

Tratamiento con morfina peridural para alivio del dolor por cáncer. Revisión del tema. Treatment with peridural morphine for pain relieve from cancer topic review.

Ofreyde Hernández González(1), Lietty García Beraciert(2), Mirtha Santalla Piñeiro(3)

Resumen

El dolor es la experiencia más desagradable que experimenta el hombre y que sin duda lo obliga a pedir asistencia médica. En un área tan extensa como la oncología, varias investigaciones se han hecho en lo referente a trabajos relacionados con los mecanismos de oncogénesis y de proliferación tumoral, asimismo, también se ha avanzado en lo referente al alivio del dolor por cáncer. No hay forma exacta de definir al paciente canceroso en estadio terminal. Su vida tiene un contenido limitado, dominada por el dolor, El descubrimiento de los receptores opiáceos y de los péptidos asociados neurotransmisores ha permitido un mejor conocimiento de la fisiopatología del dolor y son las bases actuales de los trabajos clínicos en el manejo de diversos patrones dolorosos por medio de las inyecciones intratecales y epidurales de morfínicos. La analgesia morfínica es comúnmente empleada en el dolor por cáncer y la Organización Mundial de la Salud (OMS) la recomienda como tratamiento de elección en la fase final de la enfermedad. Las recientes publicaciones y trabajos realizados tanto en nuestro país como en el resto del mundo avalan la analgesia peridural con morfina como una magnífica alternativa en el manejo del dolor oncológico.

Palabras Claves: ONCOGÉNESIS, ANALGESIA PERIDURAL

1. Especialista de primer grado en Anestesiología y Reanimación
2. Especialista de primer grado en Anestesiología y Reanimación
3. Especialista de primer grado en Anestesiología y Reanimación

INTRODUCCION

El oficio del médico es no sólo restaurar la salud, sino también mitigar el dolor y el sufrimiento”, dijo Francis Bacon (1561 - 1626) (1).

El dolor es la experiencia más desagradable que experimenta el hombre y que sin duda lo obliga a pedir asistencia médica. Es conocido que del total de pacientes que mueren de cáncer, el 80 % padecerá de dolores más o menos intensos en algún momento de su enfermedad, ocurre en un tercio de quienes están en tratamiento activo y en dos tercios de enfermos muy avanzados, en los que se presentan como síndromes dolorosos diversos (2,3).

En un área tan extensa como la oncología, varias investigaciones se han hecho en lo referente a trabajos relacionados con los mecanismos de oncogénesis y de proliferación tumoral, asimismo, también se ha avanzado en lo referente al alivio del dolor por cáncer; de acuerdo a estas investigaciones, a principio de la década del 80, se propusieron los lineamientos de manejo del dolor por cáncer por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y, a partir del año de 1982 se establece una política específica para el estudio y tratamiento del dolor por cáncer. Los reportes actuales de la OMS, mencionan que el alivio del dolor por cáncer y los cuidados paliativos deben de ser una prioridad en los programas de salud de los distintos gobiernos a nivel internacional. Con este reporte la OMS propone colaborar con los gobiernos para establecer programas nacionales de lucha contra el cáncer, según la situación epidemiológica, social y económica de cada país (4).

No hay forma exacta de definir al paciente canceroso en estadio terminal. Su vida tiene un contenido limitado, dominada por el dolor, a lo cual se suma el estrés psicológico por el cáncer, las percepciones sobre la enfermedad, los temores en cuanto al futuro, a la incapacidad y dependencia, y sin dudas lo más agobiante para ellos es el miedo a una muerte dolorosa. Estos pacientes víctimas de dolores crónicos y rebeldes, que en muchas ocasiones no se alivian con métodos convencionales de tratamiento, llegan a modificar por completo su actitud ante la sociedad y la vida, manifestando un desinterés total por la familia, el trabajo y el entorno (5,6).

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 (7,8)

Es pues un deber sagrado y humanista de la medicina luchar con desvelo y dedicación con el objetivo de conocer los mecanismos del dolor y, sobre todo, la forma de atenuarlo. Estos aspectos constituyen un problema de actualidad, que plantea una tarea importante dentro del terreno de la salud pública (1). En nuestro país, donde el sistema de salud está totalmente socializado, distribuido geográficamente y existe una verdadera atención primaria, consolidada por el médico de la familia, se dan las condiciones ideales para la atención y tratamiento de estos pacientes (9).

Los principales obstáculos en el desarrollo de nuevos tratamientos para el dolor oncológico son nuestros limitados conocimientos sobre los mecanismos neurobiológicos básicos responsables del dolor oncológico (10,11). Así pues, aunque se han producido mejoras importantes en las estrategias basadas en observaciones empíricas para el tratamiento del dolor oncológico, en muchos pacientes resulta difícil aliviar por completo el dolor oncológico y el tratamiento se acompaña de efectos secundarios que deterioran su calidad de vida (3)

En el transcurso de los años, galenos y enfermos se han enfrentado al dolor. Muchos han sido los métodos, técnicas y tratamientos utilizados con este fin, desde los procederes exóticos de analgesia hasta las técnicas más eficaces y modernas que incluyen infinidad de fármacos y nuevas vías de administración de los mismos (12-15).

En los últimos años hemos asistido a dos de los avances que más repercusión han tenido en la lucha contra el dolor: el primero de ellos ha sido la obtención de opioides libres de conservantes, ello nos ha permitido que puedan ser administrados por vía espinal (epidural e intratecal) durante espacios de tiempo muy prolongados sin que hayan aparecido complicaciones neurotóxicas secundarias a su administración, y el segundo de estos avances ha sido el desarrollo de una serie de sistemas que han permitido la administración intraespinal (epidural e intratecal) de estos fármacos en tratamientos muy prolongados con las mínimas molestias para los pacientes (4,15).

La analgesia morfínica es comúnmente empleada en el dolor por cáncer y la Organización Mundial de la Salud (OMS) la recomienda como tratamiento de elección en la fase final de la enfermedad. Se puede administrar por diversas vías, entre ellas la peridural (2,4,7). Esta técnica ha cobrado auge en los últimos tiempos sobre todo por la introducción de catéteres permanentes que permiten la administración de morfínicos a largo plazo en un régimen ambulatorio, lográndose de esta manera la reinserción del paciente en su medio, y un seguimiento que permite sin lugar a dudas una mejor aproximación a “una vida tan larga, feliz y fecunda como sea posible” y no precisamente a “una vida tan larga como sea posible” (15).

DESARROLLO

El dolor es un síntoma reconocido universalmente como frecuente y angustioso, que hasta ahora ha desafiado una definición estricta y adolece de una completa explicación en lo que respecta a sus mecanismos biológicos o bioquímicos. Casi siempre el dolor es un fenómeno temporal, pero en ocasiones persiste durante semanas o meses, convirtiéndose en el síndrome que se conoce como dolor crónico intratable (1,3,6).

Muchos de los procedimientos que se han utilizado en la interminable lucha que viene sosteniendo la humanidad desde el alba de los tiempos para vencer el dolor han sido la aplicación de diversas sustancias o efectos en el sitio del dolor (13).

El interés que despertaban estas cuestiones en el mundo antiguo tiene su reflejo en la literatura clásica. En el sitio de Troya, Homero (149 a.n.e.) cuenta como Patroclo trataba los heridos desmenuzando sobre ellos una raíz amarga y calmante con lo que se aliviaban los dolores. El opio se ha venido usando también desde los tiempos de la Antigua Grecia para aliviar el dolor (13).

La compresión de troncos nerviosos para disminuir el dolor durante las operaciones, fue práctica utilizada desde tiempos remotos por los griegos y árabes.

Tomas Bartholinus a mediados del siglo XVI aconseja la acción anestésica del frío aplicado localmente y en 1885 J. Leonard Corning, neurólogo de Nueva York, inicia sus experiencias en perros, colocando

soluciones anestésicas locales entre las apófisis espinosas con la intención de producir analgesia. Se admite que fue el primero en utilizar la analgesia epidural.

Se le ocurrió que los productos inyectados dentro del canal medular podían ser absorbidos por los abundantes plexos vasculares de la proximidad y dirigirse hacia la sustancia de la médula espinal. Sin embargo, según se desprende de la descripción de sus dos experimentos, es evidente que ni pretendió ni consiguió una inyección epidural auténtica. Esta hipótesis de Corning respecto a la absorción por la médula espinal fue desacreditada y descartada como poco científica. Transcurridos cerca de cien años, la idea original parece actualmente muy cerca de la verdad, pues de forma sorprendente todos los datos disponibles señalan la médula como punto importante de acción del bloqueo epidural (13,16).

En 1898 Karl August Bier se hace introducir cocaína en el espacio subaracnoideo por uno de sus alumnos, convirtiéndose de esta forma en el primer caso de raquianalgesia humana que se conoce (13,16).

La analgesia epidural ha sido practicada mediante una u otra técnica, desde 1901, fecha en que los franceses Sicard y Cathelin la dieron a conocer de forma independiente mediante el abordaje caudal. Después de los informes satisfactorios de ambos, Tuffier intentó la analgesia epidural por vía lumbar al final del mismo año, pero la falta de suerte y las dificultades correspondientes para localizar un espacio tan reducido, 2 a 4 mm de anchura, situado a una profundidad veinte veces esta misma cifra, hicieron que no se volviese a intentar durante varios años (13,16, 17).

En 1911 Låwen y otros autores utilizan la técnica con buenos resultados lo que despertó el interés de varios investigadores norteamericanos comenzando las primeras publicaciones, entre ellas, las de Harris (1915), Lewis y Bartels (1916), Thompson (1917), etc. (16,17).

Con posterioridad Sicard contribuyó con otro avance notable a esta modalidad anestésica inyectando soluciones de contraste en el espacio peridural por vía intraespinosa. Una de sus observaciones resultó ser la facilidad de inyección por esta vía, sin puncionar la duramadre.

Un español, Fidel Pagés, médico militar, en 1921 describe la posibilidad de producir analgesia mediante la inyección de un agente anestésico local utilizando la vía descrita por Sicard, de esta manera volvió a despertar el interés por la punción lumbar media y a resaltar la facilidad de su acceso y la amplitud de posibilidades que ofrecía en comparación con la caudal. Este descubrimiento marcó un giro total en el desarrollo y popularización de la analgesia peridural (16,17).

Ya Sicard y Forestier habían descrito el signo de la "Perdida de la resistencia" que se notaba al perforar el ligamento amarillo, a lo cual contribuyó Dogliotti decisivamente, con la divulgación del mismo y que unido al signo de la "Gota colgante" del argentino Alberto Gutiérrez constituyen dos de las contribuciones más importantes al éxito de este bloqueo. En 1939 Lull Hingson y Soutworth describieron la técnica de la peridural continua en el manejo del dolor durante el parto (9,10,13,16)

No obstante, durante muchos años, la analgesia epidural fue practicada de forma empírica y, aparte de la obtención evidente de un tipo de analgesia segmentaria, las bases anatómicas y farmacológicas de su mecanismo de acción eran virtualmente desconocidas, incluso los resultados fisiológicos eran observados solamente de forma muy somera. En consecuencia, los resultados clínicos eran a menudo insospechados e imprecisos. Durante las últimas dos décadas aparecieron nuevos instrumentos de análisis que posibilitaron las medidas de muchos aspectos fundamentales de esta técnica que todavía no estaban aclarados. Las síntesis de ideas extraídas de las observaciones clínicas sistemáticas y de la investigación de las disciplinas afines han situado a la analgesia epidural fuera de su primitivo clima de empirismo, para colocarla en un nuevo nivel de flexibilidad y seguridad clínica (17,18)

E. J. Simon en 1970 demuestra por primera vez la capacidad de los analgésicos narcóticos morfínicos para bloquear la conducción axonal, convirtiéndose en un paso definitivo para el conocimiento de los mecanismos de acción de estas drogas (13,19).

La morfina, aislada en 1803, fue descrita como alcaloide derivado del opio que se obtiene de las cápsulas de las semillas de *Papaver Somniferum* y fue llamada así en honor a Morfeo, el dios griego del sueño (13,16).

Es un complicado sistema de cinco anillos, que contiene grupos fenólicos y alcohólicos, un carbono cuaternario (en posición 13) y un anillo piperidina, con un metilo sobre el Nitrógeno (16,20).

Sus principales efectos los ejerce sobre el sistema nervioso central (SNC) y el intestino, entre ellos encontramos: analgesia, somnolencia, alteraciones sobre el estado de ánimo, depresión del centro

respiratorio, menor motilidad gastrointestinal, náuseas, vómitos y alteraciones de los sistemas endocrino y nervioso autónomo, etc. (16,19,21,22).

El descubrimiento de los receptores opiáceos y de los péptidos asociados neurotransmisores ha permitido un mejor conocimiento de la fisiopatología del dolor y son las bases actuales de los trabajos clínicos en el manejo de diversos patrones dolorosos por medio de las inyecciones intratecales y epidurales de morfínicos (13,23,24)).

La interacción de receptores y opioides endógenos es parte de un complejo sistema de neurotransmisión, donde redes de diferentes tipos de receptores se distribuyen en el SNC. Pueden encontrarse receptores de narcóticos en láminas medulares, núcleos de médula espinal y tallo cerebral, materia gris periacueductal, tálamo medial y componentes del sistema vagal. La técnica de administración espinal y epidural de narcóticos utiliza estos receptores que participan en la transmisión del dolor. Se han descrito al menos cinco tipos diferentes de estos receptores (Mu, Kappa, Sigma, Delta y Epsilon) (8,16,23,24,25)

En cuanto a los opioides endógenos se han podido describir tres familias: la familia betaendorfina, la familia de las encefalinas y la familia dinorfina / neendorfina.

Estos compuestos producen analgesia uniéndose a sitios específicos o receptores, que se encuentran en grandes concentraciones en puntos corticales del tallo encefálico, y de la médula espinal, relacionados con la nocicepción. Los analgésicos narcóticos imitan la acción de los opioides endógenos uniéndose también a estos sitios receptores (2,7,23,26).

Existen múltiples estudios que evidencian que los narcóticos pueden ejercer un efecto directo sobre la función neuronal de la médula espinal cuando son aplicados en el espacio peridural, estos atraviesan la duramadre, pasan al líquido cefalorraquídeo y entran en las láminas superficiales del asta dorsal donde se localizan los receptores específicos.

Su transporte, tiempo de inicio y duración de la acción dependen de las características físico-químicas del opioide específico (PKa, liposolubilidad y peso molecular), de la dosis del opioide administrado y de la especificidad por el receptor (21).

La morfina actúa como agonista, estableciendo una unión opioide-receptor esteroespecífica, preferencialmente con los receptores Mu, pero también posee afinidad apreciable por otro tipo de receptor opioide, el Kappa. Su acción a este nivel reduce la liberación de neurotransmisores (sustancia P) que median la transmisión de los impulsos dolorosos (8,16,21,23)

Las propiedades hidrofílicas de este fármaco, o sea, menor liposolubilidad que otros narcóticos como el fentanil, lo retienen en el líquido cefalorraquídeo (LCR) durante períodos prolongados y flota en dirección rostral grandes distancias dentro del espacio subaracnoideo antes de difundirse en los tejidos grasos de la médula espinal, esto determina un tiempo de inicio de acción más largo y períodos prolongados de analgesia hasta de 24 horas. En el caso de la morfina los tiempos de inicio de acción y de efecto máximo son, respectivamente, de 5 y 15 minutos (8, 16,21,27,28)

A partir del trabajo original de Wang y colaboradores, el uso clínico de drogas opioides por vía intratecal o peridural y su farmacognosia, se ha extendido en el mundo occidental. Behar y colaboradores en el mismo año (1979) presentaron los resultados preliminares sobre el tratamiento del dolor agudo y crónico con inyecciones epidurales de 2 mg de morfina reportando alivio del dolor en todos los pacientes y un comienzo de acción de 3 a 15 minutos con una duración de la analgesia de 6 a 24 horas (8,16,14). Otros trabajos descritos en la literatura son los de Cousins y Mather en 1984 y los de Yaksh, en los cuales se destacan los valores de este método (13,16).

Las recientes publicaciones y trabajos realizados tanto en nuestro país como en el resto del mundo avalan la analgesia peridural con morfina como una magnífica alternativa en el manejo del dolor oncológico. Estos estudios demuestran las ventajas de la administración de opioides por esta vía, resaltando el uso de dosis menores a las comúnmente empleadas por vía parenteral, la obtención de una analgesia más duradera, además plantean que resulta una técnica verdaderamente atrayente por la posibilidad que brinda de depositar los opioides en un lugar donde son capaces de modificar la transmisión central de la nocicepción (8,15,24)

Estos trabajos además de valorar dosis de morfina, tiempo de analgesia, eventualidades y complicaciones, hacen referencia a las posibilidades de tratamiento ambulatorio que ofrece este método, incluso con técnicas avanzadas de infusión continua de opioides (4,20,29,30).

CONCLUSIONES

1. El neumoperitoneo y la posición son los responsables directos de los cambios que ocurren en el paciente.
2. El CO₂ ha demostrado ser el gas más eficaz y de menor riesgo para el neumoperitoneo.
3. La anestesia general es de elección en la colecistectomía laparoscópica.
4. Las contraindicaciones para colecistectomía laparoscópica son mínimas.
5. La cirugía de mínimo acceso se impone en el futuro de la cirugía.

ABSTRACT

Pain is the most unpleasant experience man can suffer and without any doubt force him to ask for medical attention. In an area so extensive as oncology many investigations have been made as to papers related to oncogenesis mechanism and tumor proliferation likewise, there have been advances as to pain relieve for cancer there is no an exact way of defining the patient with cancer in terminal stage. His life has a limited content influenced by pain. The discovery of opiate receptors and peptides associated to neurotransmitter has allowed a better knowledge of the pathophysiology of pain and are the present basis of the clinical work in the treatment of different pain patterns by means of intrathecal and epidural injections of morphine. Morphine analgesia is used in cancer pain and the World Health Organization (WHO) recommends it as the choice of treatment in the final stage of the illness. Recent publications and papers done in our country as well as in other countries guarantee the epidural analgesia with morphine as a good alternative for the treatment of oncological pain.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Urgelles LA. La clínica del dolor en la oncología: Un objetivo inmediato. Rev Cubana Oncol 1989; 5 (1-2):51-64.
2. Mendoza González S. Uso de morfina peridural mediante un catéter tunelizado en el tratamiento del dolor intratable.[Trabajo para optar por el Título de Especialista de Primer grado en Anestesiología y Reanimación]. La Habana: Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Dr. Salvador Allende", 1991.
3. Mantyh P. W. Un enfoque mecanístico del dolor oncológico. Rev Soc. Esp. Dolor 9: 481-484, 2002.
4. Mille JE, Plancarte R, Mayer J. Manejo Del Dolor En Cáncer. Cir Ciruj 2002; Vol. 70(5):356-368.
5. Anderson MD. El control del dolor del cáncer en el nuevo milenio. OncoLog, enero 2005, Vol. 50, No. 1.
6. Foley KM. Easing the suffering of cancer patients. The Scientist 2001; 15: 6.
7. Nuñez G, Hernández JR, Tenopala S, et al. 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. Rev Mex Anest. Junio 2001; 1(2).
8. Benzon HT, Srinivase N, David B. R. Molly R. Essentials of pain Medicine and Regional Anesthesia. Churchill Livingstone 1999.
9. Marinello Z. El diagnóstico del cáncer. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1990: 209-30.
10. Payne R. Chronic pain: challenges in the assessment and management of cancer pain. J Pain Symptom Manage 2000; 19: S12-S15.
11. Payne R, Santiago-Palma J, Cheville A. Cancer rehabilitation in the new millennium - introduction. Cancer 2001; 92: 969.
12. León A, Parra G. Morfínicos epidurales e intratecales : Nueva alternativa en el manejo del dolor. Actualidad en Anestesia 1982; 4(4): 92-126.
13. Jaffe JH, Martin WR. Analgésicos y Antagonistas opiáceos. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7ed. Barcelona: Editorial Médica Panamericana, 1988: 473-509.
14. Conacher ID. Post-thoracotomy analgesia. Anest Clin of NA. 2001; 19: 150-161.
15. Garber JE, Hassenbusch SJ. Spinal administration of non-opiate analgesics for pain management. En: Waldman SD. Interventional Pain Management. 2º Ed: Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 621-6.
16. García D, Morúa L, Fernández Y, Quintana MN. Etanol en espacio epidural. 16 de Abril 1994; 185:11-15.
17. Collins VJ. Anestesiología. 2ed. T. II. La Habana: Editorial Científico Técnica, 1984: 524-537.

18. Vicente Fatela L. Técnicas invasivas en el tratamiento del dolor neoplásico. *Rev. Cancer*. 2000; 14: 208-217.
19. Bromage PR. *Analgesia epidural*. Barcelona: Editores SALVAT, 1985: 1-6.
20. Kumar K, Kelly M, Pirlot T. Continuous intrathecal morphine treatment for chronic pain of non-malignant etiology: long-term benefits and efficacy. *Surg Neurol* 2001; 55: 79-88.
21. Rosow CE. Los analgésicos opioides sintéticos más recientes. En: Smith G, Covino BG. *Dolor Agudo*. Ciudad de la Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1987: 73-110.
22. Redondo Rodón B, Alfonso Hernández L, Osorio Rodríguez M, Huerta Menéndez E, Beldarrain Gómez L. La morfina peridural como analgesia complementaria en el dolor por mieloma múltiple. *Rev Cubana Oncol* 1994; 10 (1-2): 15-18.
23. Aguilar JL, Roca G, Montes A, González Carrasco FJ, Valles J, Vidal F. Experiencia con el catéter epidural Du Pen en dolor crónico oncológico. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1992; 39 (3): 183-186.
24. Payne R. Anatomía, fisiología y neurofarmacología del dolor por cáncer. *Clin Med Nort Am* 2001; 71 (2): 149-163.
25. Angst-MS, Ramaswamy B. Lumbar epidural morphine in humans and supraespal analgesia to experimental heat pain. *Feb*: 92(2): 312-24. 2000.
26. Morales R, Hernández E. Uso de morfina en el alivio del dolor del paciente con cáncer terminal. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2000;16(2):215-6.
27. Isakova ME, Pavlova ZV, Bassalyk LS, Kushlinskii NE. Changes in the concentration of beta-endorphin in the cerebrospinal Fluid due to morphine analgesia in incurable oncologic patients. *Anestesiol-Reanimatol* 1992 ; Mar-Apr (2) : 36-8.
28. Rodríguez López MJ. Current state of the spinal treatment of chronic pain with morphine through infusion pumps. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 233-243.
29. Pimenta CA. The peridural catheter for domiciliary analgesia: A therapy for cancer pain. *Rev Esc Enferm USP* 1993 ; 27 (1) : 175-81.
30. Goyd Green M, Riopelle J, Naraghi M. Outpatient Spinal opiate analgesia: A case report. *J La State Med Soc* 1993; 145 (10) : 434-8.