.* 2006;14:1086–93.
- Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27:409–16.
- Fleck MPA, Louzada S, Xavier M, et al. Aplicação da versão em português do instrumento abreviado de avaliação da qualidade de vida «WHOQOL-brief». *Rev Saúde Pública.* 2000;34:178–83.
- Myers J, Gardiner K, Harris K, et al. Evaluating correlation and interrater reliability for four performance scales in the palliative care setting. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39:250–8.
- Dios PD, Lestón JS. Oral cancer pain. *Oral Oncol.* 2010;46:448–51.
- Axelsson B, Stellborn P, Ström G. Analgesic effect of paracetamol on cancer related pain in concurrent strong opioid therapy. A prospective clinical study. *Acta Oncologica.* 2008;47:891–5.
- Israel FJ, Parker G, Charles M, et al. Lack of benefit from paracetamol (acetaminophen) for palliative cancer patients requiring high-dose strong opioids: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39:548–54.
- Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, et al. Low morphine doses in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31:242–7.