

**OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR  
ONCOLÓGICO: CALIDAD DE VIDA, GRADO DE  
ANALGESIA Y EFECTOS INDESEABLES**

**Vicente De Sanctis Briggs**

**TESIS DOCTORAL**

**Dirigida por:**

**Prof. Dr. Arturo Rodríguez de la Serna**

**Barcelona, 2010**

*A mis padres*

*A María José*

## AGRADECIMIENTOS

---

Es motivo de satisfacción, expresar mi más sincero agradecimiento a aquellas personas sin cuya colaboración y soporte no hubiera sido posible la realización de esta tesis:

- Al Profesor Dr. Arturo Gómez de la Serna, Jefe Clínico del Servicio de Reumatología, Hospital de Sant Pau. Su impulso y rigor académico han resultado decisivos para poder finalizar esta tesis. Le agradezco su confianza y también, y mucho, su paciencia.
  
- Al Profesor Dr. Luis Aliaga Font, Coordinador Asistencial de la Clínica del Dolor, Centro Médico Teknon de Barcelona. Maestro y amigo. Sus indicaciones y estímulo se hallan en el origen de este trabajo, también su confianza en mí y su colaboración.
  
- A la Dra. Margarita Aguas Compaired y al Dr. Luís García Eroles, compañeros y amigos, por su inestimable ayuda y orientación en el difícil camino de las fórmulas estadísticas.
  
- Al Dr. Manuel Mateo Montañés, Jefe/Director del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitari del Sagrat Cor, jefe y sin embargo, amigo, por favorecer, con su apoyo, el poder haber llevado a cabo este trabajo.
  
- A María José Sánchez López, Bibliotecaria del Hospital Universitari del Sagrat Cor, por su ayuda en la confección y tratamiento final del texto.

## **PARTE TEÓRICA**

### **1. Introducción:**

#### **1.1** Opioides.

1.1.1 Lugar y mecanismo de acción.

1.1.2 Clasificación

#### **1.2** Analgesia en el paciente oncológico.

1.2.1 Calidad de la analgesia y medición de la misma

#### **1.3** Calidad de vida.

1.3.1 Por qué medir la calidad de vida de los pacientes

1.3.2 Bienes reales que constituyen la calidad de vida

1.3.3 Proyecto WHOQoL

1.3.4 Calidad de vida en el paciente oncológico

#### **1.4** Receptores opioides y péptidos opioides endógenos.

1.4.1 Introducción.

1.4.2 Lugar y mecanismo de acción.

#### **1.5** Morfina.

#### **1.6** Farmacodinámica.

1.6.1 Absorción y aclaración presistémico.

1.6.2 Distribución tisular.

1.6.3 Unión a las proteínas plasmáticas.

1.6.4 Metabolismo de la morfina.

1.6.5 Eliminación biliar.

1.6.6 Eliminación fecal.

1.6.7 Eliminación urinaria.

#### **1.7** Farmacocinética, factores que pueden modificar la farmacocinética.

1.7.1 Alteraciones hepáticas.

- 1.7.2 Cirrosis.
- 1.7.3 Posología y duración del tratamiento.
- 1.7.4 Edad.
- 1.7.5 Alimentación.
- 1.7.6 Niveles terapéuticos en sangre.
- 1.7.7 Farmacocinética dosis única.
- 1.7.8 Farmacocinética dosis repetidas.
- 1.8** Efectos en el ser humano.
  - 1.8.1 Acción sobre las reacciones subjetivas al dolor.
  - 1.8.2 Acción sobre las reacciones objetivas al dolor.
  - 1.8.3 Acción global sobre la percepción y la reacción al dolor.
  - 1.8.4 Efectos psicomotores.
  - 1.8.5 Acción sobre las funciones sensoriales.
  - 1.8.6 Acción sobre la médula.
  - 1.8.7 Acción sobre los nervios periféricos.
  - 1.8.8 Acción sobre el líquido céfalo-raquídeo.
  - 1.8.9 Acción sobre el metabolismo cerebral.
  - 1.8.10 Acción sobre el sistema nervioso autónomo.
  - 1.8.11 Acción sobre los centros respiratorios.
  - 1.8.12 Acción sobre el corazón y aparato circulatorio.
  - 1.8.13 Acción sobre el músculo estriado.
  - 1.8.14 Acción sobre la musculatura ciliar del iris.
  - 1.8.15 Acción sobre el centro del vómito.
  - 1.8.16 Acción antitusígena.
  - 1.8.17 Acción sobre el aparato digestivo.
  - 1.8.18 Acción sobre las vías biliares y pancreáticas.

- 1.8.19 Acción sobre la sangre.
- 1.8.20 Acción sobre el aparato urinario.
- 1.8.21 Acción sobre el aparato genital.
- 1.8.22 Acción sobre las glándulas endocrinas.
- 1.8.23 Efectos metabólicos.
- 1.8.24 Acción sobre la temperatura central.
- 1.8.25 Acción histamina liberadora y alérgica.
- 1.8.26 Capacidad de generar elación.
- 1.8.27 Acción analgésica.
- 1.9** Particularidades del clorhidrato de morfina hiperbárica de uso espinal.
- 1.10** Particularidades del sulfato de morfina de liberación sostenida.
- 1.11** Particularidades del fentanilo de liberación transdérmica.
- 1.12** Efectos secundarios, indeseables y de sobredosis

## **PARTE EXPERIMENTAL**

### **2. Justificación y objetivos:**

- 2.1** Necesidad de analgesia del paciente oncológico.
  - 2.1.1** Dificultades de la evaluación del dolor en el paciente con cáncer.
  - 2.1.2** Evaluación clínica del dolor.
- 2.2** Importancia de la calidad de vida en el paciente oncológico.
- 2.3** Objetivos.

### **3. Población Material y Método:**

- 3.1** Población.
  - 3.1.1 Criterios de inclusión.
  - 3.1.2 Criterios de exclusión.

**3.2** Material.

3.2.1 Descripción y características de los reservorios, de la morfina hiperbárica de uso espinal y descripción práctica de la técnica quirúrgica.

3.2.2 Descripción de los preparados farmacológicos de Sulfato de morfina de liberación sostenida.

3.2.3. Descripción del parche de fentanilo de liberación transdérmica

3.2.4. Calidad de vida y medición de la misma

**3.3** Metodología.

3.3.1 Historia clínica

3.3.2 Método de configuración de los grupos.

3.3.3 Descripción de la técnica quirúrgica de implantación del reservorio

3.3.4 Efectos adversos y/o complicaciones y registro de los mismos.

3.3.5 Listado y definición de las variables.

**3.4** Descripción del método de procesamiento de datos y las técnicas estadísticas.

**4. Resultados:**

4.1. Calidad de Vida.

4.2. Intensidad de dolor

4.3. Dosis analgésicas

4.4. Efectos secundarios.

4.5. Tablas de resultados

**5. Discusión:**

5.1. Calidad de Vida por grupos y días de estudio.

5.1.1. Cuestiones previas

5.1.2. Área salud física

5.1.3. Área estado psicológico

5.1.4. Área Relaciones sociales

5.1.5. Área Ambiente

**5.2.** Intensidad de dolor

**5.3.** Dosis de analgesia

**5.4.** Efectos secundarios a lo largo del estudio.

## **6. Conclusiones**

## **7. Bibliografía.**

## **8. Abreviaturas**

## **9. Apéndices**

1. Hoja de recogida de datos del trabajo
2. Cuestionario autoadministrado de Calidad de Vida: WHOQoL
3. Resultados Grupo RSL de calidad de vida, por pacientes en visita basal.
4. Resultados Grupo RSL de calidad de vida, por pacientes a los 60 días.
5. Resultados Grupo SMLS de calidad de vida, por pacientes en visita basal.
6. Resultados Grupo SMLS de calidad de vida, por pacientes a los 60 días.
7. Resultados Grupo FTD de calidad de vida, por pacientes en visita basal.
8. Resultados Grupo FTD de calidad de vida, por pacientes a los 60 días.

## Índice de Tablas

- I.** Opioides: Clasificación según su origen.
- II.** Opioides: Clasificación según su estructura química.
- III.** Opioides: Clasificación según su farmacodinámica.
- IV.** Opioides: Clasificación según la actividad sobre receptores.
- V.** Lugares en que se producen las acciones analgésicas
- VI.** Actividades de los receptores opioides.
- VII.** Preparación de morfina hiperbárica para uso espinal.
- VIII.** Síntomas de la sobredosis de opioides
- IX.** Tratamiento de la sobredosis de opioides
- X.** Velocidad de liberación de sulfato de morfina. Teoría.
- XI.** Características demográficas de la población de estudio.
- XII.** Distribución de patologías por grupos.
- XIII.** Valoración del estado general al inicio del estudio por grupos. Escala de Karnofsky.
- XIV.** Calidad de Vida por grupos: visita basal y 60 días.
- XV.** Calidad de Vida. Comparación de los grupos en visita basal.
- XVI.** Calidad de Vida. Comparación de los grupos entre visita basal y 60 días.
- XVII.** Calidad de Vida. Comparación de los grupos a los 60 días.
- XVIII.** Calidad de Vida. Resumen estadístico por grupos. Estadística descriptiva.
- XIX.** Calidad de vida. Grupo RSL. Estadística descriptiva visita basal.
- XX.** Calidad de vida. Grupo RSL. Estadística descriptiva a los 60 días.
- XXI.** Calidad de Vida. Grupo RSL. Comparación entre visita basal y 60 días.
- XXII.** Calidad de Vida. Grupo SMLS. Estadística descriptiva visita basal.
- XXIII.** Calidad de Vida. Grupo SMLS. Estadística descriptiva a los 60 días.
- XXIV.** Calidad de Vida. Grupo SMLS. Comparación entre visita basal y 60 días.
- XXV.** Calidad de Vida. Grupo FTD. Estadística descriptiva visita basal.
- XXVI.** Calidad de Vida. Grupo FTD. Estadística descriptiva a los 60 días.
- XXVII.** Calidad de Vida. Grupo FTD. Comparación entre visita basal y 60 días.
- XXVIII.** Intensidad del dolor por grupos: basal, 30 y 60 días.
- XXIX.** Intensidad del dolor. Comparación de los grupos en visita basal.
- XXX.** Intensidad del dolor. Comparación entre visita basal y 30 días.
- XXXI.** Intensidad del dolor. Comparación entre visita basal y 60 días.
- XXXII.** Intensidad del dolor. Comparación entre 30 y 60 días.

- XXXIII.** Intensidad del dolor. Comparación de los grupos a los 60 días.
- XXXIV.** Dosis de opioides por grupos, basal, 30 y 60 días.
- XXXV.** Dosis de opioides grupo RSL, por días.
- XXXVI.** Dosis de opioides grupo SMLS, por días.
- XXXVII.** Dosis de opioides grupo FTD, por días.
- XXXVIII.** Dosis de opioides grupo RSL a los 30 días.
- XXXIX.** Dosis de opioides grupo SMLS a los 30 días.
- XL.** Dosis de opioides grupo FTD a los 30 días.
- XLI.** Dosis de opioides comparación por grupos entre basal y 30 días.
- XLII.** Dosis de opioides. Grupo RSL comparación a los 60 días.
- XLIII.** Dosis de opioides. Grupo SMLS comparación a los 60 días.
- XLIV.** Dosis de opioides. Grupo FTD comparación a los 60 días.
- XLV.** Dosis de opioides: Analgesia dosis entre basal y 60 días.
- XLVI.** Efectos secundarios: comparación entre grupos a los 30 días.
- XLVII.** Efectos secundarios: comparación entre grupos a los 60 días.

### **Índice de Figuras**

- 1.** Escala verbal de Melzack
- 2.** Escala numérica
- 3.** Escala Visual Analógica (EVA)
- 4.** Análisis factorial confirmatorio
- 5.** Reservorio subdural lumbar
- 6.** Estructura del parche de fentanilo transdérmico
- 7.** Perfil y composición del parche de fentanilo transdérmico
- 8.** Disminución de la intensidad del dolor.
- 9.** Intensidad del dolor. Estadística descriptiva.
- 10.** Evolución de las dosis por grupos.
- 11.** Evolución de dosis por días de tratamiento. Grupo RSL.
- 12.** Evolución de dosis por días de tratamiento. Grupo SMLS.
- 13.** Evolución de dosis por días de tratamiento. Grupo FTD.

# PARTE TEÓRICA

---

# INTRODUCCION

---

## 1.1 OPIOIDES

---

En la actualidad el renovado uso de los opioides, ha suscitado un interés por los siguientes puntos:

- a. El convencimiento cada vez más generalizado de que muchas personas sufren demasiado dolor innecesariamente (Flórez y Carceller, 1986).
- b. El hallazgo de la riqueza de receptores opioides en las astas dorsales de la médula espinal y la demostración del protagonismo adquirido por dichas astas dorsales como encrucijada de aferencias nociceptivas y de sistemas controladores del dolor (Flórez, 1983a).
- c. La creciente aceptación de la vía oral en la administración de la morfina, una vez convencidos de que su biodisponibilidad es lo suficientemente adecuada como para asegurar una buena y cómoda analgesia en el dolor crónico del paciente canceroso (Flórez y Carceller, 1986).
- d. El permanente interés por encontrar nuevos opioides que, manteniendo la eficacia analgésica de los antiguos, carezcan de sus inconvenientes, en particular de la farmacodependencia y de inducir la depresión respiratoria. (Flórez, 1988).
- e. La vía transdérmica, a través de la infusión continua de opioides por una vía no invasiva (Bruera y Ripamonti, 1993).

### 1.1.1. LUGAR Y MECANISMO DE ACCIÓN.

La inyección espinal, intratecal, epidural o transdérmica de pequeñas cantidades de opioides a diversas especies de mamíferos, incluyendo al hombre, produce una analgesia profunda y farmacológicamente bien caracterizada (Homma y cols., 1983; Cervero, 1986); esta acción es consecuencia de la interacción con receptores opioides específicos (ROE). El tipo o familia de receptores opioides (RO) que media la acción analgésica de los opioides administrados por

esta vía es desconocido hasta el presente; sin embargo, es posible que los receptores *delta* y, en menor proporción los *mu* y *kappa*, desempeñen un papel importante en la modulación de distintos tipos de sensación dolorosa.

Al administrar opioides por vía espinal, tienen que atravesar primero toda una serie de membranas fisiológicas hasta alcanzar su lugar de acción a nivel del asta posterior de la médula. Una vez unidos a los RO, posiblemente actúan inhibiendo localmente la liberación del neurotransmisor y/o neurotransmisores contenidos en las fibras aferentes sensoriales primarias; de esta forma se bloquea específicamente la transmisión de los impulsos nociceptivos a centros superiores y se modifica la percepción de la sensación dolorosa. Los opioides administrados por vía espinal podrían además jugar un cierto papel en la activación de vías o sistemas, tanto opioides como aminérgicos, que desde los núcleos del rafe mandan fibras también inhibitorias que terminan en el asta dorsal de la médula. La proporción en que cada uno de estos dos posibles mecanismos participa en la producción de la analgesia tras la administración de opioides por vía espinal no se conoce hasta el momento. Así pues, y en base a diversos estudios experimentales, podemos afirmar que los opioides a nivel espinal inhiben los reflejos polisinápticos locales, las descargas de las neuronas nociceptivas y, como consecuencia, la transmisión rostral de la sensación dolorosa.

La acción de los opioides espinales sobre centros superiores, tálamo y cerebro medio, no está bien caracterizada hasta el momento. En cambio, se conoce desde hace tiempo la presencia de uno o más centros que participan en la modulación de la sensación dolorosa y ello merece especial atención (Akil y Liebeskind, 1975).

En la actualidad se acepta que los opioides administrados por vía sistémica producen analgesia por interacción con RO situados a dos niveles anatómicos distintos: el asta posterior de la médula espinal y ciertos centros supraespinales situados en el cerebro medio (substancia gris periacueductal), hipotálamo y tálamo.

Este hecho ha sido puesto de manifiesto experimentalmente por Levine (Levine y cols.,

1982), al demostrar que la morfina administrada por vía intracerebroventricular en ratas posee un mayor efecto analgésico que por vía espinal. La analgesia máxima se obtuvo tras la administración de dosis altas de morfina por vía sistémica. La administración simultánea de pequeñas cantidades de morfina por vía ventricular y espinal produjo una analgesia cualitativa y cuantitativamente similar a la observada tras la administración sistémica. Estas experiencias sugieren que la administración sistémica de morfina produce analgesia por interacción con RO situados a nivel espinal y supraespinal y que posiblemente exista una acción sinérgica entre ambos lugares de acción. La presencia de un componente opioide en el sistema supraespinal viene demostrada por los siguientes hechos:

- a) La Sustancia Gris Periacudectal (SGP) contiene Receptores Opioides (RO) y Péptidos Opioides Endógenos (POE).
- b) La administración local de pequeñas cantidades de opioides produce analgesia profunda reversible con Naloxona.
- c) Tanto la estimulación eléctrica como la administración local de glucamato producen analgesia parcialmente reversible con Naloxona (Basbaum y cols., 1976).

Estos hechos considerados en conjunto sugieren la presencia de un sistema central que al ser estimulado, bien directamente o por activación de los RO, manda impulsos descendentes al asta posterior de la médula participando de esta forma en la modulación de la sensación dolorosa.

La relación precisa entre los dos niveles, espinal y supraespinal, así como el estímulo necesario capaz de activar fisiológicamente el sistema opioide endógeno se desconoce. Aparentemente y en condiciones basales, el sistema de POE permanece relativamente inactivo, ya que las administraciones de antagonistas opioides tienen escasos efectos en sujetos normales. Sin embargo, en situaciones de estrés existe evidencia de que estos péptidos se liberan a la sangre y posiblemente participan en el control de la sensación dolorosa (Frederickson y Norris, 1978).

Las principales características del sistema analgésico inhibitorio descendente pueden resumirse en la función inhibitoria de la sensación dolorosa que se produce en las vías descendentes que se originan en el tronco del encéfalo y terminan en la médula espinal:

- Activación por estimulación directa y por sustancias opioides.
- Posee sinapsis de naturaleza opioide y aminérgicas (Noradrenalina y Serotonina).

Este sistema posee tres tipos de neuronas: A) Noradrenérgicas, B) Serotoninérgicas, y C) Encefalinérgicas que, al ser estimuladas, mandan impulsos inhibitorios al asta posterior de la médula y modifican la transmisión de la sensación dolorosa. Se postula por lo tanto la presencia de un sistema analgésico endógeno que posee vías descendentes opioides y aminérgicas independientes, siendo su acción posiblemente no solo aditiva sino sinérgica.

Además de los sistemas opioides existen otros sistemas supraespinales aminérgicos que aparentemente participan fisiológicamente en la modulación de la sensación dolorosa a nivel espinal (Pohl y cols., 1990).

A nivel supraespinal, los núcleos que aparentemente participan en la modulación de la sensación dolorosa son: el rafe magno, el reticular paragigante celular y la sustancia gris periacueductal. El componente aminérgico de este sistema está avalado por los siguientes hechos experimentales: (Bennett y Mayer, 1979; Yaksh y cols., 1976; Yaksh y Tyce, 1979).

1. Estos núcleos poseen neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas que proyectan y hacen sinapsis en el asta dorsal de la médula espinal.
2. La analgesia obtenida tras la estimulación de estos núcleos puede ser antagonizada parcialmente tras la administración de antagonistas serotoninérgicos y alfa-adrenérgicos.
3. La administración espinal de agonistas adrenérgicos y serotoninérgicos produce analgesia similar a la producida por estimulación de los centros supraespinales; esta analgesia puede ser antagonizada por la administración de antagonistas adrenérgicos y serotoninérgicos, pero no por naloxona.

4. La analgesia obtenida tras estimulación eléctrica, microinyección de morfina o glutamato en los centros supraespinales puede ser parcialmente antagonizada tras la administración intratecal de antagonistas serotoninérgicos, adrenérgicos y opioides.
5. La estimulación eléctrica de los núcleos supraespinales produce un aumento de la liberación de serotonina, noradrenalina y sus metabolitos en la médula espinal.

Entre los fármacos que han sido estudiados experimentalmente en animales, los únicos que se utilizan ampliamente en terapéutica son los opioides administrados por vía espinal (subaracnoidea o epidural) y, en menor proporción, por vía intracerebroventricular. La estimulación directa de los sistemas endógenos aminérgicos para producir analgesia, así como la utilización de fármacos que potencialmente modifican otros sistemas transmisores (Gaba, histamina), tienen dudosa aceptación en clínica puesto que no existen suficientes pruebas experimentales que demuestren, por un lado, su eficacia y, por otro, su falta de efectos indeseables.

Si bien la administración central de estos fármacos no puede llevarse a cabo todavía sin cierto riesgo, la administración sistémica de sustancias que modifican los niveles de aminas cerebrales (antidepresivos tricíclicos, neurolépticos) se vienen utilizando de forma constante en el tratamiento del dolor crónico. Estos fármacos ejercen su acción analgésica activando los sistemas analgésicos endógenos centrales, bien aminérgicos y/o opioides. Experiencias recientes demuestran que los neurolépticos, concretamente el haloperidol, son capaces de liberar POE en sistemas periféricos, lo que explicaría su acción beneficiosa como coadyuvante en el tratamiento del dolor (Milanes MV., 1984).

La administración de opioides por vía espinal (subaracnoidea y epidural) ha sido revisada recientemente (Cousins y Mather, 1984). Se utilizan en base a una serie de posibles ventajas sobre los anestésicos locales, que no están bien establecidas todavía, ya que el índice terapéutico no ha sido determinado de forma definitiva para los distintos opioides utilizados (Puig MM, 1986b). La principal ventaja que presentan los opioides sobre los anestésicos locales

es su selectividad sobre la sensación dolorosa, sin que se modifique la respuesta motora, vegetativa o sensorial. Han sido utilizados por numerosos autores y con resultados dispares en el tratamiento del dolor crónico de diversas etiologías y en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, dolor obstétrico, infarto de miocardio y herpes zoster.

Respecto a su mecanismo de acción, en la actualidad se acepta que los opioides administrados por vía espinal ejercen su acción principalmente por interacción con RO situados en el asta dorsal de la médula, aunque no se pueda excluir que difundan a la sangre y activen centros supraespinales que participarían también en la acción analgésica final.

Aceptando, pues, que los opioides por vía espinal ejercen su acción una vez que se unen a los RO localizados en el asta posterior de la médula, uno de los principales factores que va a modificar la acción de los mismos serán las características físico-químicas de la molécula, ya que éstas van a determinar su transporte a través de las membranas fisiológicas, así como su afinidad/eficacia a nivel de los RO. En el caso de la administración de péptidos opioides, las características de la molécula determinarán también su inactivación enzimática y de esta forma la duración de su acción farmacológica. En base a estos hechos podemos afirmar que el opioide *ideal* para la administración espinal sería: muy liposoluble, con gran afinidad por los RO, de disociación lenta de los mismos y resistente a la inactivación. Todos estos factores deberían tenerse en cuenta al elegir un determinado opioide para la administración espinal.

De momento, los principales inconvenientes para la utilización de opioides por esta vía están en relación con la producción de una analgesia que no es satisfactoria, según el paciente y tipo de dolor que se pretende tratar. Otros problemas más específicos que presenta la administración espinal de opioides guardan relación con:

a) La vía, que conlleva siempre un cierto riesgo de infección y/o alteraciones neurológicas que, aunque pequeño, debe tenerse en cuenta; es también más traumática para el paciente que la administración sistémica.

b) La tolerancia tras la administración espinal de opioides aparece tanto para los efectos

terapéuticos como para los indeseables. De momento ha sido imposible evitar la aparición de tolerancia, aunque la presencia de distintos tipos de RO, así como de varios sistemas endógenos que participan en el control de la sensación dolorosa, representan posibles armas terapéuticas que podrán ser manipuladas en el futuro para disminuir o retrasar la aparición de tolerancia. Otras posibles intervenciones terapéuticas que podrían prevenir la aparición de tolerancia son: la administración de opioides a dosis bajas y por infusión continua, y la administración simultánea de opioides por vía sistémica (Onofrio y cols., 1981).

Respecto a la tolerancia cruzada entre los opioides administrados por vía sistémica y espinal existe una gran variabilidad individual, de tal forma que ciertos individuos adictos a los opioides por vía sistémica han sido prácticamente insensibles a la administración epidural de morfina, mientras que otros presentan una mayor sensibilidad a la misma (Puig MM, 1986a).

De momento no se ha establecido una pauta terapéutica definitiva ni racional para la administración de opioides por vía espinal en pacientes adictos a los mismos por vía sistémica. Algunos autores creen que la aparición de tolerancia es distinta en individuos con dolor crónico, aunque se desconoce si este hecho tiene o no importancia clínica real (El-Baz y cols., 1984).

c) Los efectos indeseables que aparecen tras la administración espinal de opioides han sido descritos por numerosos autores, sin que exista hasta el momento un criterio uniforme en lo que respecta a la incidencia aproximada de su aparición. La depresión respiratoria es, sin lugar a dudas, el efecto secundario más importante, ya que en casos no diagnosticados de forma inmediata puede llevar a la muerte. Aparece a veces a las 1-2 horas después de la administración del opioide y, en estos casos, se cree que guardaría relación con el paso del mismo a la circulación general. Este tipo de depresión respiratoria se observa sobre todo tras la administración epidural y se cree que se produce por la absorción vascular del opioide en las venas epidurales o bien por su paso a la circulación basovertebral, alcanzando al cerebro de manera relativamente rápida (Colpaert FC, 1979). En otros casos se ha descrito la aparición de depresión respiratoria después de 6-10 horas de la administración del opioide; esta depresión

respiratoria tardía estaría en relación con el período de tiempo en que tarda el fármaco en circular en el líquido cefalorraquídeo (LCR), en dirección rostral, hasta alcanzar los centros respiratorios situados en el tronco del encéfalo (Gustafsson y cols., 1982; Gustafsson y cols., 1981).

Los factores que modifican la aparición de la depresión respiratoria incluyen: edad avanzada del paciente, enfermedad respiratoria previa, aumento de la presión toraco-abdominal, posición del paciente, tolerancia previa a los opioides administrados por vía sistémica, baricidad de la solución administrada, dosis, características fisicoquímicas del opioide y administración simultánea de otros fármacos depresores del SNC. La depresión respiratoria puede ser antagonizada por la administración sistémica de naloxona sin que aparentemente se afecte la acción analgésica del opiáceo administrado por vía espinal.

Pacientes tratados durante períodos de tiempo prolongados con opioides por vía sistémica pueden presentar un síndrome de abstinencia grave y a veces mortal, cuando se le administran opioides por vía espinal después de interrumpir la administración parenteral. Estos pacientes necesitan en algunos casos dosis pequeñas de opioides por vía espinal para controlar el dolor, sin embargo estas dosis son insuficientes para prevenir la aparición del síndrome de abstinencia (Glynn y cols., 1979). La incidencia de náuseas y vómitos que aparecen tras la administración de opioides por vía espinal es similar a la que se observa tras la administración sistémica: pueden ser de aparición tardía (46 horas después de la administración) y se cree que coinciden con la distribución rostral de los opioides hasta alcanzar estructuras intracerebrales relacionadas con el centro del vómito (Haigh y cols., 1993; Toner y cols., 1996; Woodhouse y Mather, 1997). Este efecto responde a dosis bajas de naloxona o a los antieméticos habituales (Flórez y Reig, 1993).

También se produciría un espasmo del esfínter de Oddi y subsecuente hiperpresión del árbol biliar, reversible también con naloxona (Thune y cols., 1990).

El prurito y la retención urinaria son los efectos secundarios que aparecen con más

frecuencia. El prurito grave, realmente molesto para el paciente, bien generalizado o localizado en la cara y en el paladar, es relativamente raro y se cree que estaría relacionado con alteraciones en la modulación de los impulsos sensoriales a distintos niveles (Tung y cols., 1980; Hales P, 1980). El prurito no se debe a los preservativos utilizados conjuntamente con los opioides, no está en relación con la liberación de histamina (ya que aparece tras la administración de opioides tales como el fentanilo, que no libera histamina). Respecto a la retención urinaria, se conoce que es independiente de la dosis y duración de la administración de opioides por vía espinal y es reversible por la administración de naloxona por vía parenteral (Rawal y cols., 1981; Castro y cols., 1988).

Efectos sobre el Sistema nervioso central (SNC), similares a los que se observan tras la administración sistémica de opioides han sido descritos después de la administración espinal e incluyen disforia, sedación variable y somnolencia. Estos efectos se acentúan o potencian con la administración simultánea de opioides u otros fármacos depresores del SNC por vía sistémica.

### **1.1.2. CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES**

Se pueden clasificar según:

a. Origen (Tabla I):

Pueden ser naturales, sintéticos y semisintéticos. Los primeros son derivados de los alcaloides del opio, los segundos modificaciones de los compuestos naturales y los terceros productos de laboratorio.

b. Estructura química (Tabla II):

Pueden considerarse como compuestos tridimensionales, presentando formas levóginas y dextróginas, siendo activas las primeras.

c. Potencia analgésica y farmacodinámica (Tabla III):

Se dividen en opioides débiles, con escasa adicción, y potentes con alta adicción.

d. Actividad en el receptor (Tabla IV):

Según la actividad en el receptor tendríamos agonistas completos, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas puros.

**Tabla I.** Opioides: clasificación según su origen.

---

Alcaloides Opioides Naturales

Fenantrenos

Morfina

Codeína

Tebaína

Benzolisoquinolonas

Papaverina

Noscapina

Narceína

Opioides Semisintéticos

Heroína

Naloxona

Hidromorfona

Hidrocodona

Oxidocona

Analgésicos Opioides Sintéticos

Benzomorfanos

Pentazocina

Fenil-4-piperidina

Meperidina o Petidina

Derivados Anilino-4-piperidina

Fentanilo

Derivados difenilheptano

Metadona, Dextropropoxifeno

Derivados tebaína

Buprenorfina

---

**Tabla II.** Opioides: clasificación según su estructura química.

---

Grupo de alcaloides fenantrénicos
Naturales
Morfina
Codeína
Tebaína
Semisintéticos
Etilmorfina
Diacetilmorfina (heroína)
Dihidrocodeína
Hidromorfona
Nalorfina
Grupo de alcaloides benzoquinolínicos
Naturales
Papaverina
Noscapina o Narcotina
Narceína

---

**Tabla III.** Opioides: clasificación según su farmacodinámica.

---

Opioides mayores
Agonistas puros
Morfina
Meperidina
Metadona
Fentanilo
Agonistas parciales
Buprenorfina
Agonistas-antagonistas
Pentazocina
Nalorfina
Butorfanol
Meptazinol
Nalbufina
Antagonistas (No analgésicos)
Naloxona
Opioides menores
Codeína (agonista)
d-propoxifeno (agonista)
Tramadol

---

**Tabla IV.** Clasificación de los Opioides según la actividad sobre receptores

<b>Fármaco</b>	<b>Receptor</b>		
	<b>Mu <math>\mu</math></b>	<b>Kappa <b>k</b></b>	<b>Sigma <math>\sigma</math></b>
Morfina	Ag.	Ag.	-
Heroína	Ag.	Ag.	-
Meperidina	Ag.	Ag.	-
Buprenorfina	Ag. P.	-	-
Pentazocina	Ant.	Ag.	Ag.
Naloxona	Ant.	Ant.	Ant.*
Nalorfina	Ant.	Ag. P.	Ag.
Butorfanol	-	Ag.	Ag.

*Modificada de Jaffe y Martin, 1990.*

Ag.: Agonista; Ag.P.: Agonista Parcial; Ant.: Antagonista;-: Sin Actividad; Ant.\*: Antagoniza sólo algunos efectos.

## 1.2. ANALGESIA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

---

El dolor está presente en más del 70% de los pacientes con cáncer en fase avanzada, siendo muy importante o intolerable en un 30%, por lo que el control de este síntoma es esencial por su impacto en la calidad de vida y en la autonomía de estos pacientes. Una estrategia analgésica adecuada y eficaz proporciona evidentes beneficios y es uno de los pilares asistenciales claves en el paciente neoplásico. Desgraciadamente, a pesar de la incorporación de nuevos fármacos en el campo de la analgesia, el dolor no es tratado de forma adecuada en numerosos pacientes y ello debido en parte a la limitada formación del personal sanitario en esta área terapéutica.

Los opioides representan en la actualidad un escalón básico en la conocida *escalera analgésica de la OMS* y su uso debe generalizarse especialmente por vías no invasivas, para que el propio enfermo o su entorno familiar puedan cómodamente controlar el dolor (Aguilera y cols., 1985; Aguilera y cols. 1988).

La aparición de nuevos agonistas potentes como el fentanilo, sufentanilo y alfentanilo ha contribuido definitivamente al control del dolor, de forma paralela a la mejor optimización de los mismos, con un mejor control de sus efectos secundarios, lo que hace posible su uso más racional (Foley y Inturrisi, 1992). El empleo de rutas alternativas, como la oral, transmucosa, subcutánea, transdérmica, epidural y otras (Tabla V), junto a la posible liberación sostenida o por infusión continua, hace posible plantearse con bases sólidas, un control adecuado del dolor en el paciente oncológico (Cousins y cols., 1979; Cousins y cols., 1991)

Es habitual el uso de la vía oral para el control del dolor crónico oncológico (De Andrés y cols., 1993), pero frecuentemente está limitado por la alta incidencia de trastornos de la deglución, por la propia neoplasia o por los efectos secundarios de las medicaciones

empleadas, por lo que se requiere a veces el uso de la infusión continua subcutánea o intravenosa o el empleo de bombas de infusión espinal que, a su vez, requieren personal entrenado y representan un coste elevado.

**Tabla V.** Lugares en que se producen las acciones analgésicas.

	<b>Cerebro</b>	<b>Médula espinal</b>	<b>Axones de las raíces medulares</b>
Opioides Intravenosos	+++	+ (Célula)	-
Opioides Intradurales	+	+++ (Célula)	-
Meperidina Intradurales	+	+++ Célula)	+
Anestésicos Locales Intradurales	-	+ (Axón)	+++
Etidocaína Intradural	-	++ (Axón)	+++
Anestésicos Locales + opioides Intradurales	+	+++ (Axón y célula)	+++

Reproducido de: *Cousins MJ, Phillips GD. Acute Pain Management. En: Ledingham IA, Grenvik A (ed). Clinics in critical care medicine. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1986.*

### 1.2.1. CALIDAD DE LA ANALGESIA Y MEDICIÓN DE LA MISMA.

Se pueden describir tres abordajes básicos.

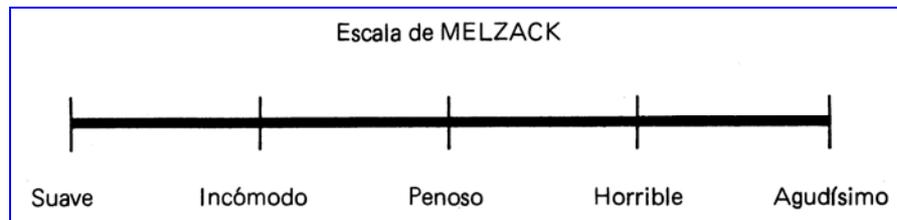
1. Métodos verbales; unidimensionales y multidimensionales
2. Evaluaciones conductuales.
3. Medidas fisiológicas

1. Los métodos verbales son una técnica específica para valorar las impresiones subjetivas de los individuos, cuyo denominador común sería el alto nivel de objetividad en el proceso de cuantificación del dolor.

Modelos unidimensionales son por ejemplo:

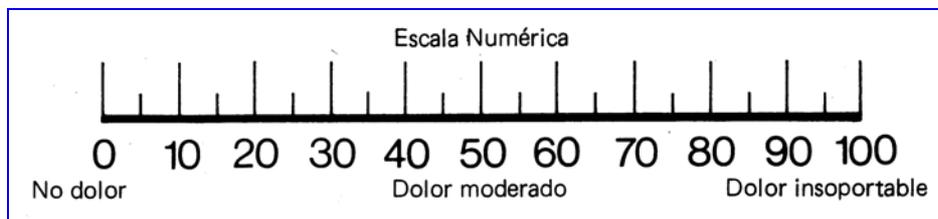
- A. Escalas verbales, que sirven para una descripción simple del dolor subjetivo (Melzack, 1975) (Figura 1), presentaron una escala que lo cuantificaba en: leve, incómodo,

angustioso, horrible e insoportable. Tiene el olvido de no contemplar el no dolor. Frank y cols. (1982), desarrollaron una escala con ocho expresiones faciales para la graduación del dolor. Un espectro desde la cara de felicidad hasta otra de gran dolor.



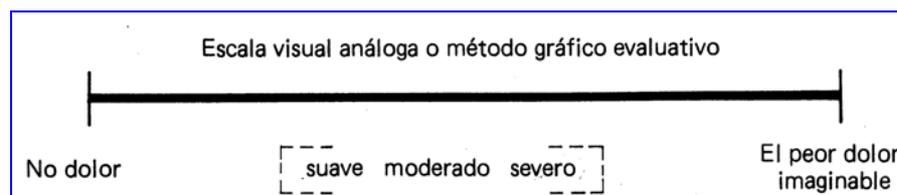
**Figura 1:** Escala verbal de Melzack

- B. Escalas numéricas, (Figura 2) es la escala más simple y utilizada para la puntuación subjetiva del dolor. Comprende un rango de 0 a 10 o también de 0 a 100. (Wallenstein y cols., 1980). Se pide a los pacientes que indiquen la intensidad del dolor que varía de 0 –nada de dolor o ausencia de dolor- a 10 ó 100 – el peor dolor imaginable-.



**Figura 2:** Escala numérica

- C. Escalas Analógicas Visuales (VAS, o Escala Visual Analógica = EVA) (Figura 3). Alternativa simple y eficiente, que consiste en una línea de, al menos, 10 cm. De longitud. En un extremo el título de *no dolor* y en el otro *el peor dolor imaginable* (Revill y cols., 1976).



**Figura 3:** Escala Visual Analógica (EVA)

## 2. Métodos multidimensionales

Son todas escalas desarrolladas de manera específica para distintos aspectos del dolor.

a. Brief Pain Inventory. Medida multidimensional y rápida, que ha demostrado fiabilidad y validez en los sujetos afectados de cáncer y artritis reumatoidea.

c. McGill Pain Questionnaire. Es con toda probabilidad es el instrumento estandarizado que goza de mayor difusión. Divide el dolor en 3 aspectos: sensorial, afectivo y evaluativo. Se completa entre 5 y 15 minutos, sin embargo es más costosa para el paciente que la escala numérica o EVA; algunos pacientes no manejan el vocabulario adecuadamente y los procedimientos de puntuación disponibles tienen sus limitaciones. (Lázaro y cols., 1994)

## 3. Evaluaciones conductuales

El dolor se acompaña de conductas claramente indicadoras de la experiencia dolorosa: quejidos, muecas, suspiros, posturas corporales. Todas ellas afectadas por respuestas culturales, estados emocionales y respuesta psicológica. La descripción y observación de estos hechos debe llevarse a cabo por personal entrenado que completa una lista de ítems definidos con la mayor objetividad posible (Andersen y cols., 1964).

## 4. Métodos fisiológicos

Son aquellos que miden la respuesta fisiológica al dolor como índice. Así, la variabilidad del sistema nervioso autónomo frente al dolor, los patrones de respuesta electromiográficos y las secreciones de determinados péptidos, catecolaminas, cortisol...

### 1.3. CALIDAD DE VIDA

---

La aparición del término Calidad de Vida (CdV) en términos de su desarrollo teórico-científico se da a partir de la difusión del concepto en 1974 como *Social Indicators Research* y en 1979 en *Sociological Abstracts*, que proporcionan las pautas para su estudio, a la vez que señalan las posibilidades metodológicas para su evaluación, iniciando la investigación de la calidad de vida adaptada a las circunstancias de los individuos y al medio en que se encuentran involucrados (Gómez Vela y Sabet, 2006). Transcurridos los años, es difícil precisar una definición dada la naturaleza del objeto referido: la vida (Alonso y cols., 1990).

Fernández-Ballesteros (Fernández-Ballesteros, 1997) lo aborda semánticamente y nos dice que el término calidad hace referencia a ciertos atributos o características de un objeto particular, mientras que el término vida es más amplio e involucra al género humano, marcando el primer y fundamental problema para su conceptualización, ya que las premisas para el análisis de la vida son múltiples y variables.

La calidad de vida es un valor individual sólo medible por los aspectos que la conforman y en la manera en que el individuo la vive (Monrás, 1990).

Espinosa Henao (Espinosa Henao, 1999) habla de “un constructo histórico y cultural de valores, sujeto las variables de tiempo, espacio e imaginarios, con los singulares grados y alcances de desarrollo de cada época y sociedad, razón por la cual, resulta pretencioso aspirar a unificar un único criterio de calidad de vida. Los valores, apetencias e idearios varían notoriamente en el tiempo y en el interior de las esferas y estratos que conforman las estructuras sociales”.

Fernández-Ballesteros (Fernández-Ballesteros, 1997) realiza una exhaustiva búsqueda, de lo que es considerado por muchos autores como un concepto abstracto, amorfo, sin límites

claros, difícil de definir de comparar y de cuantificar como indicador. En el campo social se define como equivalente de bienestar, en el biomédico como estado de salud, en psicología como satisfacción y bienestar psicosocial (Fishman, 1992). Quizás por negación también podríamos definir lo que no es calidad de vida: calidad de vida no es el equivalente al ambiente, no es igual a la cantidad de bienes materiales que el individuo disfrute, ni al estado de salud física, ni a la calidad del cuidado de la salud de las personas.

Browne (Browne y cols., 1994) propone que *la calidad de vida es el producto de la interacción dinámica entre las condiciones externas de un individuo y la percepción interna de dichas condiciones.*

Debido a muchas de estas cuestiones la calidad de vida se ha convertido en uno de los términos especiales en que cristalizan las coordenadas principales de un tema interdisciplinario relativo a la medicina y las ciencias de la conducta. El término avanza más allá de la salud y del dolor llegando a las consecuencias personales de la enfermedad, con la carga que esto implica de angustia y sufrimiento, y su repercusión en los tratamientos. Es, en definitiva, la relación entre el control de la enfermedad y el malestar crónico (Esteban, 1988).

Un modelo interesante para evaluar la calidad de vida es la fórmula propuesta por Anthony Shaw (Shaw, 1977) el cual equipara la calidad de vida a la dotación natural del individuo:

$$QL = NE$$

(QL = calidad de vida; NE = dotación natural individual)

Una forma más detallada es entender la dotación natural (NE) como la suma de H (factores casa y familia) y S (la contribución que hace la sociedad).

Quedando la fórmula:  $QL = NE \times (H + S)$

Esta fórmula indica en amplios términos los factores que modifican y afectan la calidad de vida.

Rosser y Kind (Rosser y Kind, 1978) establecen un índice valorativo de la enfermedad a través de los parámetros: incapacidad (de la cual establecen 8 niveles) y molestias (de la que establecen 4 niveles), estableciendo 29 estados de calidad de vida. Williams (Williams A, 1990) aplicó la matriz de Rosser-Kind a los cálculos del coste-por-AVAC.

### **1.3.1. POR QUÉ MEDIR LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES**

Las respuestas a estas preguntas deben darse conjuntamente con los pacientes y parece lícito comparar la *calidad de vida actual* (CdVA) en relación a la *calidad de vida previa* (CdVP), conjugando la expectativa futura de una mejoría o mantenimiento de dicha calidad (Dossetor, 1990). Es una integración compleja que involucra pasado, presente y futuro: expectativas de bienestar que quizás no alcancen nunca el nivel que pudiera satisfacer a la mayoría de los seres humanos.

No todos los pacientes son comparables en la toma de decisiones. Debemos distinguir dos grupos:

- a) Aquellos que pueden ser plenamente informados y por lo tanto son capaces de tomar decisiones informadas y dar un consentimiento.
- b) Aquellos que no lo son.

Es la obligación del profesional encontrar parámetros que puedan aplicarse a posibilitar la evaluación de la calidad de vida en cada momento o etapa del tratamiento y también el impacto del tratamiento y la merma de esta calidad que genera la enfermedad en si misma. El punto crítico de la encrucijada es la calidad de la educación del paciente, que se traduce en la aceptación y comprensión de su proceso y la capacidad de expresión de su situación.

Debe conocer el presente para valorar su futuro; se le ha de informar de los beneficios/riesgos de los tratamientos, se le deben dar los elementos para una valoración válida de su calidad de vida en el pasado, presente y futuro condicionado por las circunstancias propias de su proceso.

Es sumamente importante incorporar estos elementos al proceso de toma de decisiones clínicas para incrementar la validez de los resultados, no sólo de la supervivencia, sino de la calidad de la misma, en relación al propio proceso de la enfermedad y los tratamientos propuestos. Igualmente, deben desarrollarse instrumentos de medida (escalas, pruebas) que permitan abordar, conocer y evaluar variables de las esferas de la personalidad, su relación laboral, su comunicación social, su vida afectiva, su conocimiento de la enfermedad, el desenlace de la misma, su dolor, la incapacidad que conlleva, el deterioro físico y los continuos cambios en su entorno que generan una dependencia que se acentúa constantemente.

### **1.3.2. BIENES REALES QUE CONSTITUYEN LA CALIDAD DE VIDA**

Los factores de una vida de calidad elevada se podrían deducir, en última instancia, de los escritos de Aristóteles a través de Santo Tomás de Aquino y de su exponente contemporáneo Mortimer Adler (Adler, 1971; Adler, 1981; Adler, 1985).

Estos autores describen las *cosas buenas* de la vida en términos de bienes naturales o reales, para diferenciarlas de los bienes aparentes. Los bienes reales se conciben como esos bienes necesarios para alcanzar la felicidad (utilizando la palabra en su sentido más profundo y permanente, un sentido diferente del mero concatenamiento y mucho más en concordancia con el concepto de *prosperidad humana*). Los bienes aparentes se conciben como esos bienes que se pueden desear pero que realmente no se necesitan. Esta distinción es importante ya que, por un lado, hay un deseo natural por los bienes de la vida y, por otro, no se puede tener un exceso de lo que verdaderamente se necesita como bienes reales: salud, relaciones entrañables con otros, conocimientos, verdad, autorresolución; mientras que un exceso de lo deseable podría ser perjudicial.

Los bienes reales de la vida se pueden dividir en intrínsecos y extrínsecos: los bienes reales intrínsecos son las bondades de la mente y del cuerpo; los bienes reales extrínsecos

son las bondades de la vida social, con atención especial a los parámetros físicos, económicos y políticos.

**A. Bienes reales intrínsecos**

1. Bienes psicológicos o mentales: autoestima, amor propio, sentido de la vida; ausencia de la sensación de soledad y rechazo; ser feliz con el propio cuerpo, su espacio, su papel en su entorno; gozar del presente, alegría; previsión placentera del futuro; recuerdo placentero del pasado; capacidad para expresar espiritualidad o fe religiosa; energía mental, estado de atención e iniciativa mental.

2. Bienes intelectuales: capacidad para pensar, para *razonar*; capacidad para aprender, para *adquirir* conocimiento; capacidad para gozar de la belleza; música, literatura, cosas *naturales*, la naturaleza.

3. Bondades del carácter: El ejercicio de la virtud.

4. Bienes sociales: Relaciones afectivas con los demás, familia y amigos; Interacciones sociales con los demás; Disfrutar *interpretando* (en sus muchas manifestaciones).

**B. Bienes reales intrínsecos que pueden ser evaluados para grupos.**

5. Bienes somáticos: ausencia de dolor; funciones corporales (control de esfínteres, respiración, tolerancia al ejercicio; sentidos: oído, vista, habla; capacidad locomotriz.)

**C. Aquellos bienes reales que pueden ser considerados como extrínsecos.**

6. Bienes del entorno y económicos: empleo, trabajo satisfactorio o sus equivalentes; dinero suficiente para las propias necesidades; condiciones de vida adecuadas y bienestar físico.

7. Bienes políticos: libertad política; ausencia de discriminación; ausencia de incapacitación por razón de sexo, etnia o grupo social.

### 1.3.3. PROYECTO WHOQoL

El proyecto de Calidad de Vida de la OMS se inició para determinar la existencia de un concepto universal de *Calidad de Vida* y, en caso de existir, construir una medida que pudiera ser utilizada de manera global. La construcción de una medida y la información recogida con ella, verificaría (o no) la universalidad del constructo.

Desde 1991, la división de Salud Mental de la Organización Mundial de la Salud, trabaja en proyecto WHOQoL (*World Health Organization Quality of Life*) para desarrollar un instrumento internacional para evaluar la calidad de vida de las personas que utilizan servicios sanitarios. Esta iniciativa de la OMS surge entre otras razones, por el interés en medir la salud más allá de los indicadores tradicionales, como mortalidad y morbilidad, a la vez que incluir medidas del impacto de la enfermedad y la discapacidad en las actividades y conducta de la vida diaria (*Sickness Impact Profile*, Bergner y cols., 1981), medidas de la salud percibida (*Nottingham Health Profile*, Hunt y cols., 1989) y medidas del estado funcional o discapacidad (MOS SF-36, Ware y cols., 1993). Estas medidas que orientan el impacto causado por la enfermedad, no evalúan la calidad de vida en si misma, que ha sido ampliamente descrita como *la medida ausente de salud*. (Fallowfield, 1990).

El objetivo del Proyecto WHOQoL es desarrollar un instrumento de calidad de vida que:

- Resulte de una definición de calidad de vida
- Sea aplicable a personas tanto sanas como enfermas o en situaciones difíciles y
- Sea desarrollado simultáneamente en diferentes países del mundo, y al mismo tiempo sea comparable en diferentes lenguas y culturas.

El grupo WHOQoL define la calidad de vida como *la percepción del individuo de su posición en la vida, en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones*. Es un concepto amplio, que incorpora de forma compleja, la salud física de las personas, el estado

psicológico, el nivel de independencia, las relaciones sociales, el ambiente y las creencias personales (WHO 1993; WHOQoL Group, 1994).

Es, por tanto, una evaluación de un concepto multidimensional que incorpora la percepción del individuo, del estado de salud, el estado psicosocial y otros aspectos de la vida. Esta definición de calidad de vida es coincidente con la definición de la OMS, *estado completo de bienestar físico, mental y social, y no sólo la ausencia de enfermedad*. (WHO, 1958).

#### **1.3.4. CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO.**

Es de sobras conocido el impacto del cáncer en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen, desde la elevada mortalidad que provoca cerca del 20% de las causas de muerte (Bonfill, 1990), hasta un sinfín de efectos colaterales: físicos, psicológicos, sociales, laborales (Neil y Jorn, 1987).

Habitualmente, a la anamnesis se le resta importancia en detrimento de la relación médico-paciente. Nos deben preocupar todas las características del dolor, pero no se debe perder de vista al paciente como un ser humano que padece no sólo un proceso patológico, sino todos los agravantes que este proceso conlleva.

Entenderemos el dolor y seguro encontraremos la forma o las técnicas con que se pueda aliviar, pero las repercusiones de la patología y las del tratamiento ¿cómo las abordamos?, ¿tiene miedo a saber qué le pasa?, ¿se angustia?, ¿cómo ve la muerte?, ¿a cambio de qué quiere seguir viviendo?, ¿tiene temor a perder su imagen corporal?, ¿cómo ve sus relaciones sociales, familiares, de pareja, laborales, etc.? En síntesis, cuáles son sus temores, sus esperanzas, sus sentimientos, qué sabe de su enfermedad y qué es lo que quiere saber.

En nuestro país, a la hora de informar al paciente tiene en cuenta la voluntad de la familia y son pocos los pacientes con cáncer a los que se les informa del diagnóstico. El médico

normalmente transige al sopesar el impacto de la noticia en el paciente y valorando la opinión de aquellos que le proporcionan soporte afectivo. En otros países, por ejemplo en EEUU, el paciente es informado con toda clase de detalles de su enfermedad, aunque no quiera saber nada (McNeil y cols., 1981). Esta práctica no ha sido incorporada en nuestro entorno, donde la relación medico-paciente se enmarca en un contexto de mutua cooperación y que, sin caer en el paternalismo, evita la crudeza diagnóstica.

Bien es cierto reconocer que, sin embargo, ni en una ni en otra situación se parte del supuesto de averiguar qué es lo que realmente quiere conocer el paciente sobre su enfermedad, sobre el tratamiento, sobre su futuro.

Las pautas terapéuticas son poco consensuadas y tomadas casi de manera unilateral, sin informar al paciente de los objetivos perseguidos o de las posibles complicaciones o secuelas post-tratamiento, convirtiéndolo en un mero receptor pasivo de las indicaciones médicas. Es ilustrativo el trabajo de McNeil (McNeil y cols., 1981) en el que se pidió a los pacientes afectos de un cáncer de laringe que optaran por una laringectomía (con un 60% de supervivencia a los 3 años y la pérdida de la voz), y un tratamiento radioterápico (que conserva el habla pero con una supervivencia de sólo un 30-40%). La mayoría de los pacientes se inclinó por la radioterapia, renunciando a tener más posibilidades de supervivencia a cambio de la certeza de mantener un aspecto importante de su calidad de vida. Esta elección fue más clara en las personas que por su forma de vida necesitaban su voz.

Si partimos de que una buena asistencia sanitaria tiene por objeto mejorar la salud de la población, y la salud consiste en mejorar la esperanza de vida de la población y/o la calidad de vida, a veces encontramos que aumentar la esperanza significa disminuir la calidad de vida o viceversa, por lo que necesitamos valorar ambos aspectos como un todo, sin perder de vista al paciente, su entorno y, sobre todo, su capacidad de elección.

Los componentes para una definición operativa de la calidad de vida serán:

**1. ¿Qué se valorará?:** la actividad laboral, el tiempo libre, las horas de sueño, la interacción con el entorno, la adaptación a la enfermedad, la variación en la vida de relación, las necesidades afectivas, las variaciones del dolor y el grado de dependencia. (Ringdal y Ringdal, 2000) y (WHOQoL Group, 1994).

**2. ¿Cuándo se valorará?:** antes de empezar el tratamiento y a los 60 días. Las preguntas deberán ser sencillas y de fácil interpretación, permitiendo distinguir entre los pacientes de distinto estado general. Esto queda también reflejado al aplicar la valoración de la escala de Karnofsky (Karnofsky y cols., 1948): las preguntas reúnen validez aparente y real, capacidad, lógica, actualidad y fiabilidad.

**3. ¿En quién se valorará?:** en todos los pacientes independientemente de su proceso patológico y status, según escala de Karnofsky. Se registrarán los efectos secundarios y/o reacciones adversas, complicaciones y medicación coadyuvante y sintomática.

**4. ¿Cómo se valorará?** Los datos serán analizados estadísticamente.

## **1.4 RECEPTORES OPIOIDES Y PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS.**

---

### **1.4.1 INTRODUCCIÓN A LOS PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS**

El estudio y esclarecimiento parcial de los mecanismos íntimos implicados en la transmisión/modulación de la sensación dolorosa, tanto a nivel espinal como supraespinal ha hecho posible la utilización terapéutica de fármacos por vía central que actúan activando los sistemas y receptores endógenos implicados en la modulación fisiológica de la transmisión del dolor.

Estas sustancias químicas de características aminérgicas y peptidérgicas, se relacionan en la transmisión/modulación del dolor, son las encargadas de relacionar las células nerviosas entre si y para ser consideradas neurotransmisores y/o neuromoduladores han de cumplir unos criterios (Baños y Bosch, 1991):

#### Los neurotransmisores:

1. Deben estar localizados en determinadas neuronas del SNC y, dentro de ellas, deben estar concentradas principalmente en las terminaciones nerviosas.
2. Deben poder ser liberadas de las terminaciones nerviosas por un mecanismo calcio-dependiente en respuesta a la estimulación eléctrica o a la despolarización inducida por medios químicos.
3. La aplicación del transmisor a la sinapsis debe producir efectos sobre las células post-sinápticas iguales a los obtenidos por liberación del mismo tras estimulación nerviosa.
4. Los fármacos que potencian o bloquean las respuestas postsinápticas al transmisor deben dar lugar a efectos idénticos, independientemente de que el transmisor sea liberado por estímulo nervioso o aplicado a la sinapsis.

Entre las sustancias consideradas como neurotransmisores se incluyen las catecolaminas, los aminoácidos, la serotonina, acetilcolina, y los péptidos.

#### Los neuromoduladores:

1. No deben actuar transinápticamente, como los neurotransmisores.
2. Deben tener acceso a los lugares específicos donde ejercen su acción moduladora de la actividad neuronal.
3. Las alteraciones en su concentración endógena deben afectar la actividad neuronal.
4. Los efectos obtenidos tras la aplicación directa o tras aumento de su concentración endógena deben ser idénticos.
5. Estos efectos son, en general, de instauración lenta pero de larga duración, a diferencia de los obtenidos con los neurotransmisores.

Los Neuromoduladores podrían dividirse en dos grupos:

- a. Neuromoduladores sinápticos: que actúan en la sinapsis alterando la dinámica del neurotransmisor.
- b. Neuromoduladores hormonales: pueden actuar a distancia y en diversos lugares, posiblemente a través de receptores específicos.

Los péptidos pueden comportarse como neurotransmisores, neuromoduladores o neurohormonales según el caso y presentan unas características comunes:

1. Se encuentran en bajas concentraciones.
2. Poseen elevada potencia.
3. Son altamente específicos.
4. Su velocidad de recambio in vitro es muy reducida.
5. Se hallan, además de en el SNC, en tejidos periféricos.

Estos péptidos pueden agruparse en tres grandes sistemas:

- a. Sistema colinérgico.
- b. Sistema Monoaminérgico.
- c. Sistema Peptidérgico.

Este último se puede dividir a su vez en: opioides y no opioides.

El descubrimiento del sistema peptidérgico opioide constituye uno de los pilares para la

comprensión de la neurofisiología del dolor (Pannuti y cols., 1983). Es de destacar el fenómeno conocido como analgesia por estimulación (Brule y cols., 1983). En relación a dicho fenómeno:

Primero, la naloxona bloquea en mayor o menor medida la analgesia estimulativa.

Segundo, la inyección de morfina en la sustancia gris periacueductal, localización clave para la analgesia estimulativa, da lugar a la aparición de analgesia. Ello demuestra la existencia en el organismo de receptores específicos para los opioides.

Se debe tener en cuenta que todos los morfínicos presentan una estructura molecular básica común y que existe una relación evidente entre la estructura y la actividad clínica, así como una relación dosis efecto, siendo activos solamente los componentes levógiros.

Henriksen (Henriksen y Knudsen, 1984), señala la existencia de lugares de fijación específicos para la morfina en el cerebro de la rata (la presencia de estos receptores sugiere la presencia simultánea de sustancias endógenas capaces de interactuar con los mismos. Terenius y Hughes (Terenius y cols., 2000; Hughes y cols., 1996) describen la existencia a nivel cerebral de una sustancia endógena que parece comportarse como un agonista de estos receptores.

Guillemin (Guillemin, 1976) logra aislar un péptido dotado de actividad analgésica considerable, una beta endorfina y Sar (Sar, 1978) localiza en cerebro y médula espinal de la rata, las encefalinas.

Hoy se aceptan tres familias de ligandos endógenos cada una de las cuales deriva de un precursor determinado.

#### **1.4.2. LUGAR Y MECANISMO DE ACCIÓN**

Aceptando la presencia en el organismo de los mamíferos de un sistema neuroquímico opioide, Puig (Puig MM, 1986a) postula la presencia de neuronas peptidérgicas que sintetizan, almacenan, procesan y liberan POE.

Estos, al igual que otros péptidos neuroactivos, se originan a partir de proteínas de elevado

peso molecular en poliribosomas del soma cerebral a nivel del retículo endoplasmático. Se cree que estos péptidos son almacenados en el aparato de Golgi y transportados de esta forma a las terminaciones nerviosas, donde se liberan por un proceso similar a los demás neurotransmisores. La formación de los POE a partir de la prohormona correspondiente tiene lugar en la parte del soma neuronal y en parte en las vesículas de almacenamiento durante el transporte axonal; las enzimas proteolíticas que participan en la activación y procesamiento de los precursores, no se conocen todavía y probablemente tengan gran importancia tanto desde el punto de vista fisiológico como terapéutico. Una vez liberados, los POE alcanzan los receptores correspondientes y son inactivados enzimáticamente, alcanzando los fragmentos la circulación general (Cervero, 1986). No existe de momento ninguna evidencia de la presencia de un mecanismo de recaptación ni de receptores presinápticos a nivel de las neuronas peptidérgicas.

En la actualidad se han caracterizado tres precursores independientes, que servirían para clasificar los POE en tres familias. Estos son: la proencefalina A, la proencefalina B (o prodinorfina) y la proopiomelanocortina (POMC); tienen pesos moleculares parecidos y, en base a su distribución y a los péptidos con actividad opioide que originan, se explican las tres familias distintas de POE. No se puede excluir de momento la presencia de otros precursores centrales y/o periféricos no englobados en una de estas tres familias.

a. Péptidos que se originan a partir de la Proencefalina A

Metionina y Leucina encefalinas

Met-E-Arg-Phe

Met-E-Arg-Gly-Leu

Péptido E

Metorfamida

b. Péptidos que se origina a partir de la Proencefalina B

Dinorfina

Dinorfina B

Alfa y Beta Neendorfinas

PH &P

c. Péptidos que se originan a partir de la Propiomelanocortina

Beta endorfina

Alfa, gamma y delta endorfina

La liberación de POE ha sido demostrada *in vitro* a nivel de SNC (Iversen y cols., 1978) y periférico (Puig y cols., 1977), e *in vivo* tras estimulación eléctrica de ciertas áreas del cerebro (Akil y cols., 1976), y en relación con estados de estrés (Miralles y cols., 1983) y dolor (Puig y cols., 1982). La liberación es aparentemente calcio dependiente, lo que va en favor de que los POE posean el papel de neurotransmisores/moduladores a nivel del sistema nervioso. En cuanto a su inactivación, sería de tipo enzimático (Puig y cols., 1977a), aunque no se conoce con exactitud las enzimas que participan. El sistema mejor caracterizado al respecto es el de las encefalinas para las cuales se han descrito dos enzimas que participan en su inactivación *in vivo*: aminopeptidasas de la sangre y el cerebro, y endopeptidasas o encefalinasas, que son relativamente específicas para estos péptidos, siendo su distribución en el SNC paralela a la de los RO. Estas enzimas pueden ser inhibidas específicamente por un fármaco denominado Tiorfán, que posee cierta acción analgésica (Schwartz y cols., 1981).

La demostración de POE en fibras nerviosas y su presencia en el cuerpo celular ha sido posible tras el pretratamiento por agentes que interrumpen el transporte axónico de los péptidos.

Las vías y centros donde se localizan las encefalinas y las endorfinas están relativamente bien caracterizadas, excepto los datos sobre la distribución de la familia de la Dinorfina y Alfaneoendorfinas (Rossier y cols., 1977). Las encefalinas se encuentran ampliamente distribuidas en el SNC, encontrándose concentraciones elevadas en el hipotálamo, sistema límbico, tronco del encéfalo y médula espinal; la beta endorfina se encuentra en el hipotálamo

y en la adenohipófisis. La dinorfina se distribuye sobre todo en hipotálamo, médula espinal y cerebelo.

La multiplicidad y diversidad de efectos farmacológicos que se producen tras la administración de opioides (analgesia, euforia, miosis, depresión respiratoria) lleva a pensar que estas acciones se producen por interacción de diversos RO. Estudios farmacológicos (Martin WR y cols., 1976), en péptidos espinales ponen en evidencia diversos tipos de RO.

Tanto los ganglios sensoriales (espinales) como las raíces y asta posterior de la médula espinal contienen receptores opioides (RO) y péptidos opioides endógenos (POE) sin que se conozca exactamente su función y participación precisa en la modulación de la información sensorial (Puig MM, 1986*b*). Los ganglios espinales están formados por células de tipo pseudo-unipolar, cuyos axones se bifurcan y proyectan centralmente a la médula espinal y en periferia a la piel y estructuras profundas. Estas células pueden ser clasificadas de acuerdo a su tamaño y contenido en distintas sustancias químicas (posibles neurotransmisores); utilizando técnicas inmunohistoquímicas y de radio inmuno análisis (RIA) se han descrito células ganglionares que contienen distintos péptidos (sustancia P, colecistokinina, somastotatina, angiotensina II, polipéptido vasoactivo intestinal y bombesina) o bien neurotransmisores convencionales tales como serotonina, noradrenalina e histamina). Ha sido imposible hasta el momento establecer una función transmisora para cada una de las sustancias que se encuentran en las células ganglionares (Puig MM, 1986*b*).

De momento se acepta que la sustancia P (SP), y quizás la somatostatina podrían estar en relación con la trasmisión de distintas modalidades del dolor en el organismo de los mamíferos (Buck y cols., 1982), ya que estos péptidos han podido ser localizados en neuronas y fibras sensoriales primarias de pequeño tamaño (mielinizadas o no) que terminan en las láminas superficiales del asta dorsal de la médula.

La presencia de receptores opioides, ha sido demostrada por medio de estudios bioquímicos de binding en células ganglionares de raíces dorsales en cultivo, y el transporte axonal de

proteínas y receptores opioides en el vago de la rata (Hiller y cols., 1978).

Este transporte axonal sugiere que tanto los receptores que encontramos en el asta dorsal de la médula como los que se encuentran en órganos periféricos (piel), tienen un origen común (el soma-neurona) lo que puede tener gran importancia terapéutica en el futuro.

En la médula espinal encontramos concentraciones elevadas de receptores opioides, a nivel de las láminas I y II de Rexed, mientras que láminas más profundas del asta dorsal y núcleo de la columna dorsal que reciben fibras mielinizadas de mayor tamaño, no presentan cantidades apreciables de RO. La mayor parte de estos receptores desaparecen tras la rizotomía dorsal (Fields y cols., 1980), o después del tratamiento con capsaicina, sustancia neurotóxica que provoca la degeneración selectiva de las fibras aferentes sensoriales primarias de pequeño tamaño (Homma y cols., 1983), demostrando una estrecha relación entre los RO y las fibras aferentes sensoriales primarias. Así pues, la función de los RO a este nivel parece estar en relación con la modulación de la transmisión de los impulsos sensoriales. La localización precisa de los mismos es un problema no resuelto todavía, ya que existen grupos de experimentos que demuestran su localización tanto pre como post-sináptica. De esta forma y aceptando que la sustancia P es uno de los posibles neurotransmisores de las fibras aferentes sensoriales primarias, se ha observado que los opioides inhiben la liberación de sustancia P en la médula espinal *in vivo* (Yash y cols., 1980) e *in vitro* a partir de neuronas sensoriales en cultivo (Mude y cols., 1979) hecho que favorecería la localización presináptica de los RO. Por otra parte, estudios electrofisiológicos e inmunohistoquímicos muestran la presencia de receptores opioides en neuronas del asta dorsal de la médula de proyección talámica, lo cual demuestra la presencia de receptores opioides a nivel post-sinápticos (Ruda MA, 1982). Por lo tanto, aun sin conocer la función exacta que estos receptores opioides desempeñan (sobre todo a nivel post-sináptico) nos vemos obligados a aceptar su doble localización al menos en lo que se refiere al asta posterior de la médula.

Estudios de binding llevados a cabo en distintas especies han demostrado que los RO que se

encuentran en el asta posterior de la médula no son uniformes, habiéndose descrito la presencia de receptores  $\mu$  (mu),  $\delta$  (delta) y  $k$  (kappa) (Gouarderes y cols., 1981): los  $\mu_1$  se unen con alta afinidad a opioides como la morfina, derivados sintéticos y encefalinas;  $\mu_2$  que liga preferentemente morfina y receptores  $\delta$  (delta) que unen selectivamente, encefalinas, los  $k$  (kappa) que son del tipo de la ketociclazocina. Evidencias adicionales confirman la existencia de receptores  $\Sigma$  (sigma) (Miranda, 1990).

**Los receptores  $\mu$ :** podrían definirse como aquellos lugares de acción donde los opioides similares a la morfina se unen con gran afinidad para producir analgesia y los demás efectos opioides clásicos. Se encuentran localizados especialmente a nivel del tálamo, hipotálamo y médula espinal y se cree que participan en la analgesia producida por los opioides, especialmente a nivel supraespinal. En la periferia, se encuentran en distintos sistemas, especialmente en el ileon de cobaya. Los ligandos que se unen a este receptor son bastantes selectivos; además de la morfina, disponemos en la actualidad de diversos derivados de las encefalinas cuya estructura ha sido modificada de tal forma que son altamente receptivos para los receptores  $\mu$ . El ejemplo más ilustrativo es el DAGO (D-Ala<sup>2</sup>, Me-Phe<sup>4</sup>, Gly-OI<sup>5</sup>) que es aproximadamente unas 200 veces más activo sobre los receptores  $\mu$  que sobre los  $\delta$ . Interaccionan también con los receptores  $\mu$  la B-END (Beta endorfinas), los ligandos kappa y en menor proporción los ligandos  $\delta$ . La metorfamida, un péptido derivado de la proencefalina A, se cree que podría actuar como ligando endógeno para los receptores tipo  $\mu$ . Las acciones que se producen tras la activación de los mismos son antagonizadas por la naloxona y naltrexona.

**Los receptores  $k$ :** representan el lugar de acción en los cuales los opioides, del tipo de las Ketociclazocinas, producen analgesia, ataxia y sedación; este grupo de fármacos son poco selectivos pues también se unen a los receptores  $\mu$  y  $\delta$ .

El compuesto denominado U-50488, de reciente introducción es aparentemente específico para los receptores kappa y no interacciona con los  $\mu$  y  $\delta$  (Vonvoigtlander y cols., 1983). El

receptor kappa se activa selectivamente en presencia de POE derivados de la prodinorfina, tales como la dinorfina, dinorfina 1-9, y alfa y B-END (estos pertenecen a la familia de la Proencefalina B), de tal forma que representarían los ligandos endógenos para los receptores kappa (James y cols., 1984). Los efectos producidos por estimulación de los receptores kappa son antagonizados parcialmente por la naloxona. Se encuentran localizados preferentemente en corteza frontal y médula espinal.

**Los receptores  $\Sigma$  (Sigma):** No están bien caracterizados todavía; se encuentran en el hipocampo, corteza frontal y cerebelo y al parecer mediarían los efectos psicomiméticos de los opioides.

Los agonistas prototipo incluyen derivados de la ciclazocina y la fenciclidina, sustancias que tienen poca afinidad por otros RO. Estudios de Killian (Killian y cols., 1976) han demostrado que dosis altas de estos derivados producen taquicardia, taquipnea y delirio, difícilmente antagonizadas por los antagonistas opioides conocidos. No se han descrito hasta el momento posibles ligandos endógenos para estos receptores.

**Receptores  $\delta$  (delta):** Se cree en la actualidad que son los lugares específicos de acción de la metionina y leucina encefalinas; también actuarían sobre estos receptores B-END y toda una serie de derivados sintéticos que por sus características estructurales poseen gran afinidad por los receptores  $\delta$ . Merece especial atención la D-Ala<sup>2</sup>-D-Leu encefalina (DADLE) y su dímero, los cuales sugieren a algunos autores, que son responsables de la micro agregación de los receptores  $\delta$ .

Estos receptores mediarían al menos en parte la analgesia producida a nivel de la médula espinal por los agonistas opioides. Sus acciones son antagonizadas por dosis altas de naloxona.

**Receptores  $\epsilon$  (epsilon):** Estudios de desplazamiento utilizando B-END marcada y farmacológicos en el conducto deferente de la rata, sugieren que las acciones de las B-END podrían producirse por interacción con un receptor denominado  $\epsilon$  (Schulz y cols., 1981). Estos receptores no están bien caracterizados todavía y su existencia es hasta cierto punto

hipotética.

La multiplicidad de RO está por lo tanto bien demostrada, aunque no está aceptada universalmente por distintos grupos de investigadores. Probablemente la diversidad de efectos farmacológicos de los opioides está en relación con su capacidad de combinarse con más de un tipo de receptor, sin que se pueda concretar de momento si una determinada acción se produce por activación de más de un tipo de receptor (Tabla VI). Se puede afirmar que distintos grupos de opioides producen analgesia tras su administración sistémica; sin embargo se desconoce su mecanismo íntimo de acción (Puig MM, 1986*b*). Concretamente la morfina (predominantemente de acción  $\mu$ ), las encefalinas (acción  $\delta$  delta), los derivados de las ketociclozocinas (**k kappa**), producen analgesia, sin poder especificar si es el resultado de la interacción con el mismo o distintos receptores. De momento sí se puede afirmar que los tres grupos de sustancias producen analgesia y que probablemente los tres grupos de receptores participan, en mayor o menor proporción, y a distintos niveles anatómicos, de la producción de la misma.

**Tabla VI.** Actividades de los receptores opioides

$\mu$ (mu)	k (kappa)	$\sigma$ (sigma)
Analgesia supraespinal	Analgesia espinal	Estimulación ventilatoria
Depresión respiratoria	Receptores mixtos Efectos de $\mu$ ó $\sigma$ .	Estimulación simpática
Hipotermia		Taquiapnea
Bradycardia		Taquicardia
Miosis		Midriasis
Euforia		Disforia
Dependencia física		Náuseas
		Vómitos
		Alucinaciones

## 1.5. MORFINA

---

Los extractos de *Papaverum somniferum*, amapola oriental, se conocen desde hace más de 5.000 años, con los Sumerios. Teofrasto (300 a.C.) la denominó *opus*.

Por tener un alto coste de síntesis, se sigue obteniendo de una fracción de los alcaloides totales contenidos en el opio que se extrae de la amapola, después de realizar incisiones en su cápsula. Esta técnica de extracción del opio es prácticamente la misma que realizaban los antiguos sumerios y egipcios y que se encuentra descrita con detalles en el papiro de Ebers.

El opio tiene alrededor de 20 alcaloides. Entre éstos, las dos series más importantes son las del fenantreno, a la que pertenecen la morfina, codeína y tebaina y los derivados de la bencilisoquinoleína, entre los que se encuentran la papaverina y la noscapina.

Sertüner aisló en 1803 la morfina del opio, llamada así por Morfeo, el dios griego del sueño. Su uso sólo se difundió con el empleo de la jeringa hipodérmica, hecho coincidente con la primera guerra mundial.

La morfina mimetiza las acciones de las endorfinas, y su acción será tanto más marcada en determinados sitios del organismo mientras más receptores de endorfinas existan en él. Estos receptores están ampliamente distribuidos en el SNC y tubo digestivo y, en consecuencia, las principales acciones de estos fármacos se deben a los cambios que producen en los sistemas mencionados.

## **1.6 FARMACODINÁMICA DE LA MORFINA.**

---

### **1.6.1 ABSORCIÓN Y ACLARAMIENTO PRESISTÉMICO.**

La morfina se absorbe en el tracto digestivo tras la administración por vía oral. La comparación de las cantidades de metabolitos encontrados en orina tras la administración oral e intravenosa de morfina sugiere una absorción total de morfina por vía oral (Brunk y Delle, 1974).

La biodisponibilidad sistémica está, por tanto, reducida a la existencia de un aclaramiento presistémico, que consiste en la conjugación de un metabolito, la morfina-3-glucurónido (M-3-G), por las células de la mucosa intestinal.

En la rata, la contribución de la mucosa intestinal al efecto del primer paso se estimó en un 46%. Otro estudio realizado en la rata utilizando morfina tritizada administrada por vía intravenosa (IV) y en vena Porta muestra que el efecto del primer paso intestinal es del 55% en relación a la dosis administrada, mientras que el efecto del primer paso hepático es del 27%. Debido a la existencia de un ciclo enterohepático, la biodisponibilidad inicial de la morfina está aumentada. En la rata, la biodisponibilidad inicial de la morfina es del 14% tras una toma oral, pero la biodisponibilidad total alcanza el 21% cuando se tiene en cuenta el ciclo entero-hepático (Dahlstrom y Paalzow, 1978).

En voluntarios sanos (Brunk y Delle, 1974) la biodisponibilidad absoluta de la morfina oral está estimada en un 30% de la obtenida tras la administración intravenosa (IV). Esta débil biodisponibilidad se explica por el efecto del primer paso hepático.

La velocidad de absorción de la morfina depende de la vía de administración. En un orden de magnitud decreciente se encuentran las vías Intravenosa > Intramuscular > Extradural > Intratecal > Oral. Aunque la administración por vía IV origina picos sanguíneos más

elevados, los niveles tres horas después son del mismo orden de magnitud que los registrados tras la administración de idénticas dosis por vía oral.

### **1.6.2 DISTRIBUCIÓN TISULAR.**

Noventa minutos después de la administración de 30 mg/Kg de sulfato de morfina por vía subcutánea a monos, se encontraron concentraciones de 20 mcg/g en el hígado y hasta 133 mcg/g en los riñones.

Se registraron tasas débiles a nivel de médula espinal, del cerebro y del LCR lo que se explica por la débil permeabilidad de la barrera hematoencefálica a la morfina (Vandenberghe y cols., 1984).

Cuando la distribución tisular está referida al peso del órgano y no expresada en términos de concentración, se observa que la concentración de morfina en el músculo sobrepasa a la de cualquier otro órgano. Cuando se administra morfina a ratas a las dosis de 2,5 mcg/Kg. IV (Paalzow LK, 1982) dos horas más tarde se encuentra la siguiente distribución tisular: músculos 92%, riñones 3%, tejido adiposo y piel 4%, hígado 0,6%, plasma 0,6%, cerebro <0,01%.

### **1.6.3 UNIÓN A LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS.**

El porcentaje de fijación de la morfina sobre las proteínas plasmáticas es débil. Estudios llevados a cabo sobre perros (Garret y Jackson, 1979) muestran que la tasa de fijación proteica de la morfina es independiente del pH y de la concentración. El porcentaje medio de fijación para las concentraciones de morfina de 10, 100 y 2.480 ng/ml. es del 34%. Por el contrario, menos del 2% de morfina-3-glucurónido (M-3-G) está ligado a las proteínas para una concentración de 100 ng/ml.

En el hombre la tasa de fijación de la morfina es del 35% a la albúmina y del 6% a las gammaglobulinas. Esta tasa es independiente de la concentración en morfina (Vandenberghe y cols., 1984).

#### **1.6.4 METABOLISMO DE LA MORFINA.**

Una revisión del metabolismo de la morfina ha sido publicada por Boerner (Boerner y Abbott, 1973; Boerner y cols., 1975). La principal vía metabólica de transformación es la glucúro-conjugación. Aunque se producen dos derivados glucurono-conjugados, es preciso señalar que la formación de morfina-3-glucurónido (M-3-G) sobrepasa ampliamente a la morfina-6-glucurónido (M-6-G).

En enfermos cancerosos tratados con morfina por vía oral a dosis diarias de 80 a 2.520 mg. los niveles plasmáticos en el equilibrio de M-3-G eran del orden de 785 a 28.195 nmol/l., mientras que los de la M-6-G se sitúan entre 52,1 y 3.540 nmol/l. (Sawe y cols., 1981).

Las enzimas responsables de la glucuronidación son la UD-glucuronil deshidrogenasa (UD-GD) y la UD-glucuronil transferasa (UD-GT) microsomal localizadas en el hígado, riñones y la mucosa intestinal.

La velocidad de la glucuronidación hepática estudiada in vitro (Sawe y cols., 1981) a partir de microsomas ha mostrado variaciones muy importantes según los sujetos (de 1.08 a 8.67 nmol/mg. de proteína/minuto). Suponiendo que el contenido de las proteínas microsomales sea de 35 mg/g de hígado y que el peso medio del hígado sea de 1.5 Kg. la velocidad máxima de glucuronidación en el hombre estaría comprendida entre 3.9 y 31.4 mg./minuto. Lo que representaría concentraciones sanguíneas totales de 2,6 a 20,9 mg/l de glucurónido, suponiendo un flujo sanguíneo hepático de 1.5 l/minuto.

Otro estudio (Bock y cols., 1978) ha mostrado que la actividad de la UD-GT estaba disminuida en los sujetos que padecían litiasis biliar con infiltrados inflamatorios del espacio porta, inalterada en los sujetos con hepatitis crónica aguda, aumentada en los enfermos que presentan ictericia obstructiva mostrando un adenocarcinoma metastásico. No se ha puesto en evidencia ninguna modificación enzimática en los pacientes que presentan trastornos hepáticos de origen etílico (hepatitis, cirrosis).

En los sujetos cancerosos (Rane y cols., 1982) la velocidad de glucuronidación hepática, 1 nmol/mg. proteína/minuto es del mismo orden que la obtenida en los sujetos normales. La velocidad de formación de M-3-G es alrededor de 10 veces más elevada que la M-6-G.

En la rata la velocidad de glucuronidación de la morfina a nivel intestinal es 4 veces más débil que a nivel hepático (Del Villar y cols., 1974).

Ha sido demostrado el metabolismo de la morfina por 3-O-metilación en codeína (Boerner y Abbott, 1973). La codeína prosigue el metabolismo por glucuronidación. Se han encontrado niveles débiles de codeína en la orina de sujetos no tolerantes. En dos voluntarios que recibieron por vía oral 50 mg. de sulfato de morfina y en 2 pacientes con by-pass aórtico que recibieron entre 180 a 195 mg. de sulfato de morfina por vía IV, las concentraciones urinarias de codeína encontrada fueron de 0,7 a 0,9% de la dosis administrada. En un enfermo canceroso que recibió 220 mg. de sulfato de morfina orales y en dos toxicómanos que se inyectaron cantidades desconocidas de diacetilmorfina, los niveles urinarios de codeína fueron del 6,8 al 10% de la dosis administrada.

### **1.6.5 ELIMINACIÓN BILIAR.**

Tras la conjugación en el hígado, la M-3-G aparece en la bilis. En los monos Rhesus que recibieron 30 mg/Kg. de sulfato de morfina por vía subcutánea (Mellett y Woods, 1955), la vesícula biliar contenía morfina conjugada a la concentración de 4 a 6 mg./ml.

Estudios realizados en perros tras cateterismo biliar (Garret y Jackson, 1979) mostraron que menos del 0,5% de la morfina puede encontrarse en la bilis en forma de morfina libre. La M-3-G biliar sufrió a continuación una hidrólisis en el intestino debido a la acción de la flora intestinal. La morfina libre resultante de esta hidrólisis puede entonces reabsorberse y sufrir una nueva glucuronidación por la mucosa intestinal o ser recaptada por el ciclo entero-hepático, conjugada a nivel hepático y volver a ser eliminada en la bilis. En el perro se ha estimado que el 27% de la dosis es puesta de nuevo en circulación por el ciclo entero-hepático para las dosis de morfina inferiores a 0,5 mg./kg. La M-3-G formada fuera del hígado puede no ser eliminada por bilis. Cuando se le ha dado al perro M-3-G marcada con C<sup>14</sup> por vía IV, el marcador se encuentra totalmente en orina, demostrando por esto mismo la importancia del ciclo entero-hepático.

#### **1.6.6 ELIMINACIÓN FECAL.**

La excreción fecal de la morfina es de menos del 10% de la dosis administrada. Después de cateterismo biliar en perros y administración de morfina IV (Garret y Jackson, 1979) ninguna traza de morfina apareció en heces. La morfina, habiendo sido absorbida completamente tras una administración oral, es eliminada por heces y, por tanto, por vía biliar. La excreción fecal de la morfina es mucho menos importante que la excreción biliar debido a un intenso ciclo entero-hepático. Aunque en la vesícula biliar se encuentran concentraciones de 4 a 6 mg./ml. en los monos Rhesus tras administración de Sulfato de Morfina (30 mg./kg.-/día, subcutánea), sólo del 2 a 4% de la dosis es eliminada en las heces.

### **1.6.7 ELIMINACIÓN URINARIA.**

La principal vía de eliminación de la morfina es la vía urinaria. El principal metabolito urinario es la M-3-G. Débiles cantidades de morfina libre (del 2 al 12% de la dosis administrada) también se han encontrado en orina (Boerner y cols., 1975). El devenir de la morfina y de la M-3-G en los riñones depende del pH del filtrado a nivel de la nefrona.

La morfina libre es una base que tiene un pKa de 8, cuando el pH es ácido en la luz de la nefrona, la morfina permanece en el túbulo y está favorecida su excreción; inversamente, los glucurónidos que presentan un carácter ácido, tienen absorción favorecida por un pH ácido en la luz de la nefrona.

En los enfermos cancerosos que reciben morfina por vía oral a dosis diarias de 80 a 2.520 mg. en períodos superiores a 7 meses, las concentraciones de morfina, M-3-G y M-6-G en orina, son constantes para un mismo paciente y son independientes de las dosis y duración del tratamiento (Sawe y cols., 1981).

## **1.7. FARMACOCINÉTICA DE LA MORFINA.**

---

Factores susceptibles de modificar la farmacocinética.

### **1.7.1 ALTERACIONES HEPÁTICAS.**

Al tener la morfina un coeficiente de extracción hepática muy importante (Stanski y cols., 1978), las variaciones del flujo sanguíneo hepático son susceptibles de originar modificaciones en su farmacocinética. El ejercicio físico disminuye el flujo sanguíneo hepático (Daneshmend y cols., 1981) y la posición tumbada lo aumenta.

### **1.7.2 CIRROSIS.**

No se ha puesto en evidencia ninguna modificación de la eliminación de la morfina a pesar de una disminución del aclaramiento del verde de indociana.

La ausencia de modificación de la cinética de la morfina en los cirróticos puede tener tres razones:

1. La capacidad de glucuronidación de la morfina por el hígado es muy grande y sólo una alteración muy importante de la función hepática sería susceptible de disminuirla.
2. Además, tras la administración oral, el metabolismo intestinal participa en la conjugación de la morfina. Si las glucurono-conjugaciones están restringidas, la excreción biliar de glucurónido está disminuida y el ciclo entero-hepático estará reducido.

3. Al ser débil la fijación de la morfina a las proteínas, la disminución eventual de la síntesis proteica debida a una alteración hepática tiene verdaderamente poca influencia sobre la concentración plasmática de morfina libre.

### **1.7.3 POSOLOGÍA Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.**

El metabolismo de la morfina ha sido estudiado en pacientes cancerosos que reciben morfina por vía oral a dosis diarias de 80 a 2.520 mg. sobre períodos superiores a 7 meses (Sawe y cols., 1981). El metabolismo se muestra independiente tanto de la posología como de la duración del tratamiento. No hay ninguna tendencia a la acumulación de la morfina con la administración crónica por vía oral.

### **1.7.4 EDAD.**

En los enfermos que toman 10 mg. de sulfato de morfina para tratar los dolores postoperatorios (Belville y cols., 1971) se ha observado un aumento de la sedación de los dolores en los enfermos de mayor edad. No obstante, esto no puede ser el resultado de una reabsorción o de la distribución puesto que la incidencia de efectos indeseables, comprendida la sedación, no muestra ninguna correlación con la edad. Se ha sugerido que en la vejez, la sensibilidad al dolor está disminuida y el umbral de tolerancia de las sensaciones dolorosas está aumentado, lo que sería responsable de los efectos observados.

La edad de los enfermos no afecta a la farmacocinética de la morfina (Berkowitz y cols., 1975). En 31 pacientes con edades comprendidas entre 23 y 75 años, tratados con morfina a las dosis de 10 mg para un peso corporal de 70 Kg no existe correlación entre la vida media de eliminación y la edad.

### **1.7.5 ALIMENTACIÓN.**

En 10 voluntarios sanos que reciben una dosis única de 30 mg. de morfina con y sin toma de alimento, dentro de un estudio cruzado no se ha demostrado ninguna diferencia significativa ni sobre los valores de Tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) ni sobre la Concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ).

- Concentración plasmática máxima: es la concentración más elevada en el plasma después de la administración del fármaco. Dado que las concentraciones tisulares de los fármacos suelen estar en estrecha relación con las concentraciones plasmáticas, se supone que la  $C_{m\acute{a}x}$  coincide con el tiempo en que se produce el máximo efecto del fármaco. La magnitud de la  $C_{m\acute{a}x}$  se relaciona con la dosis administrada, además de con la vía de administración y las características de la distribución. La  $C_{m\acute{a}x}$  también nos suministra información sobre la posibilidad de que el fármaco esté alcanzando concentraciones tóxicas ya que es el momento en que más cerca puede estar de ello. Las  $C_{m\acute{a}x}$  que se sitúen por encima de la concentración mínima tóxica pueden producir manifestaciones clínicas en este sentido y en todo caso deben evitarse.
- Tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima: depende en gran medida de la vía empleada para la administración. Como es lógico la  $T_{m\acute{a}x}$  mas corta es la que aparece cuando se utiliza la vía intravenosa y nos suministra información sobre el tiempo que se va a tardar en obtener el efecto máximo. La  $T_{m\acute{a}x}$  debe valorarse cuidadosamente en relación con la necesidad de obtener efectos importantes de la medicación más o menos rápidamente.

### **1.7.6 NIVELES TERAPÉUTICOS EN SANGRE.**

Durante la administración crónica de morfina, los niveles de morfina en sangre no están correlacionados con la analgesia. En los dolores crónicos como los que se asocian al estado terminal de la enfermedad cancerosa, la posología que debe retenerse es aquella que conduce a una sedación completa de los dolores para cada paciente. A continuación la dosis deberá adaptarse según la evolución de la enfermedad y la intensidad de los dolores.

La experiencia clínica obtenida con los estudios de eficacia e inocuidad demuestran que no existen variaciones muy grandes de un paciente a otro en las dosis requeridas para hacer desaparecer completamente el dolor. Existen varias explicaciones a esto: el estado evolutivo de la enfermedad, la susceptibilidad individual frente al efecto antálgico de la morfina.

### **1.7.7 FARMACOCINÉTICA DOSIS ÚNICA.**

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración de una dosis única oral de 10 mg demuestran que la concentración máxima es alrededor de 50 ng/ml y entre 170 y 200 ng/ml tras una dosis de 30 mg. El tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima es de 2 a 4 horas con cualquier dosis.

### **1.7.8 FARMACOCINÉTICA DOSIS REPETIDAS.**

La administración oral de 10 mg de morfina cada 12 horas conduce a concentraciones máximas próximas a los 50 ng/ml.

La administración de 30 mg cada 12 horas conduce a concentraciones máximas en el equilibrio de 170 a 200 ng/ml y los  $T_{máx}$  se obtienen de 2 a 4 horas independientemente de las dosis (Welsh y cols., 1983).

## **1.8 EFECTOS DE LA MORFINA EN EL SER HUMANO**

---

### **1.8.1 ACCIÓN SOBRE LAS REACCIONES SUBJETIVAS AL DOLOR.**

- Elevación del umbral del dolor espontáneo o provocado.
- Disminución del dolor, en razón directa de la intensidad de dicho dolor.
- Acción más eficaz en dolores continuos que en episodios intermitentes.
- Escaso poder analgésico en dolores liminares o subliminares.
- Resultados muy variables sobre dolores de orígenes diferentes, profundo, superficial, visceral.

Nuestra experiencia nos resume la acción de estos analgésicos como: potente, constante e iterativa, sobre prácticamente todas las formas o tipos de dolor.

### **1.8.2. ACCIÓN SOBRE LAS REACCIONES OBJETIVAS AL DOLOR.**

Estudios fragmentarios en el hombre, indican una elevación del umbral en las reacciones al dolor. Ello ha sido confirmado en animales, pero parece haber una cierta discordancia que podría explicarse si se consideran las dosis elevadas que se emplean en el animal.

A consecuencia del analgésico, se deprimen las reacciones más complejas al dolor, las menos automáticas.

Yeung y Rudy (Yeung y Rudy, 1980), demuestran que las reacciones al dolor disminuyen de forma proporcional al logaritmo de la dosis administrada de morfina.

### **1.8.3. ACCIÓN SOBRE LA PERCEPCIÓN Y LA REACCIÓN AL DOLOR.**

El dolor es un fenómeno muy complejo. Los morfinomiméticos aumentan el umbral de la percepción dolorosa, pero al mismo tiempo provocan una disminución de la reacción afectiva, incluso antes de la aparición del dolor como tal.

Aunque en ocasiones son euforizantes, euforia y analgesia no son paralelas y en ocasiones aparece malestar y sensaciones desagradables, incluso con agitación psicomotriz.

### **1.8.4. EFECTOS PSICOMOTORES.**

Son muy complejos, aunque esquemáticamente se puede decir que los morfinomiméticos ejercen una acción global, que resulta de dos efectos opuestos ejercidos a diferentes niveles del sistema nervioso central:

- Sedación: este efecto no es común a todas las especies animales, así por ejemplo, lo produce en el perro, rata y ratón.
- Excitación: en el gato, caballo, vacuno y cerdo produce este efecto.

Esta disparidad de efectos en las diferentes especies, aún no ha podido ser explicada.

En el hombre predomina la sedación, el efecto analgésico va precedido de un estado de bienestar que a dosis más elevadas se transforma en sueño. Esta sedación que produce en el hombre es también un efecto complejo, del cual no se ha podido establecer un correlato neurofisiológico exacto, pues en un porcentaje bajo de individuos, la morfina también puede producir excitación. Sin embargo, en ocasiones aparecen sensaciones de malestar con sudoración, náuseas y vómitos, fases de excitación e incluso crisis convulsivas.

Estos fármacos sensibilizan al enfermo a los agentes convulsivantes eléctricos y químicos: estriquina, cardiazol, cocaína, picrotoxina, cafeína.

En el hombre, se piensa cada vez más, que los morfinomiméticos sobre todo a dosis elevadas, tienen acción neuroléptica o ansiolítica, hecho que está demostrado en la

actualidad con la práctica de la anestesia analgésica en la que se utiliza dosis muy elevadas de fentanilo como único agente productor de anestesia (Nalda MA, 1976).

El paciente bajo morfinomiméticos tiene tendencia a la introversión, disminuye la capacidad de responder y en los tests psicológicos aparece un marcado aumento de errores.

- No se deprime la motricidad, que en algunos casos está aumentada.
- Las reacciones motrices simples al dolor no están disminuidas nunca.
- La reflectividad está modificada en parte. La porción supraespinal está deprimida pero los reflejos espinales, por el contrario, están aumentados.

#### **1.8.5. ACCIÓN SOBRE LAS FUNCIONES SENSORIALES.**

Motivo de controversias constantes. Para unos autores las funciones sensoriales disminuyen de una forma muy clara, mientras que para otros las alteraciones no existen o son inapreciables.

#### **1.8.6. ACCIÓN SOBRE LA MÉDULA.**

La acción de la morfina sobre la médula espinal es conocida desde Claude Bernard (1875): *Existe una mezcla de depresión y de excitación, pero mientras la depresión es cortical, la excitación es sólo medular.*

Se ha demostrado que la depresión refleja actúa sobre los circuitos más complejos, sobre todo en su componente supraespinal. Específicamente sobre los circuitos de postdescarga. Parece que la morfina no tiene acción sobre la neurona motora.

#### **1.8.7. ACCIÓN SOBRE LOS NERVIOS PERIFERICOS.**

No hay estudios concluyentes de interacción entre dichas estructuras y los opioides.

### **1.8.8. ACCIÓN SOBRE EL LÍQUIDO CEFALO-RAQUIDEO (LCR).**

Se conoce desde 1935 como la administración de morfina aumenta la presión del líquido céfalo-raquídeo (Finesinger y Coob, 1935).

Este aumento se debe a los siguientes mecanismos indirectos.

- a. Aumento de la  $p\text{CO}_2$  como consecuencia de la depresión respiratoria producida por los morfinomiméticos.
- b. Aumento del flujo sanguíneo cerebral y en consecuencia de la presión del LCR.

### **1.8.9. ACCIÓN SOBRE EL METABOLISMO CEREBRAL.**

Los morfinomiméticos tienen acción anticolinesterásica, depleccionan las catecolaminas y alteraciones iónicas sobre el calcio y el potasio, aumentan el consumo aerobio y anaerobio de glucosa en el cerebro, estimulan el mecanismo de los fosfolípidos y aumentan la incorporación de  $\text{P}_{32}$  a los fosfátidos del córtex.

### **1.8.10. ACCIÓN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO.**

- A. Sobre el Simpático. Producen un aumento claro de la liberación de catecolaminas. Esta acción sería de origen central y se explica por una estimulación de los núcleos posteriores del hipotálamo. Desaparecen si se seccionan los espláncnicos.  
Existe una liberación de catecolaminas a otros niveles: cerebral, hipotálamo, tronco cerebral; sin embargo, a nivel de la periferia, en el nervio simpático, se describe una disminución de la liberación de noradrenalina.
- B. Parasimpático. A nivel central los morfinomiméticos actúan estimulando los centros parasimpáticos. Esto explica la miosis, la bradicardia y la acción sobre el tubo

digestivo. En la periferia, este efecto se ve reforzado por la acción anticolinesterásica que lentifica la destrucción de acetilcolina.

### **1.8.11. ACCIÓN SOBRE LOS CENTROS RESPIRATORIOS.**

La acción de la morfina sobre los centros respiratorios se conoce desde 1869 (Gscheidlen B, 1869). El valor exacto de esta depresión ha sido establecido en una disminución del volumen minuto del 14% para una dosis de morfina de 0,010-0,015 gr.

El porqué de esta depresión respiratoria, que en el paciente despierto se llamó *olvido de respirar* o *Síndrome de Ondina*, se debe a los siguientes hechos:

- Acción directa del fármaco sobre los centros respiratorios manifestada por una clara depresión de la actividad, que corresponde a una disminución de la sensibilidad de estos centros al CO<sub>2</sub>.
- Una depresión de la respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub>.
- Un desplazamiento a la derecha de la curva de pCO<sub>2</sub> alveolar.
- Una disminución eventual de la pendiente de esta curva que no aparece en realidad, sino tras la administración de dosis muy elevadas.
- Los centros espiratorios e inspiratorios de los niveles inferiores son más difíciles de estimular eléctricamente, lo cual indica un aumento del umbral de excitabilidad.
- El centro neumotáxico, está fuertemente deprimido y su estimulación no va seguida de la aceleración respiratoria habitual.
- El centro apneústico, está también deprimido.

Todas estas constataciones, serían consecuencia de una disminución de la eficacia de los centros, por desviación del metabolismo celular, disminución del metabolismo neuronal y la hipotensión en la circulación cerebral.

Además de su acción sobre los centros, los morfínomiméticos tienen diversas acciones sobre las aferencias de dichos centros.

1. Las aferencias vagales son menos eficaces estimuladas a baja frecuencia, mientras que a alta frecuencia la respuesta está poco modificada. Ello se traduce como una facilitación de los reflejos espiratorios vagales que, como consecuencia, retardaría el tiempo espiratorio.
2. Los morfínomiméticos modifican de forma importante las aferencias corticales a nivel de los centros respiratorios. Producen una decorticación farmacológica que provocaría una supresión de los mecanismos de inhibición corticales y subcorticales sobre los centros inferiores. Además estos fármacos podrían modificar la respuesta cortical al CO<sub>2</sub> que influenciaría la respiración.

Pero no toda la depresión respiratoria debe atribuirse a las acciones centrales, ya que en la periferia, los morfínomiméticos afectan una serie de estructuras que intervienen de forma primordial en la regulación de la respiración eupneica.

La broncoconstricción que produce se atribuye a:

A. Intervención de un fenómeno vagal; la atropina y la sección de los vagos impiden la broncoconstricción.

B. El efecto anticolinesterásico sería el responsable.

C. Puede ser por la liberación de histamina inducida por los morfínomiméticos.

D. Puede ser un efecto directo, de los morfínomiméticos, sobre la musculatura bronquial.

Las consecuencias de los morfínomiméticos sobre el patrón ventilatorio son:

A. Alteraciones del ritmo, puede llegar a la apnea.

B. Alteraciones del volumen corriente.

C. Alteraciones del volumen minuto, que pueden llevar a la acidosis respiratoria.

Al deprimir la morfina los centros bulbares y protuberanciales de la respiración, los hace indiferentes al aumento de la pCO<sub>2</sub>; por esta razón, la administración de O<sub>2</sub> es contraprodu-

cente. Se debe tratar la depresión respiratoria con un antagonista opioide específico, naloxona.

En los ancianos este efecto depresor respiratorio es más acentuado, ya que la capacidad respiratoria se encuentra disminuida en ellos, causando retención de CO<sub>2</sub>, lo que ocasiona pCO<sub>2</sub> anormales.

En patologías en que la capacidad respiratoria se encuentra disminuida, como en el enfisema pulmonar, cor pulmonare y obesidad, el uso de la morfina debe hacerse bajo un control clínico riguroso.

### **1.8.12. ACCIÓN SOBRE EL CORAZÓN Y APARATO CIRCULATORIO.**

Es una acción compleja en la que intervienen mecanismos centrales y periféricos, provocando, en general, bradicardia.

A. Mecanismo central: ligado a la estimulación directa o indirecta del centro vagal y que se ve reforzada por la multitud de acciones periféricas de la morfina, reflexógenas o no.

Tras la administración de morfinomiméticos el sistema simpático está parcialmente inhibido.

La acción anticolinesterásica refuerza la acción de la acetil colina.

Aumenta la liberación suprarrenal de adrenalina aumentando la bradicardia por un mecanismo reflejo.

Son estimulados los baroreceptores del seno carotídeo.

B. Mecanismo periférico: los morfinomiméticos ejercen una acción cardíaca directa, poco sensible a la atropina.

Deprimen el seno de Keith y Flack.

Deprimen el nódulo de Aschoff-Tawara.

Efecto inotrópico negativo, por la depresión respiratoria y la hipoxia.

Dosis débiles aumentan la fuerza de contracción.

Dosis elevadas deprimen la contracción cardíaca.

Acción sobre los vasos:

- \* A dosis elevadas se deprimen los centros vasomotores.
- \* A dosis terapéuticas es poco manifiesta.
- \* Acción sobre la presión arterial;
- \* Provocan hipotensiones inmediatas y persistentes.
- \* Vasodilatación periférica importante, con disminución de las resistencias periféricas.
- \* Acción sobre las circulaciones locales;
- \* El aumento de la  $p\text{CO}_2$ , es responsable del incremento de la circulación cerebral, excluyendo las zonas hipotalámicas y corticales.
- \* Hay aumento del riego coronario.
- \* El débito renal está disminuido.
- \* El riego hepático está poco modificado.
- \* El del territorio esplánico varía de forma irregular.
- \* La superficie cutánea ve aumentado su riego.

### **1.8.13. ACCIÓN SOBRE EL MÚSCULO ESTRIADO.**

Los morfínomiméticos aumentan de forma clara el tono postural.

Esta acción puede ser de origen central, ya que es abolida por los barbitúricos, los neurolépticos y la ventilación mecánica o asistida.

A nivel de la célula muscular, los morfínomiméticos aumentan el metabolismo de la fibra estriada y favorecen la liberación de histamina y serotonina.

#### **1.8.14. ACCIÓN SOBRE LA MUSCULATURA CILIAR DEL IRIS.**

Produce miosis, signo que ha sido considerado como patognomónico de efecto y uso de morfina.

Se debería a la supresión de efectos inhibitorios que se ejercen sobre el núcleo de Edinger-Westfal.

Esta acción es de origen central, pues cuando se aplica morfina tópicamente sobre el globo ocular no se produce miosis.

La miosis inducida por opioides se revierte por la aplicación local de atropina.

#### **1.8.15. ACCIÓN SOBRE EL CENTRO DEL VÓMITO.**

A. Acción central:

Depresión del centro propiamente dicho.

Estimulación de los quimio-receptores de la *trigger zone*, que a su vez estimulan el centro del vómito ubicado en el área postrema en el piso del cuarto ventrículo.

B. Acción periférica es indirecta, y está en relación con la acción directa de los morfinomiméticos sobre el estómago.

Al administrar morfina oral o intramuscular, inicialmente se producen náuseas y vómitos, pero cuando la concentración plasmática alcanza niveles más altos, se deprime el centro del vómito y la crisis emética cede.

#### **1.8.16. ACCIÓN ANTITUSÍGENA.**

La morfina produce depresión del centro de la tos mediante un mecanismo que no ha sido precisado aún.

### **1.8.17. ACCIÓN SOBRE EL APARATO DIGESTIVO.**

Sobre el estómago, a pequeñas dosis, provoca una importante contracción pilórica, con aumento del tono gástrico y aumento del número y la amplitud de los movimientos del antro y prolongación del tiempo de evacuación gástrico hasta 12 horas. Disminuye ligeramente la secreción de ácido clorhídrico. Ejercen estos efectos por acción central (vago) y periférica, por estimulación de los receptores opioides del plexo mientérico. La naloxona revierte el retraso del vaciamiento gástrico, pero no la metoclopramida. Un vaciamiento gástrico lento aumenta el riesgo de reflujo gastroesofágico.

Sobre el intestino delgado, disminuye la digestión de los alimentos, al igual que la secreción biliar y pancreática. Esta acción sobre el páncreas podría ser la responsable del aumento de la tasa de amilasas plasmáticas tras la administración de morfina.

El tono del músculo liso aumenta y las contracciones peristálticas propulsivas disminuyen notablemente, aunque aumenta la amplitud de las contracciones segmentarias. Los opioides afectan más al duodeno que al íleon. Se absorbe más agua y la viscosidad del quimo aumenta por el tiempo prolongado que pasa éste en el intestino delgado.

Las secreciones digestivas están disminuidas, excepto la saliva.

Sobre el intestino grueso, los opioides reducen o suprimen las contracciones propulsivas del colon y aumentan el tono, lo que retrasa más el tránsito intestinal. El mecanismo de acción parece ejercerse a nivel local y del SNC. Las heces pierden el contenido acuoso y se vuelven secas y compactas, lo que empeora el estreñimiento y puede conducir a una franca obstrucción intestinal

### **1.8.18. ACCIÓN SOBRE LAS VÍAS BILIARES Y PANCREÁTICAS.**

Todos los morfínomiméticos aumentan de forma global el tono de las vías biliares. Esta acción predomina sobre todo en las fibras circulares (esfínter de Oddi) lo que se traduce en

un aumento importante de la presión de las vías biliares, aunque la vesícula se mantiene hipotónica. La meperidina y el fentanilo muestran un efecto mínimo o nulo de la presión en la vía biliar

Esta acción no es abolida ni por los parasimpaticolíticos, ni antihistamínicos, ni antiserotoninicos, ni alfa o beta bloqueadores simpáticos.

En los canales pancreáticos hay un aumento de presión que, al desarrollarse paralelo a la caída de la tensión en la circulación mayor, sugiere ser la causa de la estasis sanguínea pancreática.

#### **1.8.19. ACCIÓN SOBRE LA SANGRE.**

- Tras una inyección única no hay acción.
- En los toxicómanos hay hemodilución: hematíes y hemoglobina están hemodiluidos.
- Los polinucleares eosinófilos disminuyen.
- En dosis masivas hay, primero una leucopenia, seguida de una leucocitosis.

#### **1.8.20. ACCIÓN SOBRE EL APARATO URINARIO.**

Los morfínomiméticos provocan una disminución de la diuresis. En parte por la caída de la tensión arterial, y en segundo lugar por la liberación de hormona antidiurética hipofisaria.

La hipotensión ocasiona una disminución del flujo sanguíneo renal, que se asocia a una disminución del filtrado glomerular.

Por la liberación de catecolaminas disminuye el número de nefrones activos.

Estos factores asociados a un aumento de la reabsorción tubular llevan a una disminución de la actividad del riñón, manifiesta sobre todo para el agua y los electrolitos.

A dosis terapéuticas, el efecto de los morfinomiméticos es prácticamente nulo; a dosis elevada se produce una clara retención hidrosalina.

A nivel de la musculatura lisa y del tracto urinario, los morfinomiméticos aumentan el tono, la amplitud y la frecuencia de las contracciones de las fibras circulares. Esta acción se encuentra a nivel del uréter, del esfínter vesical y del trígono.

### **1.8.21. ACCIÓN SOBRE EL APARATO GENITAL.**

Los morfinomiméticos disminuyen el tono y facilitan la distensión uterina, el cuello se relaja; la amplitud de las contracciones disminuye pudiendo llegar a desaparecer.

### **1.8.22. ACCIÓN SOBRE LAS GLÁNDULAS ENDOCRINAS.**

- A nivel hipofisario la acción más conocida es el aumento de hormona antidiurética. Se estimula la secreción del conjunto de hormonas hipofisarias, para lo cual la integridad del hipotálamo juega un papel importante. En las mujeres estimulan la producción de hormonas gonadotropinas, la estimulante del folículo (FSH) y la estimulante del cuerpo luteo (LH).
- A nivel suprarrenal se aumenta la secreción de Adrenalina. En la administración crónica se produce una hipertrofia de la médula, llevando al agotamiento las reservas de ácido ascórbico a nivel suprarrenal.
- A nivel tiroideo disminuye la secreción de la hormona tiroidea (TH), sin duda como consecuencia de la disminución de la tiroestimulina hipofisaria (TSH).
- A nivel gonadal en el hombre se produce un cambio regresivo del tejido de Leydig y de los caracteres sexuales secundarios. En la mujer, la morfina bloquea la ovulación apareciendo amenorreas y esterilidad.

En ambos casos, el origen es hipofisario, como consecuencia de la disminución en la secreción de gónadoestimulinas. Los morfinomiméticos disminuyen la secreción láctea, alteraciones del peso, disminución de la libido, infertilidad. Estas alteraciones son mayores en los pacientes tratados con opioides intratecales.

### **1.8.23. EFECTOS METABÓLICOS.**

A. Sobre los Hidratos de Carbono. Desde Elliott en 1912, se sabe que la morfina provoca un aumento claro de la glucemia. El mecanismo de acción es complejo pero intervendría la liberación de catecolaminas inducida por estos fármacos. La suprarrenalectomía o la sección de los espláncnicos evitan la hiperglucemia.

B. Acción sobre el metabolismo hídrico a nivel renal. Los morfinomiméticos tienen un efecto antidiurético, directamente proporcional a la dosis administrada.

C. Sobre el metabolismo basal.

- Depresión de los centros termorreguladores.
- Disminución de la actividad muscular.
- Aumento de las pérdidas térmicas por vasodilatación.

Esta disminución del metabolismo basal, a dosis terapéuticas es discreta pero aumenta con la dosis.

D. Sobre el consumo de oxígeno.

- En el tejido muscular in vitro está estimulado el consumo de oxígeno.
- En tejido cerebral, por el contrario, está disminuido.

E. Sobre el equilibrio Acido-base. Los morfinomiméticos actúan indirectamente a través de la depresión respiratoria y la consiguiente elevación de la pCO<sub>2</sub> arterial y la acidosis respiratoria consiguiente.

F. Sobre los sistemas enzimáticos. El principal de estos efectos es la acción anticolinesterásica. Las colinesterasas plasmáticas son menos sensibles a la morfina que las tisulares, en particular las cerebrales.

A nivel hepático, la morfina inhibe los sistemas enzimáticos de N-Dalquilación y aumenta el de la Uridina-difosfato-glucosa-dehidrogenasa.

La administración crónica disminuye la actividad de la glucoronil-transferasa.

#### **1.8.24. ACCIÓN SOBRE LA TEMPERATURA CENTRAL.**

La acción sobre la temperatura, es el resultado de múltiples efectos nerviosos y metabólicos.

- A dosis débiles aumenta la temperatura central.
- A dosis fuertes, en algunas especies la disminuye.
- A dosis terapéuticas en el hombre, la temperatura sufre pocas modificaciones.

#### **1.8.25. ACCIÓN HISTAMINO LIBERADORA Y ALÉRGICA.**

La morfina puede desencadenar liberación de histamina en función de:

- La concentración de la solución
- La susceptibilidad del sujeto

Efectos menores: prurito, rush.

Efectos mayores: crisis asmátiformes (en alérgicos), crisis de disnea, taquicardia, e hipotensión ortostática.

### **1.8.26. CAPACIDAD DE GENERAR ELACIÓN.**

La morfina es capaz de generar elación. La magnitud de este efecto es de mayor o menor importancia dependiendo de la estructura psíquica del sujeto (Eva P, 1990). En un individuo predispuesto hay una búsqueda de la administración de morfina como medio de evasión y en esta forma se produce más fácilmente la dependencia del fármaco. La dependencia se configura de acuerdo a cuatro síntomas básicos que son: elación, dependencia psíquica, dependencia física y tolerancia. La OMS define la dependencia como *el uso de un fármaco que es perjudicial para el individuo y la sociedad.*

**1.** *La elación* está configurada por una sensación placentera con exaltación de la realidad circundante, lo que produce un cambio del estado anímico, denominado euforia: pérdida de la capacidad de autocrítica y marcada autosatisfacción por acciones realizadas. También se puede definir como una excitación emotiva caracterizada por la mayor y mejor actividad mental y corporal. Un número escaso de individuos no presenta este síntoma, y por el contrario, presenta una disforia intensa que impide futuras administraciones del fármaco.

**2.** *La dependencia psíquica* es la búsqueda consciente del fármaco por los efectos que produce sobre el estado de ánimo, pudiendo obtenerse exaltación (anfetamina), sedación e indiferencia al medio (benzodiazepinas, alcohol, barbitúricos), elación (opioides, como heroína o cocaína). Se genera con mayor facilidad en individuos que hacen uso marcado del mecanismo de defensa psíquico de la evitación y en aquellos que al recibir un opioide experimentan gran elación.

**3.** *La dependencia física* es un síndrome caracterizado por el hecho de que la supresión del fármaco desencadena los síntomas de abstinencia, tanto en el SNC como en el sistema neurovegetativo. Su origen subyace en un cambio neurobioquímico cerebral permanente o transitorio. Se manifiesta a través de ansiedad, irritabilidad, insomnio, dilatación pupilar, temblor que puede llegar a las convulsiones e incluso puede causar la muerte. Entre los síntomas neurovegetativos podemos mencionar: sudoración, rinorrea, bostezo frecuente,

inapetencia, piloerección, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y espasmos musculares.

Estos signos y síntomas pueden manifestarse en forma leve, moderada y severa, dependiendo del tipo de dependencia y su duración.

4. *La tolerancia*, aún no tiene una explicación neurobiológica clara, consiste en que el individuo necesita dosis cada vez más crecientes para obtener los efectos buscados. Una característica importante de este síntoma es que se pierde en un tiempo relativamente breve. De manera que cuando el adicto pierde contacto con el fármaco por un tiempo, al conseguirlo nuevamente, puede usar dosis (que eran habituales) que resultan tóxicas por la pérdida parcial de tolerancia.

#### **1.8.27. ACCIÓN ANALGÉSICA.**

Cabe destacar la potente acción analgésica de la morfina, que se debe a su efecto agonista en los receptores ubicados en los diferentes sitios de las vías del dolor:

- En la médula, da origen al llamado control segmentario del dolor.
- En los centros superiores origina el control suprasegmentario del dolor.
- La acción sobre los núcleos reticulares y sistema límbico (haz espino retículo talámico), es lo que confiere a la morfina el efecto de indiferencia afectiva frente a la noxa dolorosa, o que ciertamente ayuda a la acción analgésica propiamente tal y a la supresión del componente emocional que acompaña todo cuadro doloroso.

Estas múltiples acciones de la morfina permitieron postular a Yeung y Rudy (Yeung y Rudy, 1980), un interesante ensayo biomatemático, en que se demuestra una acción multiplicadora de la morfina. Este trabajo explica por qué se puede usar morfina por vía

epidural, intratecal, intraventricular, oral y parenteral y obtener un potente efecto analgésico:

- La vía epidural tiene ventajas sobre la oral o la parenteral, ya que se utilizan dosis muy bajas del fármaco, alrededor de 1 a 5 mg, obteniéndose una analgesia prolongada y evitando otras acciones sistémicas de la morfina. Esta vía tiene especial indicación en el dolor postoperatorio.
- La vía intratecal, en la cual las dosis son aún menores, es de gran ayuda en el dolor crónico neoplásico.
- La vía oral tiene grandes ventajas para el control del dolor tanto agudo como crónico, la presentación es de morfina sulfato de liberación lenta.
- La vía endovenosa sólo se utiliza cuando se necesita obtener un efecto rápido o en neuroleptoanalgesia.
- La vía transdérmica evita el primer paso hepático.

Si bien sabemos que la morfina se une a un receptor de estructura lipoproteica existente en la membrana neuronal, no se conoce aún con exactitud el efecto que esta unión produce en el metabolismo de la neurona. Hay antecedentes que permiten pensar que está relacionado con una disminución de las tasas AMPc, dado que en algunas preparaciones in vitro se ha podido demostrar disminuciones significativas de AMPc por acción del fármaco. También hay antecedentes experimentales que permiten pensar que la unión de la morfina al receptor altera la entrada de calcio en los canales lentos y se sabe que este ión antagoniza la acción analgésica de la morfina.

En este sentido, interesa destacar el hecho de que los bloqueadores de los canales del calcio, como el difenipino, demuestren un efecto analgésico significativo en la rata sometida al test algesiométrico de formalina (Garret y cols., 1992).

Estos resultados se podrían conformar con más precisión en un futuro y establecer un mecanismo de acción de la morfina sobre tasas de AMPc y flujos de calcio a la neurona.

## 1.9. MORFINA HIPERBÁRICA PARA USO ESPINAL.

Por vía intratecal, la relación de concentración de la fracción de morfina libre entre LCR y plasma es muy elevada, variando en función de la dosis, de la baricidad o de la velocidad de la infusión. Después de una inyección única, la semivida de eliminación en el LCR es de 90-180 minutos con un aclaramiento de 0,5 ml/minuto. Se desplaza en dirección rostral apareciendo gradientes de concentración entre el sitio de la inyección (por ejemplo a nivel lumbar) y la cisterna magna (Caute y cols., 1988; Flórez y Reig, 1993).

Algunos autores utilizan soluciones hiperbáricas de morfina, diluyéndola con dextrosa, en un intento de limitar la difusión rostral del opiáceo, reduciendo así los efectos secundarios y aumentando la duración de la analgesia en algunas horas (Caute y cols., 1988).

Las dosis empleadas son sensiblemente inferiores: la inicial es de 0,25 a 0,5 mg de morfina, aumentando según necesidades. La mayoría de los pacientes se estabilizan con dosis diarias entre 10-20 mg (Flórez y Reig, 1993).

La morfina hiperbárica de uso espinal, tiene la particularidad de una migración rostral más lenta al mezclarse con el líquido cefalorraquídeo (Lazorthes y cols., 1984a).

La preparación se efectúa según modificación de la técnica de Lazorthes (1980, 1984a y 1984b). (Tabla VII)

**Tabla VII.** Preparación de morfina hiperbárica para uso espinal

Clorhidrato de Morfina	5 mg.
Cloruro de sodio	6 mg.
Glucosa	140 mg.
Agua para inyección	2 ml.

*Lazorthes y cols., 1980.*

## 1.10. SULFATO DE MORFINA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA SMLS

---

Las tabletas de sulfato de morfina TSM o, en inglés, *MST Continuus*, comprimidos de liberación sostenida, son una nueva forma galénica cuyo procedimiento de liberación es el siguiente:

La liberación del principio activo se efectúa gracias a su disolución progresiva en un sistema granular hidrófilo y a su difusión a través de una matriz lipídica según un procedimiento patentado bajo el nombre de *Sistema Continus*.

En la práctica, el sistema granular hidrófilo está constituido por hidroxietilcelulosa y la matriz lipídica por un alcohol alifático, alcohol cetoestearílico.

El Sistema Continus es insensible a las variaciones del pH pues el comportamiento de los dos excipientes no difiere en medio ácido o alcalino. Es igualmente insensible a las enzimas gástricas pues ni la hidroxietilcelulosa, ni el alcohol cetoestearílico son digeribles. Esto permite asegurar una liberación constante y regular de la morfina a lo largo del tracto gastrointestinal.

La semivida de absorción aumenta y el tiempo en alcanzar el pico máximo se prolonga hasta 2,5-3 horas. La semivida de eliminación del compartimento periférico es similar al de la morfina en solución: pasadas las 8-48 horas, las concentraciones son bajas y descienden con una semivida de 30 horas. En ocasiones la rama descendente de la curva de niveles plasmáticos se aprecia un segundo pico que puede deberse a la circulación enterohepática (Flórez y Carceller, 1986; Flórez y Reig, 1993).

Esta forma galénica destinada a la administración oral de morfina cada 12 horas tiene la ventaja de mantener las concentraciones sanguíneas en los niveles terapéuticos, disminuyendo al mismo tiempo los efectos secundarios debidos a los picos plasmáticos, (Lamerton, 1984). La disminución del número de tomas diarias es susceptible de aportar al paciente un mayor bienestar a la vez que una mayor autonomía (Aliaga y cols., 1988)

### **1.11 PARTICULARIDADES DEL FENTANILO TRANS DERMICO (FTD).**

---

La posibilidad del uso de la vía transdérmica, abre un nuevo camino para el control del dolor de forma fácil y cómoda. Los objetivos ideales de la administración transdérmica de un fármaco son:

- 1) alcanzar concentraciones analgésicas efectivas tan rápidamente como sea posible;
- 2) mantener concentraciones estables del fármaco durante el tiempo del tratamiento.
- 3) lograr una acción farmacológica adecuada.

El fentanilo es 1-4 anilino piperidina con algunas similaridades estructurales con la meperidina, con alta afinidad y selectividad por los selectores opioides  $\mu$  (Hermans y Gommeren, 1983).

Se dispone de excelentes revisiones de la farmacocinética clínica del fentanilo (Mather, 1983). El fentanilo ofrece ventajas en relación a otros opioides (Paynes R., 1990). Sintetizado en 1959, presenta mayor aclaramiento que la morfina, mayor acceso al cerebro y mayor afinidad a los receptores  $\mu$  - *mu* que ésta. Es resistente a enzimas dérmicos y estable a un pH de 8. Su bajo peso molecular, su potencia (75 veces superior a la de la morfina) y su alta solubilidad en soluciones lipídicas y acuosas le proporcionan una alta permeabilidad, por lo que le hace bastante idóneo para su empleo transdérmico (Benield JW, 1997; Southam MA, 1995; Miser y cols., 1989).

El desarrollo de la vía transdérmica comenzó hace unos 25 años en Palo Alto (California) con el uso de la nitroglicerina en el tratamiento de la angina de pecho, pero el uso del fentanilo transdérmico es mucho más reciente, introduciéndose en los EEUU en 1991 para el tratamiento del dolor crónico. Su uso se ha generalizado en pacientes que requieren opioides, para mejorar los resultados basándose en la liberación continuada del fármaco sin necesidad de métodos invasivos y permitiendo una analgesia en pacientes con náuseas

o vómitos, lo que indudablemente redundará en la calidad de vida. (Ahmedzai S., 1997)

Los efectos secundarios son los propios de los opioides pero en general no son suficientemente importantes para que obliguen a interrumpir el tratamiento. (Slappendel, 1994).

En general, el fentanilo por vía transdérmica es bien tolerado, lo que significa un óptimo grado de seguridad. La metabolización cutánea de fentanilo es prácticamente nula y su biodisponibilidad es del 92% (Varvel y Shafer, 1989). En humanos el fentanilo es biotransformado principalmente en el hígado a norfentanilo, hidroxipropionilfentanilo e hidroxipropionilnorfentanilo, que se consideran metabolitos farmacológicamente inactivos que se excretan en orina (Goromaru y cols., 1981). La eliminación urinaria de fentanilo no modificada es inferior al 10%. Se produce un acúmulo rápido de los metabolitos en el plasma tras la administración intravenosa de este fármaco, aunque se desconoce si estos metabolitos contribuyen en alguna medida a la efectividad analgésica de fentanilo o si, por el contrario, únicamente ocasionan efectos secundarios (Hill, 1990).

Presenta gran liposolubilidad, con un volumen de distribución muy grande, y se distribuye rápidamente en los tejidos ricos en lípidos, en especial estrato córneo y cerebro. A concentración plasmática constante, los niveles de fentanilo se equilibran entre plasma y cerebro.

El bajo perfil de efectos secundarios del fentanilo transdérmico, su cómoda aplicación y fácil cumplimiento del tratamiento por parte del propio paciente o sus cuidadores, favorece significativamente la calidad de vida del mismo.

## 1.12. EFECTOS SECUNDARIOS INDESEABLES Y DE SOBREDOSIS

---

Efectos de la sobredosificación (Tabla VIII) y tratamiento (Tabla IX).

**Tabla VIII.** Síntomas de las sobredosis de opioides.

---

### **Neurológicos**

Estupor o Coma.  
Convulsiones.  
Hiperreflexia o Arreflexia.  
Miosis. (Excepto Meperidina y anoxia cerebral).

### **Respiratorios**

Bradipnea o Apnea.  
Edema agudo de pulmón no cardiogénico.  
Broncoconstricción (Morfina y Meperidina).  
Tórax en tabla (Fentanilo).

### **Cardiovasculares**

Bradicardia moderada.  
Hipotensión y Shock en la anoxia.  
Arritmias.

### **Cutáneos**

Hipotermia.  
Cianosis en la anoxia.

---

**Tabla IX.** Tratamiento de la sobredosis de opioides.

---

**Soporte respiratorio**

Protección de la vía aérea frente a la aspiración.

Oxigenación.

Asistencia respiratoria.

Presión positiva telespiratoria.

**Soporte cardiocirculatorio**

Tratar la hipoxia.

Vasopresores.

Limitar la administración de líquidos.

**Antagonismo**

Naloxona 0.2/0.4 mg IV repetidos.

Mantenimiento 0.8 mg/500 Suero/8 h.

Diazepam 10 mg IV si persisten las convulsiones.

**Análisis toxicológico**

En plasma, orina y jugo gástrico.

Descartar la presencia de otros depresores del SNC.

---

**PARTE**

**EXPERIMENTAL**

## JUSTIFICACIÓN y OBJETIVOS

---

## 2. JUSTIFICACIÓN

### 2.1. NECESIDAD DE ANALGESIA DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

---

El dolor es el síntoma más frecuente en los pacientes con cáncer, ya que entre el 50-85% presentan dolor significativo (Twycross y cols., 1996). Las manifestaciones son variables y no siempre relacionadas con la localización tumoral y entre el 30-40%, presentan varios tipos y localizaciones algicas (Grond y cols., 1996). Por el mismo proceso, aproximadamente la mitad de estos pacientes presentan un mayor deterioro asociado a la capacidad funcional y grado de actividad (Turk y cols., 1998), en el estado de ánimo (Glover y cols., 1995) y, por supuesto, en relación a la calidad de vida (Skevington, 1998). A pesar de los conocimientos y la práctica en un seguimiento (Cleeland y cols., 1994), se demuestra que el 42% de los pacientes no reciben analgesia adecuada, quedando como punto en estudio la infravaloración del dolor referido por el paciente y/o mejorar la formación del personal encargado del cuidado de los mismos (Sloan y cols., 1996; Barutell y cols., 1987).

La definición más aceptada sobre lo que es el dolor es, actualmente, la de la Asociación Mundial para el Estudio del Dolor (IASP): *una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño.*

El dolor es siempre subjetivo. Cada individuo aprende el significado de la palabra a través de la propia experiencia desde las etapas más tempranas de la vida, es una vivencia única, subjetiva y multidimensional, con un componente sensorial y otro emocional. El componente sensorial caracteriza los elementos espacial y temporal del estímulo, mientras que el afectivo evalúa la reactividad emocional de la experiencia dolorosa.

### 2.1.1. DIFICULTADES DE LA EVALUACIÓN DEL DOLOR EN EL PACIENTE CON CÁNCER.

Aunque la evidencia muestra que un 85-90% de dolor oncológico puede controlarse siguiendo las normas de la OMS, sólo el 50% de los pacientes reciben analgesia (WHO, 1990). Las barreras que interfieren han sido clasificadas como las que provienen de los profesionales de la salud, de los pacientes, y del sistema sanitario.

**Problemas relacionados con los profesionales de la salud:** Proviene sobretodo de la desconfianza sobre la regulación de sustancias controladas, dudas sobre los efectos secundarios de los analgésicos y miedo a que los pacientes se conviertan en adictos o generen tolerancia a los analgésicos. Se evidencia la necesidad de mejorar la formación sobre el tratamiento del dolor oncológico a todos los niveles profesionales.

**Problemas relacionados con los pacientes:** En ocasiones los pacientes evitan quejarse de dolor para ser *buenos pacientes* o evitar distraer al médico del tratamiento de la enfermedad primaria (Penzo, 1989). Otros consideran el dolor como una consecuencia inevitable del cáncer o no quieren reconocer que su enfermedad puede estar progresando. Muchos pacientes temen que un control temprano del dolor pueda evitar el control posterior del mismo si se vuelven tolerantes a la medicación (miedo que a veces el médico comparte) (Jones y cols., 1984). Temen generar una adicción. Todas estas preocupaciones redundan en un escaso seguimiento del régimen analgésico prescrito (Miaskowski y cols., 2001).

**Problemas relacionados con el sistema sanitario:** Aunque la OMS incide en cambiar políticas sobre el alivio del dolor oncológico, todavía hoy en muchas partes del mundo no se dispone de los más simples analgésicos, morfina aparte. En muchos países, además, este tipo de tratamiento no se considera reembolsable y, en muchas ocasiones, resulta demasiado costoso para los pacientes y sus familias.

### 2.1.2. EVALUACIÓN CLÍNICA DEL DOLOR

Cleeland y Syrjala (Cleeland y Syrjala, 1992), plantean la evaluación del dolor como un árbol de decisiones con tres niveles.

- Primer nivel: valoración de la intensidad.
- Segundo nivel: evaluar características del dolor, localización, patrón temporal, cualidad del dolor y respuesta al tratamiento.
- Tercer nivel: valoración del impacto del dolor sobre la vida del paciente, considerando en ésta cinco aspectos a tener en cuenta:
  - o Calidad de vida.
  - o Estado de ánimo.
  - o Capacidad funcional.
  - o Interacción social.
  - o Síntomas concurrentes.

Cleeland y Bruera (Cleeland y Bruera, 1995), en una guía terapéutica práctica, recomiendan un sistema de evaluación muy simplificado que incluye únicamente la entrevista clínica habitual, con las características del dolor, impacto en el paciente, escalas numéricas de graduación (0-10).

Foley (Foley, 1993) propone como evaluación clínica rutinaria 9 puntos.

1. Creer en el dolor referido por el paciente.
2. Historia cuidadosa del dolor patrón temporal, factores modificadores.
3. Estado psicológico del paciente.
4. Examen físico y neurológico.
5. Realización y revisión de los diagnósticos.

6. Tratar precozmente el dolor.
7. Reevaluar continuamente la respuesta al tratamiento.
8. Individualizar el enfoque terapéutico y diagnóstico teniendo en cuenta la situación funcional, estadio de la neoplasia, la expectativa de vida y los deseos del paciente.
9. Valorar con el paciente y la familia las decisiones para el futuro.

En la presente tesis, integramos la valoración clínica del dolor mediante instrumentos estandarizados que nos permiten valorar la intensidad del dolor del paciente oncológico, las características del mismo y el impacto sobre la vida del paciente, en especial, sobre su calidad de vida.

## **2.2. IMPORTANCIA DE LA CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO**

---

Teniendo en cuenta todos estos referentes, la estrategia de evaluación en estos pacientes se debe basar en el binomio analgesia- calidad de vida y no sólo en la cuantificación del dolor mediante la escala visual analógica (EVA) y la escala de cuantificación-modulación del dolor, porque proporcionan una visión unidimensional, que omite información sobre el impacto psicológico, social y del entorno del paciente.

A fin de evaluar el paciente en su totalidad la OMS, ha desarrollado una escala WHOQoL, en cuya definición se refleja la calidad de vida (CdV), como una evaluación subjetiva influenciada por el contexto cultural, social, ya que las respuestas se focalizan en como los pacientes perciben esta, de tal manera que CdV no puede equipararse a términos de salud, estilo de vida, satisfacción vital, o bienestar. La estructura del cuestionario WHOQoL pretende reflejar el reconocimiento de la naturaleza multidimensional de la CdV. (Figura 4).

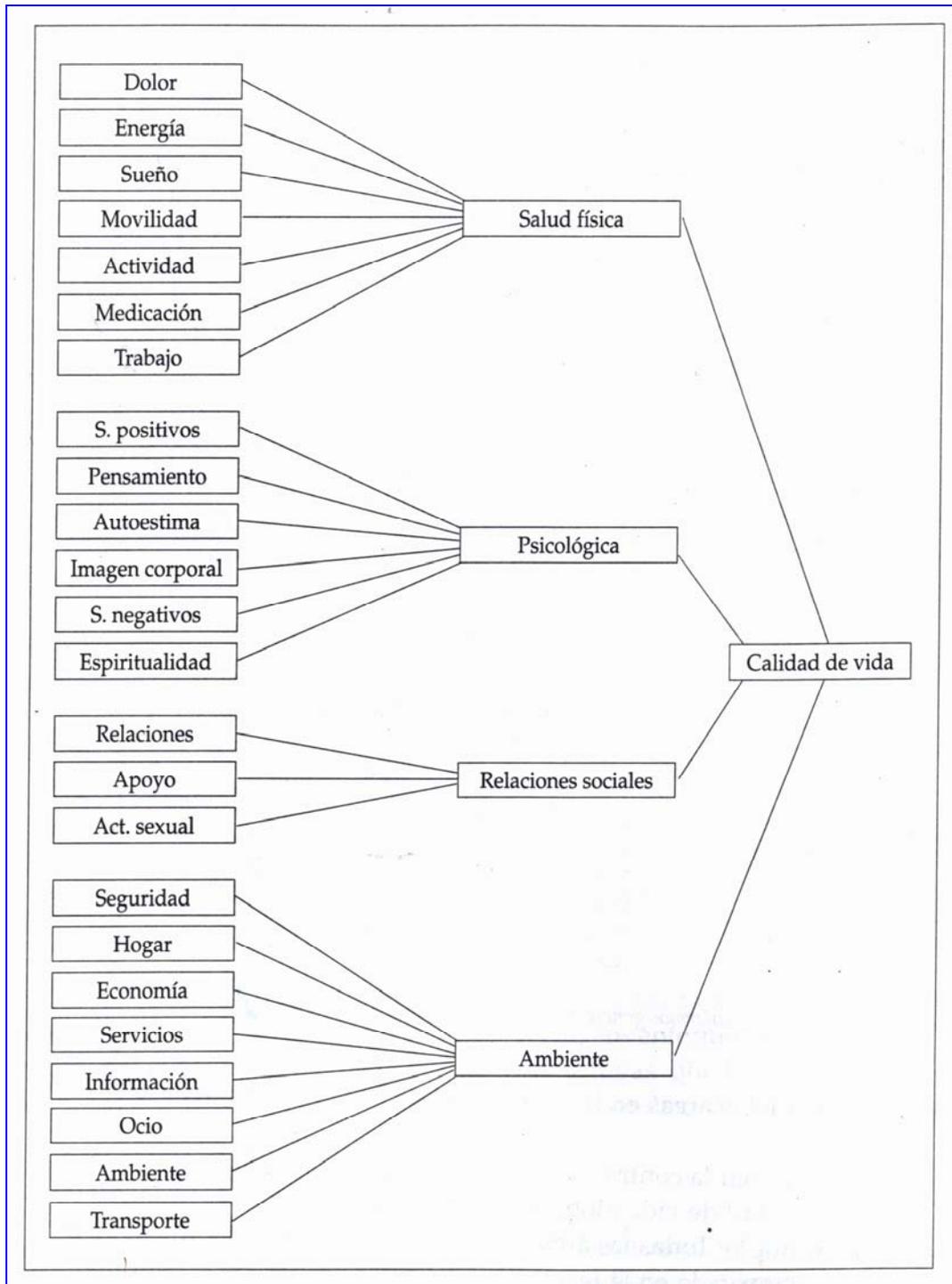


Figura 4. Análisis factorial confirmatorio. (Lucas, 1998)



### **2.3. OBJETIVOS.**

---

Basándonos en todo lo expuesto hasta aquí, en el origen de este estudio se halla la hipótesis de que una analgesia adecuada en el paciente con dolor crónico oncológico repercute en un aumento de la calidad de vida del mismo.

Desde este punto de partida y puesto que la calidad de vida ya hemos dicho es intrínsecamente multifactorial, se valora que distintas vías de administración de la analgesia, pueden tener diferente incidencia en la calidad de vida percibida por el paciente y se compara entre pacientes tratados con clorhidrato de morfina hiperbárica administrada por vía subaracnoidea, con sulfato de morfina de liberación sostenida administrado por vía oral y con fentanilo administrado por vía de liberación transdérmica.

El presente trabajo propone:

- Objetivo principal: Evaluar la calidad de vida de los pacientes afectados de dolor crónico oncológico tras recibir analgesia, comparando los resultados entre las distintas vías de administración.
  
- Objetivos secundarios:
  - o Evaluar la analgesia obtenida de acuerdo a las distintas vías de administración
  - o Evaluar los efectos adversos presentes en los diferentes grupos de tratamiento.

## POBLACIÓN, MATERIAL y MÉTODO

---

### **3.1. POBLACIÓN.**

---

Pacientes oncológicos con dolor crónico remitidos a la Unidad del Dolor del Hospital del Sagrat Cor por los servicios médicos y quirúrgicos del Hospital del Sagrat Cor y los Hospitales Comarcales de Clínicas de Catalunya (Quinta Salud La Alianza), que cumplan los criterios de inclusión requeridos.

#### **3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

A. Pacientes con procesos cancerígenos de distintos tipos y localizaciones, diagnosticados y tratados:

- Que presenten dolor secundario a neoplasia.
- No controlados con analgésicos y/o antiinflamatorios no esteroides.
- Con una expectativa de vida +/- de tres meses.

#### **3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- A. Pacientes en fase agónica.
- B. Alergia o hipersensibilidad a la morfina.
- C. Dolores primarios neurogénicos.
- D. Tumores que invadan el canal medular.
- E. Infección y/o lesión en el sitio de implantación del catéter
- F. Tumor cerebral, epilepsia, hidrocefalia y patologías que cursen con aumento de la presión intracraneal.
- G. Fallo o insuficiencia hepática.
- H. Fallo o insuficiencia renal, obstrucción ureteral completa.
- I. Depresión emocional severa, demencia y/o desórdenes mentales.

- J. Coagulopatías.
- K. Enfermedad pulmonar severa con presencia de hipercapnia y/o hipoxemia.
- L. Dolores localizados en cabeza.
- M. Los que no han aceptado ser incluidos en el estudio o los familiares han rechazado el tratamiento.
- N. Imposibilidad de tratamiento en régimen ambulatorio y/o en el domicilio del paciente.

## **3.2. MATERIAL**

---

### **3.2.1. DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LOS RESERVORIOS DE MORFINA HIPERBÁRICA DE USO ESPINAL.**

El reservorio que se utiliza es el "Multipurpose Access Port" (MPAP), sistema espinal, para la administración de drogas (cat. nº.954.006) (Figura 5), que incluye: un kit de catéter lumbar (cat. nº. 991.006), dos agujas 22G estándar de ángulo recto, una aguja de Tuohy 16G, y un elemento para fijar el catéter al reservorio.



**Figura 5:** Reservorio subdural lumbar

El reservorio utilizado mide 44 x 28 x 14,5 mm., pesa 10,2 grs., y tiene una capacidad de 1,5-1,6 ml.; admite 1500 punciones verticales o 500 punciones oblicuas, siempre con aguja fina de 0,5 mm sin producir fugas hasta una presión de 1 m. de agua. Está compuesto por polisulfone, la membrana es de siliconas y elastómeros, los catéteres son de poliuretano

impregnados con sulfato de bario (radiopacos) de una longitud de 80 cm. y un diámetro de 0,4 mm.

Técnica de preparación (Lazorthes y cols., 1980): 90 ml (morfina 1%) + 200 ml (glucosado 10%) + 10 ml (agua) = 3,33 mg/ml de morfina, en Sn de glucosa al 6,66 %. (Tabla 7)

### **3.2.2. DESCRIPCIÓN DE LOS PREPARADOS FARMACOLÓGICOS DE SULFATO DE MORFINA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA (SMLS Ó MST)**

MST Continuos, comprimidos de liberación controlada, es una nueva forma galénica cuyo procedimiento de liberación controlada es el siguiente (Tabla X):

La liberación del principio activo se efectúa gracias a su disolución progresiva en un sistema granular hidrófilo y a su difusión a través de una matriz lipídica según un procedimiento patentado bajo el nombre de " Sistema Continuos".

En la práctica, el sistema granular hidrófilo está constituido por hidroxietilcelulosa y la matriz lipídica por un alcohol alifático, alcohol cetoestearílico.

El sistema Continuos es insensible a las variaciones del pH pues el comportamiento de los dos excipientes no difiere en medio ácido o alcalino. Es igualmente insensible a las enzimas gástricas pues ni la hidroxietilcelulosa, ni el alcohol cetoestearílico son digeribles. Esto permite asegurar una liberación constante y regular de la morfina a lo largo del tracto gastrointestinal.

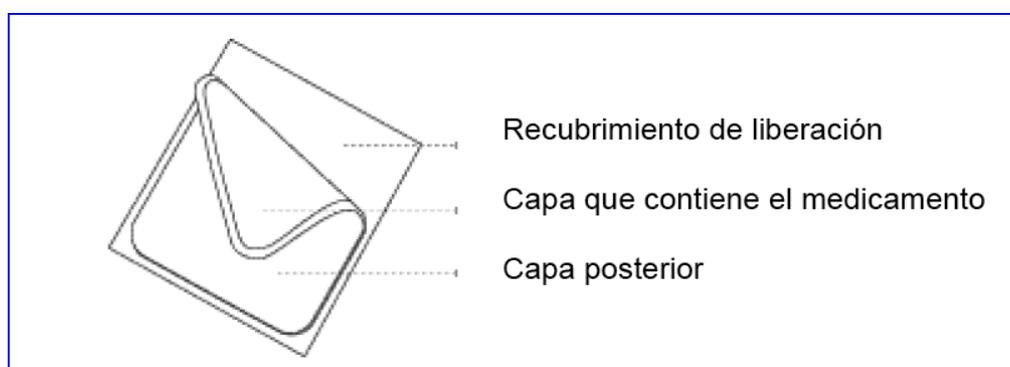
Esta forma galénica destinada a la administración oral de morfina cada 12 horas tiene la ventaja de mantener las concentraciones sanguíneas en los niveles terapéuticos, disminuyendo al mismo tiempo los efectos secundarios debido a los picos plasmáticos. La disminución del número de tomas diarias es susceptible de aportar al paciente un mayor bienestar a la vez que una mayor autonomía (Levy, 1990).

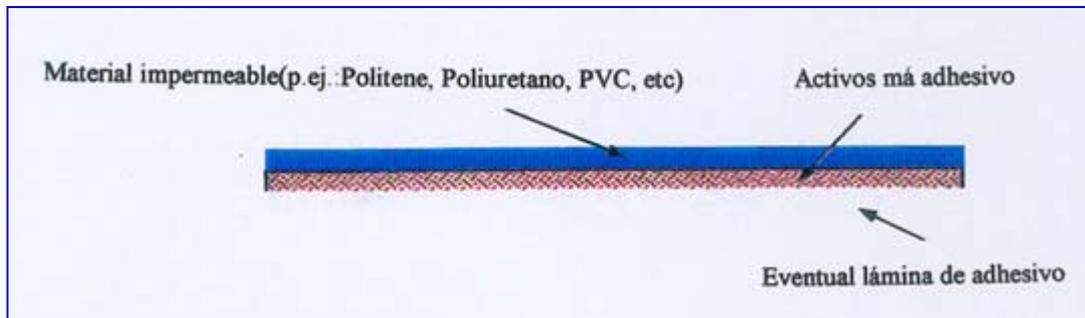
**Tabla X.** Velocidad de liberación de sulfato de morfina: Teoría.

TIEMPO	10-30 mg	60 mg.	100 mg
1 hora	40-55%	30-50 %	25-45 %
2 horas	55-75%	45-65 %	35-55 %
3 horas	70-90%	50-70 %	45-65 %
4 horas		65-85%	55-75%

### 3.2.3. DESCRIPCIÓN DEL PARCHÉ DE FENTANILO

El parche de fentanilo se compone de tres capas funcionales recubiertas por un protector o soporte (Figura 6). La capa de soporte constituye una barrera física que evita la pérdida de fentanilo y excipientes. El reservorio de la droga está disuelto en etanol e incluido en un gel de hidroxietil-celulosa. La membrana controladora de velocidad está constituida por un copolímero de acetato de vinil-etileno dotado de microporos que establece la velocidad de liberación de fentanilo desde el sistema a la superficie cutánea. Una capa adhesiva de silicona médica permite el paso libre del fármaco, proporciona una adhesión efectiva a la piel y libera las dosis iniciales del fármaco (Figura 7).

**Figura 6.** Estructura del parche de fentanilo transdérmico



**Figura 7.** Perfil y composición del parche de fentanilo transdérmico.

Durante su elaboración la base de fentanilo se incorpora sólo a la capa reservorio.

Cuando el sistema es aplicado a la piel la droga se difunde desde la capa adhesiva hasta los estratos cutáneos superiores y a través de los mismos hacia la circulación sistémica. En la medida en que va declinando la concentración del fármaco en la capa adhesiva, difunden cantidades adicionales desde el reservorio, a través de la membrana controladora. De esta forma se mantiene un suministro de fármaco continuo y estable a través de la piel. La cantidad de fentanilo liberada por hora es proporcional a la superficie de absorción (25  $\mu\text{g/h}$  por 10 cm.).

La composición por unidad es idéntica en las diferentes presentaciones. En nuestro país se dispone de tres presentaciones (25, 50 y 100  $\mu\text{g/hora}$ ). La obtención de dosis mayores puede conseguirse por la aplicación de múltiples parches.

Una vez colocado el parche, la piel situada debajo del mismo absorbe el fentanilo, concentrándose inicialmente en las capas más superficiales cutáneas. El fármaco está disponible así a la circulación sistémica prácticamente de inmediato. Tras la administración de la primera dosis, la concentración de fentanilo sérico aumenta gradualmente, pudiendo detectarse en el suero (0,2 ng/ml) después de 1-2 horas (Plezia y cols., 1989).

Las concentraciones alcanzan una meseta entre 12 y 24 horas desde la primera aplicación. Se obtienen niveles estables de fentanilo ya desde la segunda dosis.

Las concentraciones finales logradas son proporcionales a la dosis aplicada del parche: 0,5, 1, 1,5 y 2 ng/ml para los parches de 25, 50, 75 y 100 µg/hora, respectivamente. Tras la aplicación durante 24 horas la cantidad media del fármaco liberado del parche de 100 µg es de 3,4 mg de la cantidad original total (10 mg), de la que a su vez se absorben 2,98 mg (92% de la dosis administrada) (Portenoy y cols., 1993).

#### **3.2.4. CALIDAD DE VIDA Y MEDICIÓN DE LA MISMA.**

Estudiamos en todos los grupos la calidad de vida, aplicando el cuestionario WHOQoL-BREF de la Organización Mundial de la Salud. Este cuestionario consta de preguntas referidas a 26 facetas englobadas en 4 áreas: física, psíquica, relaciones sociales y ambiente. Las áreas física y psíquica incluyen, respectivamente, las áreas de nivel de independencia y espiritualidad de la versión completa original. Las áreas se constituyen a partir de 24 facetas del formato original, evaluadas por preguntas únicas, más dos preguntas (1 y 2) de evaluación general de la calidad de vida.

Las respuestas a las preguntas se obtienen a través de una escala Likert de 5 puntos, con una puntuación que oscila entre 1 y 5, más las dos cuestiones de tipo general calculadas en conjunto que generan una puntuación independiente de la de los dominios, denominada calidad de vida general.

Para ello se entregó a cada paciente el cuestionario (Apéndice 2) donde debían marcar las respuestas:

1. Para la dimensión de calidad (pregunta 1) se utilizaron las opciones muy mal, poco, lo normal, bastante bien y muy bien.
2. Para la dimensión satisfacción (pregunta 2 y 16-25): muy insatisfecho, poco, lo normal, bastante satisfecho y muy satisfecho.
3. Para la dimensión de intensidad: (preguntas 3 a 9): nada, un poco, lo normal,

bastante, extremadamente; (preguntas 10-15): nada, un poco, moderado, bastante, totalmente.

4. Para la dimensión de frecuencia (pregunta 26): nunca, raramente, medianamente, frecuentemente y siempre.

► A mayor puntuación total, mejor calidad de vida.

El tiempo de respuesta del cuestionario fue libre.

La valoración se realizó en la primera entrevista –día 0- y a los 60 días.

El WHOQoL-BREF debe ser auto-administrado si los sujetos tienen suficiente habilidad; si no es así, se puede usar una forma de entrevista asistida. Se centra en la calidad de vida percibida del sujeto. Por tanto, no se espera que mida los síntomas, la enfermedad o la condición en sí, sino los efectos de la enfermedad y de las intervenciones sanitarias en la calidad de vida.

El cuestionario WHOQoL-BREF fue validado dentro del proyecto WHOQoL en un estudio a nivel mundial siguiendo directrices de la OMS, y que en el estudio español tuvo lugar en el área de la ciudad de Barcelona durante el segundo trimestre de 1993 (Lucas, 1998).

### **3. 3. MÉTODO**

---

#### **3.3.1. HISTORIA CLÍNICA:**

Se procede a tomar los siguientes datos de la historia clínica del paciente:

- Síntomas de la enfermedad y su repercusión orgánica.
- Estado funcional y de actividad del paciente.
- Trastornos psicológicos (depresión, ansiedad...)
- Interacción social y con el medio.
- Afectación de su imagen corporal.
- Grado de aceptación y conformidad o rechazo por el tratamiento.
- Valoración del dolor en reposo y en movimiento según escala de Andersen
- Valoración del dolor según Escala Visual Analógica.

Evaluación previa, con test de laboratorio, para todos los grupos, consistente en:

- Hemograma completo.
- Función renal: BUN, creatinina y análisis de orina.
- Función hepática: bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas.
- Gasometría arterial.

Los pacientes del grupo A, evaluación adicional con:

- Pruebas de coagulación: protrombina y APTT.
- Análisis de LCR.

Estudios radiológicos para los tres grupos:

- Estudio radiológico: Rx tórax.
- Scanner: óseo, cerebral, hígado y bazo.

### **3.3.2. MÉTODO DE CONFIGURACIÓN DE LOS GRUPOS.**

Por muestreo, al azar (tras primera visita y comprobando que reúne los criterios de inclusión y acepta participar en el estudio, se le asigna el número que se extrae de una caja que contiene 105 fichas numeradas del 1 al 105. Previamente, se ha establecido que los números 1 al 35 constituirán el grupo A; los números 36-70 el grupo B y los números 71-105 el grupo C.), formando así los 3 grupos de estudio:

Grupo A: tratamiento con opioides por vía espinal. RSL

Grupo B: tratamiento con opioides por vía oral. SMLS

Grupo C: tratamiento con opioides transdérmico. FTD

### **3.3.3. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA DE IMPLANTACIÓN DEL RESERVORIO DE MORFINA HIPERBÁRICA DE USO ESPINAL.**

Se realizó un test de pronóstico con morfina intradural (2,5 mg. de morfina hiperbárica en 1 ml.) y catéter durante una semana, evaluando el control efectivo del dolor, antes de proceder a la colocación del reservorio subdural para morfina. La pauta analgésica intradural fue de 2,5 mg. en 1 ml. de solución fisiológica cada 12 horas. Caso de ser necesario, se aumentó a 3,75 mg. a partir de la tercera dosis, a 5 mg. a partir de la quinta dosis, habiendo llegado en un caso a los 10 mg. cada 12 horas.

El proceso completo se realizó en el área quirúrgica y con las medidas de asepsia adecuadas.

Se realizó según técnica estándar con una aguja de Tuohy calibre 18G con colocación de catéter y filtro.

La técnica de implantación del reservorio es sencilla y se realiza con anestesia local. Con el paciente en decúbito lateral derecho se realiza la punción a nivel de L3-L4 o L4-L5, sobre la línea media y con una aguja calibre 16G x 3,5. Se infiltra parrilla costal hasta la línea media

clavicular izquierda donde se realiza un bolsillo subcutáneo para alojar el reservorio entre parrilla costal y piel. Se tuneliza el catéter con un pasador subcutáneo desde el sitio de implantación hasta el bolsillo y se procede a cerrar el circuito con la fijación del reservorio y cuatro puntos en piel, procediendo al llenado previo de dicho circuito con la primera dosis. Se realiza cobertura con cefotaxima durante 72 horas.

### **3.3.4. EFECTOS ADVERSOS Y/O COMPLICACIONES Y REGISTRO DE LOS MISMOS.**

En todos los grupos se valora la aparición e incidencia de los efectos secundarios y de las posibles complicaciones en los días 0 ,30 y 60 del estudio.

Acidez

Agitación.

Alergia.

Alucinaciones - desorientaciones.

Boca seca.

Depresión respiratoria.

Dolor de cabeza.

Dolor estómago.

Estreñimiento.

Hemorragia.

Mareos.

Nauseas.

Pesadez estómago.

Prurito.

Retención urinaria.

Somnolencia.

Sudor.

Temblor.

Vértigo.

Vómitos.

### **3.3.5. LISTADO Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.**

- Q1      ¿Cómo puntuaría su calidad de vida?
- Q2      ¿Cuán satisfecho está con su salud?
- Q3      ¿Hasta qué punto piensa que el dolor (físico) le impide hacer lo que necesita?
- Q4      ¿Cuánto necesita de cualquier tratamiento médico para funcionar en su vida  
diaria?
- Q5      ¿Cuánto disfruta de la vida?
- Q6      ¿Hasta qué punto siente que su vida tiene sentido?
- Q7      ¿Cuál es su capacidad de concentración?
- Q8      ¿Cuánta seguridad siente en su vida?
- Q9      ¿Cuán saludable es el ambiente físico de su alrededor?
- Q10     ¿Tiene energía suficiente para la vida diaria?
- Q11     ¿Es capaz de aceptar su apariencia física?
- Q12     ¿Tiene suficiente dinero para cubrir sus necesidades?
- Q13     ¿Qué disponible tiene la información que necesita en su vida diaria?
- Q14     ¿Hasta qué punto tiene oportunidad para realizar actividades de ocio?
- Q15     ¿Es capaz de desplazarse de un lugar a otro?
- Q16     ¿Cuán satisfecho esta con su sueño?
- Q17     ¿Cuán satisfecho esta con su habilidad para realizar sus actividades de la vida  
diaria?
- Q18     ¿Cuán satisfecho esta con su capacidad de trabajo?
- Q19     ¿Cuán satisfecho está de si mismo?
- Q20     ¿Cuán satisfecho está de sus relaciones personales?

- Q21      ¿Cuán satisfecho está con su vida sexual?
- Q22      ¿Cuán satisfecho está con el apoyo que obtiene de sus amigos?
- Q23      ¿Cuán satisfecho está de las condiciones del lugar donde vive?
- Q24      ¿Cuán satisfecho está con el acceso que tiene a los servicios sanitarios?
- Q25      ¿Cuán satisfecho está con su transporte?
- Q26      ¿Con qué frecuencia tiene sentimientos negativos tales como tristeza, desesperanza, ansiedad, depresión?

El WHOQoL-Bref produce puntuaciones de áreas, pero no puntuaciones de facetas individuales. Los detalles de la puntuación son:

- ÁREA FÍSICA: suma de las preguntas Q3+Q4+Q10+Q15+Q16+Q17+Q18.
- ÁREA PSICOLÒGICA: Suma Q5+Q6+Q7+Q11+Q19+Q26
- RELACIONES SOCIALES: Suma Q20+Q21+Q22
- AMBIENTE: Suma Q8+Q9+Q12+Q13+Q14+Q23+Q24+25
- CALIDAD DE VIDA GENERAL: Q1 + Q2

Tanto las áreas como la calidad de vida general se miden en dirección positiva, de menos a más. Es decir, a mayor puntuación se corresponde mejor calidad de vida. Las preguntas 3, 4 y 26 se plantean en forma negativa, con lo cual debemos invertir el valor de las escalas (1=5, 2=4, 3=3, 4=2, 5=1).

Para el cálculo, se puede utilizar la sintaxis recomendada por el WHOQoL Group para usarse con el programa de software SPSS (Statistical Package for Social Sciences).

### **VALORACION DE LA ANALGESIA POR GRUPOS**

En todos los grupos se estudia la analgesia, para lo cual se basa en el dolor en reposo con el paciente despierto, en el dolor con el paciente en movimiento o en actividad se mide con la escala de Andersen y la escala visual analógica. Se valora en la primera entrevista día 0,

a los 30 y 60 días.

El paciente despierto y en reposo:

Sin Dolor	0	x 2	0
Dolor Suave	1	x 2	2
Dolor Moderado	2	x 2	4
Dolor Bastante	3	x 2	6
Dolor Mucho	4	x 2	8
Dolor Insoportable	5	x 2	10

El paciente despierto y en movimiento:

Sin Dolor	0	x 2	0
Dolor Suave	1	x 2	2
Dolor Moderado	2	x 2	4
Dolor Bastante	3	x 2	6
Dolor Mucho	4	x 2	8
Dolor Insoportable	5	x 2	10

Según EVA escala visual analógica:

Ningún dolor a Máximo imaginable.

0 cm= 0  10 cm= 10

La suma de Dolor reposo + Dolor movimiento + EVA = Cantidad dolor

La analgesia se valora sumando los tres puntos, pueden fluctuar entre 0 y 30, los valores inferiores que tienden al 0 representan una buena analgesia y los superiores una mala calidad de la misma. La introducción de la constante 2 en los primeros puntos (dolor en reposo y en movimiento) se hace para equiparar los tres puntos y que oscilen entre 0 (mínimo dolor) y 10 (máximo dolor imaginable)

Las fracciones menores de 0,5 se reducen al valor anterior y las fracciones mayores de 0,5 se agregan al valor posterior, si son 0,5 se restan en los valores pares y se suman si los valores son impares.

### **3.4. DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE PROCESAMIENTO DE DATOS Y LAS TÉCNICAS ESTADÍSTICAS.**

Los datos fueron codificados, entrados y analizados utilizando el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 15.0, en un ordenador personal, utilizando Windows como sistema operativo.

- El test de  $X^2$  (Chi cuadrado/Chi-square) ha sido utilizado para testar las hipótesis. En este estudio, la significación estadística para todos los tests de chi cuadrado realizados, ha sido establecida al 95%, esto es  $p = 0,05$ .

- Se ha realizado la comparación de medias para muestras apareadas utilizando como estadístico la t de Student Fisher, previa comparación de la homogeneidad de varianzas mediante la F de Snedecor. Se han considerado significativos valores de p iguales o inferiores a 0,05.

- Se han analizado dos diseños factoriales mixtos, MANOVA:

En el primero se analiza de modo multivariable el nivel de dolor en el tiempo 0, 30 y 60 (intrasujeto) en función del tipo de tratamiento (entre sujeto) tomando como covariante la dosis normalizada de morfina utilizada. Se ha realizado un contraste tipo DIFFERENCE, en el cual se comparan la media del dolor en los tres momentos, el dolor en el tiempo 30 con respecto al dolor en el tiempo 60 y finalmente el promedio del dolor del tiempo 0 y 30 con respecto al tiempo 60.

En el segundo modelo se analiza de modo multivariable el nivel de calidad de vida en el tiempo 0, 60 (intrasujeto) en función del tipo de tratamiento (entre sujeto) tomando como covariante la dosis normalizada de morfina utilizada. Se ha realizado un contraste tipo DIFFERENCE, en el cual se compara la media de calidad de vida en los dos tiempos, la calidad de vida en el tiempo 0 con respecto a la calidad de vida en el tiempo 60.

Se ha utilizado como covariante la dosis de morfina, es decir, los resultados obtenidos son independientes de las dosis de morfina que se ha aplicado. Al utilizar los tres tratamientos

dosis de morfina en mg., no comparables, se ha procedido a la normalización de los mismos mediante la sustracción de la media y la división por su desviación estándar

Modelo 1.

Variable dependiente = Dolor (3 medidas)

Variable independiente = Tipo de tratamiento

Covariante = Dosis normalizada de morfina

Modelo 2.

Variable dependiente = Calidad de vida (2 medidas)

Variable independiente = Tipo de tratamiento

Covariante = Dosis normalizada de morfina.

## RESULTADOS

---

## 4. RESULTADOS

---

Las características demográficas de los 3 grupos de estudio se encuentran detalladas en la Tabla XI. No se detectaron diferencias significativas en la composición de las características basales intragrupal ni intergrupales.

La edad media es similar:  $67,49 \pm 10,23$  en el grupo RSL;  $67,49 \pm 11,95$  en el grupo SMLS;  $69,11 \pm 9,42$  en el grupo FTD.

Por sexos, el grupo SMLS muestra un predominio de varones ( $n=27$ ) sobre mujeres ( $n=8$ ); mientras que los otros 2 grupos están compuestos por un porcentaje similar cercano al 50%, de varones ( $n=18$ ) y mujeres ( $n=17$ ).

Por patologías, también se observa una distribución homogénea entre los grupos (Tablas XI y XII).

Estado general previo.- Los resultados de la escala de Karnofsky (Tabla XIII), también aportan resultados homogéneos inter e intragrupal. Los 3 grupos muestran un máximo de 80, con una media de:  $59,14 \pm 9,8$  en el grupo RSL;  $60,28 \pm 8,57$  en el grupo SMLS;  $60,57 \pm 8,2$  en el grupo FTD.



Tabla XI. Características demográficas población de estudio

Grupo RSL				Grupo SMLS				Grupo FTD			
Patología	Edad	Sexo		Patología	Edad	Sexo		Patología	Edad	Sexo	
Caso 1	N. Próstata	69	V	Caso 1	N. Gástrica	74	V	Caso 1	T. Retroperitoneal	80	F
Caso 2	N. Sigma	34	F	Caso 2	N. Vulva	73	F	Caso 2	N. Recto	79	V
Caso 3	N. Vesical	65	F	Caso 3	N. Vesical	68	F	Caso 3	N. Recto	81	V
Caso 4	N. Tiroides	56	V	Caso 4	N. Renal	68	V	Caso 4	N. Sigma	71	V
Caso 5	N. Endometrio	77	F	Caso 5	N. Próstata	74	V	Caso 5	N. Pulmón	49	F
Caso 6	T. Melanoma	68	F	Caso 6	N. Vesical	72	V	Caso 6	N. Vesical	70	F
Caso 7	N. Recto	75	V	Caso 7	N. Vesical	75	V	Caso 7	N. Páncreas	66	V
Caso 8	N. Páncreas	69	F	Caso 8	T. Retroperitoneal	53	V	Caso 8	N. Cardias	66	F
Caso 9	N. Mama	71	F	Caso 9	N. Recto	65	V	Caso 9	N. Páncreas	70	F
Caso 10	N. Pulmón	82	V	Caso 10	N. Esófago	55	V	Caso 10	N. Próstata	84	V
Caso 11	N. Mama	65	F	Caso 11	T. Retroperitoneal	33	F	Caso 11	N. Próstata	74	V
Caso 12	N. Vesical	64	V	Caso 12	N. Esófago	51	V	Caso 12	N. Ovario	91	F
Caso 13	N. Vesical	75	F	Caso 13	N. Vesical	91	V	Caso 13	N. Ovario	66	F
Caso 14	N. Vesical	72	V	Caso 14	N. Vesical	88	F	Caso 14	N. Recto	57	V
Caso 15	N. Recto	75	V	Caso 15	N. Pulmón	67	F	Caso 15	N. Recto	66	V
Caso 16	N. Recto	72	F	Caso 16	N. Orofaringea	47	V	Caso 16	N. Pulmón	60	F
Caso 17	N. Próstata	63	V	Caso 17	N. Próstata	63	V	Caso 17	N. Parótida	70	V
Caso 18	N. Mama	55	F	Caso 18	N. Próstata	72	V	Caso 18	N. Pulmón	76	V
Caso 19	N. Pulmón	71	V	Caso 19	N. Recto	64	V	Caso 19	N. Endometrio	75	F
Caso 20	N. Recto	78	V	Caso 20	N. Recto	67	V	Caso 20	N. Gástrica	68	F
Caso 21	N. Recto	62	V	Caso 21	N. Colon	65	V	Caso 21	N. Renal	63	F
Caso 22	N. Vesical	65	V	Caso 22	N. Mama	89	F	Caso 22	N. Vesical	70	V
Caso 23	N. Recto	58	V	Caso 23	N. Vesical + N. Pulmón	72	V	Caso 23	N. Pulmón	77	V
Caso 24	N. Recto	75	F	Caso 24	N. Pulmón	58	V	Caso 24	N. Colon	65	F
Caso 25	T. Melanoma	72	F	Caso 25	N. Próstata	66	V	Caso 25	N. Mama	54	F
Caso 26	N. Ovario	66	F	Caso 26	N. Pulmón	82	V	Caso 26	N. Colon	76	V
Caso 27	N. Pulmón	73	F	Caso 27	T. Mieloma	65	V	Caso 27	N. Próstata	68	V
Caso 28	N. Sigma	43	F	Caso 28	N. Pulmón	65	V	Caso 28	N. Pulmón	57	V
Caso 29	N. Recto	78	V	Caso 29	N. Páncreas	67	V	Caso 29	N. Próstata	81	V
Caso 30	N. Próstata	80	V	Caso 30	N. Colon	86	F	Caso 30	N. Mama	56	F
Caso 31	N. Próstata	67	V	Caso 31	N. Colon	63	V	Caso 31	N. Colon	63	F
Caso 32	N. Recto	62	V	Caso 32	N. Pulmón	62	V	Caso 32	N. Sigma	72	F
Caso 33	N. Recto	82	V	Caso 33	N. Pulmón	59	V	Caso 33	N. Recto	56	V
Caso 34	N. Colon	57	F	Caso 34	N. Próstata	78	V	Caso 34	N. Vesical	78	V
Caso 35	N. Gástrica	66	F	Caso 35	N. Sigma	65	F	Caso 35	N. Mama	64	F
Promedio	67,49			Promedio	67,49			Promedio	69,11		
DS	10,23			DS	11,95			DS	9,427		
Max	82			Max	91			Max	91		
Min	34			Min	33			Min	49		
V	18			V	27			V	18		
F	17			F	8			F	17		

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida FTD: Fentanilo-Transdérmico



**Tabla XII.** Distribución de patologías por grupos.

	RSL	SMLS	FTD
Neoplasia Recto	10	3	5
Neoplasia Vesical	5	6	5
Neoplasia Próstata	4	5	4
Neoplasia Pulmón	3	6	4
Neoplasia Mama	3	1	3
Neoplasia Colon-Sigma	3	4	5
Neoplasia Gástrica	1	1	1
Neoplasia Páncreas	1	1	1
Neoplasia Vulva	0	1	0
Neoplasia Endometrio	1	0	1
Neoplasia Ovario	1	0	1
Tumor Retroperitoneal	0	2	1
Neoplasia Renal	0	1	1
Neoplasia Esófago	0	2	1
Tumor Mieloma	0	1	0
Neoplasia Orofaringea	0	1	0
Tumor Melanoma	2	0	1
Neoplasia Tiroides	1	0	1
	35	35	35

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida FTD: Fentanilo-Transdérmico



**Tabla XIII.** Valoración del estado general al inicio del estudio por grupos. Escala de Karnofsky.

	RSL	SMLS	FTD
Caso 1	80	80	80
Caso 2	70	70	70
Caso 3	60	60	60
Caso 4	70	70	70
Caso 5	60	60	60
Caso 6	70	70	70
Caso 7	50	50	50
Caso 8	60	60	60
Caso 9	70	70	70
Caso 10	50	50	50
Caso 11	60	60	60
Caso 12	50	50	50
Caso 13	50	50	50
Caso 14	50	60	60
Caso 15	60	60	60
Caso 16	40	50	50
Caso 17	60	50	50
Caso 18	60	60	60
Caso 19	40	50	50
Caso 20	50	60	60
Caso 21	70	70	60
Caso 22	60	60	60
Caso 23	60	60	60
Caso 24	50	50	60
Caso 25	60	60	60
Caso 26	70	60	60
Caso 27	70	70	60
Caso 28	60	60	60
Caso 29	80	80	80
Caso 30	50	50	50
Caso 31	50	50	70
Caso 32	60	60	60
Caso 33	50	70	70
Caso 34	60	60	60
Caso 35	60	60	60
Máximo	80	80	80
Mínimo	40	50	50
Media	59,14	60,286	60,571
DS	9,813	8,57	8,0231

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida FTD: Fentanilo-Transdérmico



#### 4.1. CALIDAD DE VIDA

---

Los resultados globales en calidad de vida obtenidos al comienzo del estudio y al final del mismo (60 días) en cada uno de los grupos se muestran en la Tabla XIV. Se trata de la puntuación global, sin ponderar las medias según las instrucciones explícitas del WHOQoL-BREF.

Al inicio, los 3 grupos presentan una puntuación mínima de 61 puntos y máxima de 79 puntos, con una media de  $73,06 \pm 3,43$  en el grupo RSL;  $72,09 \pm 4,59$  en el grupo SMLS;  $72,97 \pm 4,39$  en el grupo FTD.

A los 60 días, la mínima en todos los grupos es de 77 y la máxima es de 89 en los grupos RSL y SMLS, y 93 en el grupo FTD, promedio de  $83,2 \pm 3,04$  en el grupo RSL;  $83,43 \pm 2,86$  en el grupo SMLS;  $84,37 \pm 4,07$  en el grupo FTD.



Tabla XIV. Calidad de vida por grupos: visitas basal y a los 60 días.

		RSL		SMLS		FTD	
		0	60	0	60	0	60
Caso	1	74	85	74	85	61	77
Caso	2	72	82	67	82	66	78
Caso	3	71	80	68	83	61	77
Caso	4	71	77	76	87	66	78
Caso	5	73	81	73	79	75	87
Caso	6	73	84	66	84	76	88
Caso	7	69	82	70	81	75	85
Caso	8	72	83	79	84	73	82
Caso	9	77	87	77	86	79	85
Caso	10	72	79	72	82	68	85
Caso	11	70	84	70	84	76	82
Caso	12	61	81	72	82	79	87
Caso	13	66	84	68	89	77	88
Caso	14	75	86	61	87	71	80
Caso	15	76	82	66	83	75	85
Caso	16	75	84	61	80	76	81
Caso	17	73	82	66	84	78	84
Caso	18	79	89	75	82	71	86
Caso	19	74	87	76	89	76	82
Caso	20	76	83	75	87	75	87
Caso	21	73	80	73	83	74	88
Caso	22	72	84	67	80	71	90
Caso	23	71	82	77	87	69	88
Caso	24	75	89	76	87	76	86
Caso	25	76	87	79	85	73	83
Caso	26	78	83	73	82	74	90
Caso	27	71	80	71	85	73	92
Caso	28	76	87	75	82	75	85
Caso	29	75	87	76	80	77	82
Caso	30	74	85	73	77	72	81
Caso	31	74	82	74	81	70	80
Caso	32	75	85	76	84	74	81
Caso	33	76	82	75	85	76	85
Caso	34	73	80	73	82	72	93
Caso	35	69	77	73	80	74	85
<b>Máxima</b>		79	89	79	89	79	93
<b>Mínima</b>		61	77	61	77	61	77
<b>Media</b>		73,06	83,2	72,09	83,43	72,97	84,38
<b>DS</b>		3,429	3,047	4,59	2,862	4,396	4,07

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida FTD: Fentanilo-Transdérmico



Cuando comparamos la calidad de vida de los 3 grupos – Tabla XV- en la visita basal observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, o lo que es lo mismo, en la visita basal los grupos son homogéneos, por lo que se pueden comparar:

- RSL0- SML0 ( t= 1,099; p=0,279)
- RSL0- FTDO (t=0,090; p=0,929)
- SML0-FTDO (t=0,830; p=0,412)

**Tabla XV.** Calidad de vida. Comparación de los grupos en visita Basal

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	RSL0 - SML0	,971	5,227	,884	-,824	2,767	1,099	34	,279
Par 2	SML0 - FTDO	-,886	6,314	1,067	-3,055	1,283	-,830	34	,412
Par 3	RSL0 - FTDO	,086	5,638	,953	-1,851	2,022	,090	34	,929

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTDO: Fentanilo Transdérmico  
t = t de student; gl = grado de libertad; sig. (bilateral) = p-valor

A los 60 días volvemos a pasar el cuestionario WHOQoL a los 3 grupos, con los siguientes resultados (Tabla XVI):

- Los pacientes del grupo RSL mejoran su calidad de vida una media de 10,143 puntos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (t=18,589; p<0,0005)
- Los pacientes del grupo SMLS muestran una mejoría media de 11,343 puntos, también estadísticamente significativa (t=13,406; p<0,0005)
- Los pacientes del grupo FTDO, a su vez, mejoran una media de 11,4 puntos la calidad de vida, de nuevo estadísticamente significativa (t=15,468; p<0,0005)

**Tabla XVI.** Calidad de vida. Comparación entre visitas basal y a los 60 días

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	RSL0 - RSL60	-10,143	3,228	,546	-11,252	-9,034	-18,589	34	,000
Par 2	SMLS0 - SMSL60	-11,343	5,006	,846	-13,062	-9,623	-13,406	34	,000
Par 3	FTD0 - FTD60	-11,400	4,360	,737	-12,898	-9,902	-15,468	34	,000

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico  
 t = t de student; gl = grado de libertad; sig. (bilateral) = p-valor

Cuando comparamos la calidad de vida de los 3 grupos en la visita a los 60 días – Tabla XVII- observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, es decir, con los tres sistemas se ha conseguido mejorar la calidad de vida:

- RSL60- SLML60 (t= 0,358; p=0,723)
- RSL60- FTD60 (t=1,298; p=0,203)
- SMSL60-FTD60 (t=1,113; p=0,273)

**Tabla XVII.** Calidad de vida. Comparación de los grupos a los 60 días.

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	RSL60 - SMSL60	-,229	3,781	,639	-1,528	1,070	-,358	34	,723
Par 2	RSL60 - FTD60	-1,171	5,338	,902	-3,005	,662	-1,298	34	,203
Par 3	SMSL60 - FTD60	-,943	5,011	,847	-2,664	,779	-1,113	34	,273

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico  
 t = t de student; gl = grado de libertad; sig. (bilateral) = p-valor

El análisis de los datos globales, sin embargo, debe completarse con los resultados por áreas, de acuerdo a la puntuación ponderada del cuestionario WHOQoL-BREF (Apéndice 2) y siguiendo el siguiente esquema:

- Cuestiones Q1 + Q2: valores teóricos, versan sobre cuestiones generales sobre calidad de vida y salud, que fluctúan entre 2 y 10 como valores mínimos y máximos respectivamente.
- Área 1. Salud física: **Integrada** por siete facetas, que se corresponden a la suma de las preguntas Q3 + Q4 + Q10 + Q15 + Q16 + Q17 + Q18. Las puntuaciones oscilan entre 7 y 35 como valores mínimos y máximos respectivamente
- Área 2. Psicológica: Compuesta por seis facetas, correspondientes a las preguntas Q5 + Q6 + Q7 + Q11 + Q19 + Q26. La puntuación total oscila entre 6 y 30 como valores mínimos y máximos respectivamente.
- Área 3. Relaciones sociales: Esta área comprende tres facetas, equivalentes a las preguntas Q20 + Q21 + Q22. Los valores varían entre 3 y 15 como mínimos y máximos respectivamente.
- Área 4. Ambiente: Área articulada en torno a ocho facetas, y valorada a través de las cuestiones Q8 + Q9 + Q12 + Q13 + Q14 + Q23 + Q24 + Q25. Obtenemos entre 8 y 40 puntos como valores mínimos y máximos.

Los valores obtenidos se hallan resumidos en la Tabla XVIII y los resultados por grupos de estudio pasamos a detallarlos a continuación.



**Tabla XVIII. Calidad de vida.** Resumen estadístico por grupos. Estadística descriptiva.

	RSL		SMLS				FTD					
	0	DS	60	DS	0	DS	60	DS	0	DS	60	DS
Q-1 / Q-2	5,17	± 1,09	6,62	± 0,91	5,28	± 1,17	6,57	± 0,98	4,97	± 1,22	6,8	± 0,79
A. Física	20,20	± 2,29	24,46	± 1,4	20,34	± 2,27	24,4	± 1,49	19,71	± 2,16	23,62	± 1,79
A.Psicológica	18,14	± 1,80	18,22	± 1,6	18,34	± 1,85	18,28	± 1,6	16,11	± 1,95	18,48	± 1,61
A. Social	10,06	± 0,72	10	± 0,87	10	± 0,69	10,02	± 0,89	10,11	± 0,72	10,17	± 0,78
Ambiente	24,82	± 2,53	26,17	± 1,5	24,57	± 3,07	26,37	± 1,66	24,54	± 2,72	26,82	± 2,07
Suma	73,06		83,2		72,08		83,43		72,97		84,38	
DS	3,43		3,04		4,59		2,86		4,39		4,07	

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida FTD: Fentanilo-Transdérmico



---

**GRUPO Reservorio Subdural Lumbar (RSL)**

---

Los pacientes del grupo Reservorio Subdural Lumbar (Grupo RSL), evaluados en visita basal y a los 60 días presentan los siguientes resultados por áreas de calidad de vida:

(Tablas XIX, XX, XXI y Apéndices 3 y 4).

- **Q1 + Q2:** Al comienzo del estudio obtenemos como estadísticos descriptivos: mínimo 3, máximo 6, media  $4,91 \pm 0,95$ ; A los 60 días obtenemos: mínimo 5, máximo 9, media  $6,57 \pm 0,98$ . Ello refleja una mejoría media de 1,65 puntos en estos valores teóricos, y esta diferencia es estadísticamente significativa ( $t=6,477$ ;  $p<0,0005$ )
- **Área 1. Salud física:** Al inicio del estudio los valores son: mínimo 14, máximo 22, media  $19,34 \pm 1,81$ . A los 60 días: mínimo 19, máximo 25, media  $22,23 \pm 1,46$ . Los resultados muestran un aumento medio de 2,88 puntos, diferencia estadísticamente significativa ( $t=8,78$ ;  $p<0,0005$ ).
- **Área 2. Psicológica:** En visita basal obtenemos: mínimo 12, máximo 20, media  $15,43 \pm 1,38$ . A los 60 días: mínimo 15, máximo 22, media  $18,23 \pm 1,61$ . Al final del estudio, el área psicológica refleja una mejoría de 2,80 puntos de media, diferencia estadísticamente significativa ( $t=8,68$ ;  $p<0,0005$ ).
- **Área 3. Relaciones sociales:** Los resultados en visita basal son: mínimo 8, máximo 12, media  $9,77 \pm 0,88$ . A los 60 días: mínimo 8, máximo 12, media  $10 \pm 0,87$ . Si bien, el área social aumenta una media 2,88 puntos, esta diferencia NO es estadísticamente significativa ( $t=1,07$ ;  $p=0,292$ )
- **Área 4. Ambiente:** Al inicio del estudio se obtiene: mínimo 17, máximo 27, media  $23,6 \pm 2,32$ . A los 60 días: mínimo 23, máximo 30, media  $26,17 \pm 1,5$ . Esta área muestra una mejoría cuantitativamente significativa de 6,26 puntos de media, y esta diferencia es estadísticamente significativa ( $t=6,26$ ;  $p<0,0005$ )

**Tabla XIX.-** Calidad de vida. Grupo RSL. Estadística descriptiva en visita basal.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
QRSL0	35	3	6	4,91	,951
FISICARSL0	35	14	22	19,34	1,814
PSICORSL0	35	12	20	15,43	1,378
SOCIALRSL0	35	8	12	9,77	,877
AMBIRSL0	35	17	27	23,60	2,316
RSL0	35	61	79	73,06	3,429
N válido (según lista)	35				

Q=Q-1/Q-2; Física= A. física; Psico= A. Psicológica; Social= A. Social; Ambi=ambiente  
 RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico

**Tabla XX.** Calidad de vida. Grupo RSL. Estadística descriptiva a los 60 días

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
QRSL60	35	5	9	6,57	,979
FISICARSL60	35	19	25	22,23	1,457
PSICORSL60	35	15	22	18,23	1,610
SOCIALRSL60	35	8	12	10,00	,874
AMBIRSL60	35	23	30	26,17	1,505
RSL60	35	77	89	83,20	3,047
N válido (según lista)	35				

Q=Q-1/Q-2; Física= A. física; Psico= A. Psicológica; Social= A. Social; Ambi=ambiente  
 RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico

**Tabla XXI.** Calidad de vida. Grupo RSL. Comparación entre visitas basal y a los 60 días.

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	QRSL0 - QRSL60	-1,657	1,514	,256	-2,177	-1,137	-6,477	34	,000
Par 2	FISICARSL0 - FISICARSL60	-2,886	2,518	,426	-3,751	-2,021	-6,780	34	,000
Par 3	PSICORSL0 - PSICORSL60	-2,800	1,907	,322	-3,455	-2,145	-8,688	34	,000
Par 4	SOCIALRSL0 - SOCIALRSL60	-,229	1,262	,213	-,662	,205	-1,071	34	,292
Par 5	AMBIRSL0 - AMBIRSL60	-2,571	2,429	,411	-3,406	-1,737	-6,263	34	,000

Q=Q-1/Q-2; Física= A. física; Psico= A. Psicológica; Social= A. Social; Ambi=ambiente  
RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico  
t = t de student; gl = grado de libertad; sig. (bilateral) = p-valor

---

**GRUPO Sulfato de Morfina de Liberación Sostenida (SMLS)**

---

Los pacientes del Grupo de Sulfato de Morfina de Liberación Sostenida (SMLS), tras contestar al formulario autoadministrado sobre calidad de vida WHOQoL-BREF en visita basal y a los 60 días, ofrecen los siguientes resultados:

(Tablas XXII, XXIII, XIV, y Apéndices 5 y 6)

- **Q1 + Q2:** Al comienzo del estudio: mínimo 3, máximo 6, media  $4,97 \pm 0,92$ . A los 60 días: mínimo 5, máximo 9, media  $6,57 \pm 0,98$ . Es decir, se registra una mejoría media de 1,60 puntos, diferencia estadísticamente significativa ( $t=7,775$ ;  $p<0,0005$ ).
- **Área 1. Salud física:** Obtenemos en visita basal: mínimo 14, máximo 22, media  $19,11 \pm 1,83$ . Obtenemos a los 60 días: mínimo 19, máximo 25, media  $22,17 \pm 1,54$ . Este área refleja así una mejoría media de 3,057 puntos, y es estadísticamente significativa ( $t=7,61$ ;  $p<0,0005$ ).
- **Área 2. Psicológica:** Al inicio del estudio las puntuaciones son: mínimo 12, máximo 20, media  $15,57 \pm 1,84$ . Obtenemos a los 60 días: mínimo 15, máximo 22, media  $18,29 \pm 1,60$ . El área psicológica aumenta 2,71 puntos de media al final del estudio y esta mejoría es estadísticamente significativa ( $t=6,90$ ;  $p<0,0005$ ).
- **Área 3. Relaciones sociales:** Obtenemos al comienzo del estudio: mínimo 7, máximo 10, media  $9,49 \pm 0,85$ . Obtenemos a los 60 días: mínimo 8, máximo 12, media  $10,03 \pm 0,89$ . Se refleja una mejoría de 0,643 puntos de media en las facetas que componen las relaciones sociales, siendo estadísticamente significativa ( $t=2,53$ ;  $p=0,016$ ).
- **Área 4. Ambiente:** En visita basal se obtiene: mínimo 17, máximo 27, media  $22,94 \pm 2,63$ . Obtenemos a los 60 días: mínimo 23, máximo 31, media  $26,37 \pm 1,66$ . Al final de estudio la mejora media es de 3,42 puntos, y es una diferencia estadísticamente significativa ( $t=6,84$ ;  $p<0,0005$ ).

**Tabla XXII.** Calidad de Vida. Grupo SMLS. Estadística descriptiva visita basal.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
QSMLS0	35	3	6	4,97	,923
FISICASMLS0	35	14	22	19,11	1,827
PSICOSMLS0	35	12	20	15,57	1,836
SOCIALSMSL0	35	7	10	9,49	,853
AMBISMLS0	35	17	27	22,94	2,634
SMLS0	35	61	79	72,09	4,598
N válido (según lista)	35				

Q=Q-1/Q-2; Física= A. física; Psico= A. Psicológica; Social= A. Social; Ambi=ambiente  
 RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico

**Tabla XXIII.** Calidad de Vida. Grupo SMLS. Estadística descriptiva a los 60 días.

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
QSMLS60	35	5	9	6,57	,979
FISICASMLS60	35	19	25	22,17	1,543
PSICOSMLS60	35	15	22	18,29	1,601
SOCIALSMSL60	35	8	12	10,03	,891
AMBISMLS60	35	23	31	26,37	1,664
SMLS60	35	77	89	83,43	2,862
N válido (según lista)	35				

Q=Q-1/Q-2; Física= A. física; Psico= A. Psicológica; Social= A. Social; Ambi=ambiente  
 RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico

**Tabla XXIV.** Calidad de Vida. Grupo SMLS. Comparación entre visitas basal y a los 60 días.

		Prueba de muestras relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Diferencias relacionadas				95% Intervalo de confianza para la diferencia			
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Inferior				
Par 1	QSMLS0 - QSMLS60	-1,600	1,218	,206	-2,018	-1,182	-7,775	34	,000
Par 2	FISICASMLS0 - FISICASMLS60	-3,057	2,376	,402	-3,873	-2,241	-7,613	34	,000
Par 3	PSICOSMLS0 - PSICOSMLS60	-2,714	2,359	,399	-3,524	-1,904	-6,808	34	,000
Par 4	SOCIALSMLS0 - SOCIALSMLS60	-,543	1,268	,214	-,979	-,107	-2,532	34	,016
Par 5	AMBISMLS0 - AMBISMLS60	-3,429	2,963	,501	-4,447	-2,411	-6,845	34	,000

Q=Q-1/Q-2; Física= A. física; Psico= A. Psicológica; Social= A. Social; Ambi=ambiente  
 RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico  
 t = t de student; gl = grado de libertad; sig. (bilateral) = p-valor

---

**GRUPO Fentanilo Transdérmico (FTD).**

---

En el grupo de pacientes tratados con Fentanilo Transdérmico (FTD) los resultados de la encuesta sobre calidad de vida WHOQoL-BREF, por áreas, en visita basal y a los 60 días son los siguientes:

(Tablas XXV, XXVI, XXVII y Apéndice 7 y 8)

- **Q1 + Q2:** Al inicio del estudio obtenemos: mínimo 2, máximo 7, media  $4,86 \pm 1,17$ . A los 60 días: mínimo 5, máximo 9, media  $6,63 \pm 1,003$ . Es decir, las cuestiones generales sobre calidad de vida y salud experimentan una mejoría media de 1,65 puntos, diferencia estadísticamente significativa ( $t=11,125$ ;  $p<0,0005$ ).

- **Área 1. Salud física:** Obtenemos al comienzo del estudio: mínimo 14, máximo 22, media  $19,2 \pm 1,92$ . Obtenemos a los 60 días: mínimo 19, máximo 26, media  $22,26 \pm 1,72$ . El área física mejora una media de 3,07 puntos y ésta es estadísticamente significativa ( $t=11,65$ ;  $p<0,0005$ ).

- **Área 2. Psicológica:** Obtenemos al comienzo del estudio: mínimo 12, máximo 20, media  $15,54 \pm 1,52$ . A los 60 días: mínimo 16, máximo 22, media  $18,49 \pm 1,62$ . Esta área refleja un aumento de 2,94 puntos y es estadísticamente significativa ( $t=12,507$ ;  $p<0,0005$ ).

- **Área 3. Relaciones sociales:** Obtenemos al comienzo del estudio: mínimo 8, máximo 12, media  $9,91 \pm 0,72$ . Obtenemos a los 60 días: mínimo 8, máximo 12, media  $10,17 \pm 0,78$ . El área social mejora tan sólo una media de 0,249 puntos, si bien es igualmente estadísticamente significativa ( $t=2,49$ ;  $p=0,018$ ).

- **Área 4. Ambiente:** Obtenemos al comienzo del estudio: mínimo 17, máximo 27, media  $23,46 \pm 2,59$ . A los 60 días los resultados son: mínimo 23, máximo 31, media  $26,83 \pm 2,08$ . Los pacientes muestran una mejoría media de 3,31 puntos en el área ambiental y esta diferencia es estadísticamente significativa ( $t=7,83$ ;  $p<0,0005$ ).

**Tabla XXV.** Calidad de Vida. Grupo FTD. Estadística descriptiva visita basal

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
QFTD0	35	2	7	4,86	1,167
FISICAFTD0	35	14	22	19,20	1,922
PSICOFTD0	35	12	20	15,54	1,521
SOCIALFTD0	35	8	12	9,91	,702
AMBIFTD0	35	17	27	23,46	2,593
FTD0	35	61	79	72,97	4,396
N válido (según lista)	35				

Q=Q-1/Q-2; física= A. física; Psico= A. Psicológica; Social= A. Social; Ambi=ambiente  
 RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico

**Tabla XXVI.** Calidad de Vida. Grupo FTD. Estadística descriptiva a los 60 días

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
QFTD60	35	5	9	6,63	1,003
FISICAFTD60	35	19	26	22,26	1,721
PSICOFTD60	35	16	22	18,49	1,616
SOCIALFTD60	35	8	12	10,17	,785
AMBIENFTD60	35	23	31	26,83	2,079
FTD60	35	77	93	84,37	4,073
N válido (según lista)	35				

Q=Q-1/Q-2; Física= A. física; Psico= A. Psicológica; Social= A. Social; Ambi=ambiente  
 RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico

**Tabla XXVII.** Calidad de Vida. Grupo FTD. Comparación entre visitas basal y a los 60 días.

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	QFTD0 - QFTD60	-1,771	,942	,159	-2,095	-1,448	-11,125	34	,000
Par 2	FISICAFD0 - FISICAFD60	-3,057	1,552	,262	-3,590	-2,524	-11,654	34	,000
Par 3	PSICOFTD0 - PSICOFTD60	-2,943	1,392	,235	-3,421	-2,465	-12,507	34	,000
Par 4	SOCIALFTD0 - SOCIALFTD60	-,257	,611	,103	-,467	-,047	-2,491	34	,018
Par 5	AMBIENFTD0 - AMBIENFTD60	-3,371	2,545	,430	-4,246	-2,497	-7,838	34	,000

Q=Q-1/Q-2; física= A. física; Psico= A. Psicológica; Social= A. Social; Ambi=ambiente  
 RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico  
 t = t de student; gl = grado de libertad; sig. (bilateral) = p-valor



---

## 4.2 INTENSIDAD DEL DOLOR.

---

La intensidad del dolor se realiza mediante la suma de los valores del dolor en reposo, en movimiento y la Escala de Valoración Analógica (EVA) (Apéndice 1). Los valores teóricos oscilan entre 0 (ausencia de dolor) y 30 (máximo dolor). La medición se efectúa en visita basal, a los 30 y a los 60 días, y los resultados obtenidos se resumen en la Tabla XXVIII.

Por grupos, los valores obtenidos se sintetizan a continuación:

**Grupo RSL:** al comienzo del estudio muestra los siguientes resultados: mínimo de 19 en 2 casos y un máximo de 30 en 6 casos con una media de  $23,86 \pm 4$ .

- A los 30 días del estudio los resultados son: mínimo de 0 en 1 caso y un máximo de 19 en 1 caso con una media de  $9,23 \pm 5,50$ .
- A los 60 días los resultados son: mínimo de 0 en 15 casos y máximo de 9 en 1 caso con una media de  $0,94 \pm 1,63$ .

Es decir, a los 60 días, se alcanza una reducción media de de 22 puntos en la intensidad del dolor.

**Grupo SMLS.-** Inicio del estudio: mínimo de 18 en 3 casos y máximo de 30 en 6 casos con una media de  $23,11 \pm 4,19$ .

- A los 30 días: mínimo de 0 en 2 casos y máximo de 20 en 1 caso con una media de  $8,54 \pm 6,53$ .
- A los 60 días: mínimo de 0 en 12 casos y máximo de 9 en 1 caso con una media de  $1,46 \pm 1,96$ .

Ello nos indica una reducción de la intensidad del dolor de 21 puntos de media al final del estudio.

**Grupo FTD.**- Al comienzo del estudio: mínimo de 19 en 2 casos y máximo de 30 en 5 casos con una media de  $23,57 \pm 3,91$ .

- A los 30 días: mínimo de 4 en 1 caso y máximo de 19 en 1 caso con una media de  $10,31 \pm 2,98$ .
- A los 60 días: mínimo de 0 en 7 casos y máximo de 6 en 1 caso con una media de  $1,69 \pm 1,57$ .

Ello se traduce en que los pacientes del grupo FTD experimentan una mejoría de 22 puntos de media a los 60 días.

Tabla XXVIII. Intensidad del dolor por grupos: visitas basal, 30 y 60 días.

		RSL			SMLS			FTD		
		0	30	60	0	30	60	0	30	60
Caso	1	30	16	1	29	12	1	26	10	1
Caso	2	29	17	2	30	14	4	20	12	0
Caso	3	29	7	0	22	11	1	21	9	4
Caso	4	21	1	0	26	16	4	26	11	0
Caso	5	30	5	1	21	11	4	20	8	0
Caso	6	21	7	1	24	7	1	20	9	1
Caso	7	26	11	1	20	7	1	30	12	1
Caso	8	20	1	0	21	8	1	21	14	1
Caso	9	20	10	0	20	2	0	21	10	2
Caso	10	30	15	1	21	11	1	21	9	1
Caso	11	24	5	0	20	1	0	21	9	3
Caso	12	20	0	0	20	1	0	20	8	1
Caso	13	30	17	1	21	2	1	19	7	1
Caso	14	20	1	0	21	1	1	19	6	1
Caso	15	25	5	1	20	9	0	26	13	4
Caso	16	26	11	0	26	15	4	26	11	1
Caso	17	20	10	0	21	1	0	29	13	4
Caso	18	21	1	0	21	1	0	29	16	4
Caso	19	26	11	0	26	12	1	21	8	1
Caso	20	20	9	9	30	19	1	30	14	1
Caso	21	20	9	0	24	14	1	21	8	1
Caso	22	30	11	1	19	0	0	26	12	0
Caso	23	21	1	0	18	1	0	20	7	1
Caso	24	21	11	0	18	0	0	20	10	0
Caso	25	21	11	1	18	0	0	30	14	0
Caso	26	26	16	1	29	16	5	24	9	1
Caso	27	30	12	1	19	1	0	20	12	2
Caso	28	26	15	1	30	19	4	30	19	3
Caso	29	21	0	0	30	16	1	20	9	4
Caso	30	20	11	1	21	7	1	25	10	0
Caso	31	19	9	1	19	5	0	26	8	4
Caso	32	19	11	1	30	15	1	30	12	1
Caso	33	26	19	2	30	20	9	26	10	1
Caso	34	26	16	4	22	12	1	21	8	6
Caso	35	21	11	1	22	12	2	20	4	3
<b>Máxima</b>		30	19	9	30	20	9	30	19	6
<b>Minima</b>		19	0	0	18	0	0	19	4	0
<b>Media</b>		23,857	9,2286	0,9429	23,114	8,5429	1,4571	23,571	10,314	1,6857
<b>DS</b>		4,0011	5,5045	1,6259	4,1922	6,5275	1,9605	3,9054	2,9781	1,5675

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida FTD: Fentanilo-Transdérmico

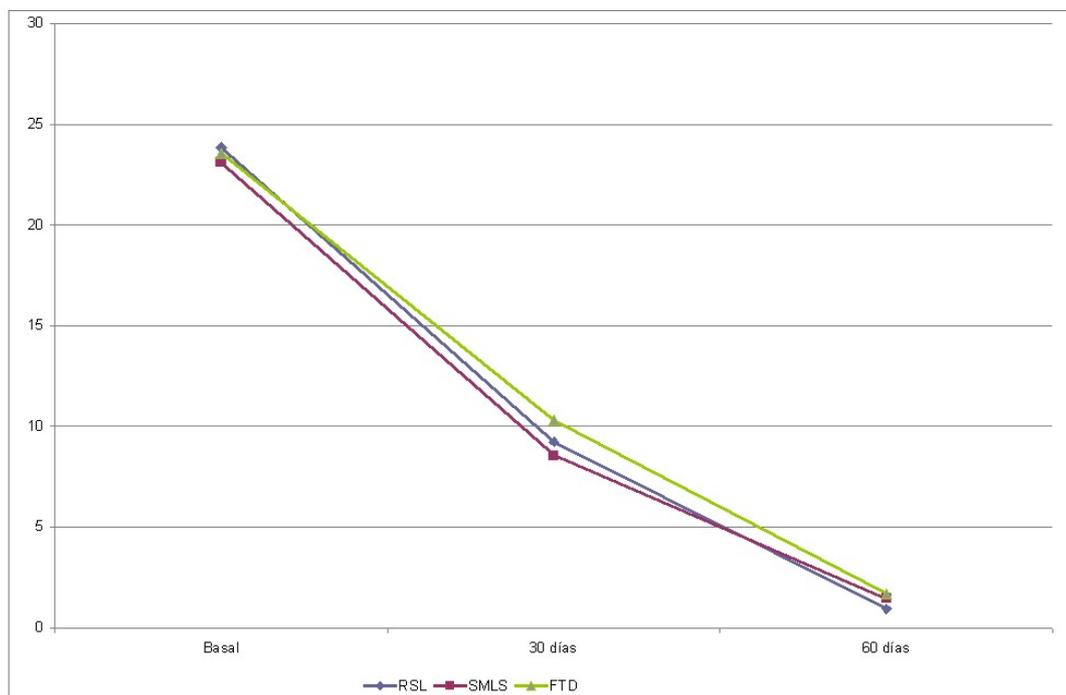


Figura 8: Disminución de la intensidad del dolor

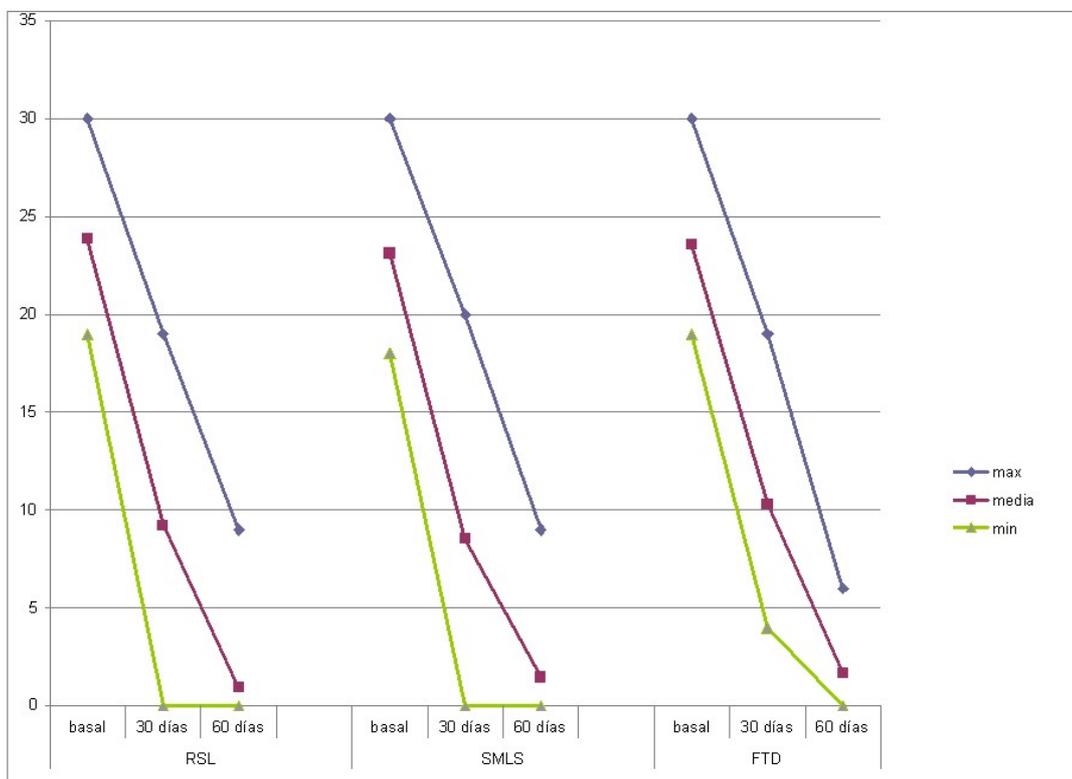


Figura 9: Intensidad del dolor. Estadística descriptiva

### Comparación entre los grupos en la visita basal.

Cuando comparamos la intensidad del dolor de los 3 grupos en la visita basal observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla XXIX). Es decir, se trata de grupos homogéneos por lo que se pueden comparar.

- RSL0- SLML0 ( t= 0,797 p=0,431)
- RSL0- FTDO (t=0,281 p=0,780)
- SMLS0-FTDO (t=0,544 p=0,590)

**Tabla XXIX.** Intensidad del dolor. Comparación entre los grupos en la visita basal.

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	RSL0 - SMLS0	,743	5,517	,932	-1,152	2,638	,797	34	,431
Par 2	RSL0 - FTDO	,286	6,008	1,015	-1,778	2,349	,281	34	,780
Par 3	SMLS0 - FTDO	-,457	4,973	,841	-2,165	1,251	-,544	34	,590

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTDO: Fentanilo Transdérmico  
t = t de student; gl = grado de libertad; sig. (bilateral) = p-valor

### Comparación entre la visita basal y a los 30 días.

Los resultados a los 30 días ofrecen una disminución en la intensidad del dolor de todos los grupos, estadísticamente significativa en todos ellos (Tabla XXX):

- En los pacientes del grupo RSL disminuye media de 14,62 puntos (t=17,95; p<0,0005).
- En el grupo SMLS la disminución media es de 14,57 puntos (t=23,62; p<0,0005).
- Los pacientes del grupo FTDO muestran, a su vez, una disminución media de 13,25 puntos (t=28,32; p<0,0005).

**Tabla XXX.** Intensidad del dolor. Comparación entre la visita basal y a los 30 días.

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	RSL0 - RSL30	14,629	4,821	,815	12,973	16,285	17,952	34	,000
Par 2	SMLS0 - SMLS30	14,571	3,648	,617	13,318	15,825	23,628	34	,000
Par 3	FTD0 - FTD30	13,257	2,769	,468	12,306	14,208	28,325	34	,000

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico  
 t = t de student; gl = grado de libertad; sig. (bilateral) = p-valor

### Comparación entre la visita basal y a los 60 días.

A los 60 días volvemos a medir la intensidad del dolor en todos los grupos de estudio y en comparación con los resultados obtenidos en visita basal, obtenemos reducciones del dolor en todos ellos, todas estadísticamente significativas (Tabla XXXI).

- El grupo RSL disminuye la intensidad del dolor una media de 22,91 puntos (t=31,93; p<0,0005).
- Los pacientes con SMLS disminuyen la intensidad del dolor una media de 21,65 puntos (t=38,33; p<0,0005).
- El grupo FTD disminuye una media de 21,88 puntos (t=31,20; p<0,0005)

**Tabla XXXI.** Intensidad del dolor. Comparación entre la visita basal y a los 60 días.

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	RSL0 - RSL60	22,914	4,245	,718	21,456	24,373	31,933	34	,000
Par 2	SMLS0 - SMLS60	21,657	3,343	,565	20,509	22,805	38,331	34	,000
Par 3	FTD0 - FTD60	21,886	4,150	,701	20,460	23,311	31,200	34	,000

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico  
 t = t de student; gl = grado de libertad; sig. (bilateral) = p-valor

### Comparación entre las visitas a los 30 y 60 días.

La comparación de los grupos entre los 30 y los 60 días, consecuentemente, ofrece a su vez disminuciones en la intensidad del dolor en todos los grupos, que de nuevo vuelven a ser todas ellas significativas. (Tabla XXXII).

- El grupo RSL disminuye una media de 8,28 puntos ( $t=9,37$ ;  $p<0,005$ ).
- El grupo SMLS reduce la intensidad del dolor una media de 7,08 puntos ( $t=7,82$ ;  $p<0,005$ )
- Los pacientes del grupo FTD experimentan una reducción media de 8,62 puntos ( $t=15,388$ ;  $p<0,005$ )

**Tabla XXXII.** Intensidad del dolor. Comparación entre las visitas a los 30 y 60 días.

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	RSL30 - RSL60	8,286	5,228	,884	6,490	10,081	9,377	34	,000
Par 2	SMLS30 - SMLS60	7,086	5,354	,905	5,246	8,925	7,829	34	,000
Par 3	FTD30 - FTD60	8,629	3,317	,561	7,489	9,768	15,388	34	,000

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico  
 t = t de student; gl = grado de libertad; sig. (bilateral) = p-valor

### Comparación entre los grupos en la visita a los 60 días.

Cuando comparamos la intensidad del dolor de los 3 grupos en la visita a los 60 días observamos que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos pero sí hay una tendencia a la significación entre el grupo de RSL y FTD. (Tabla XXXIII).

- RSL60- SMLS60 ( $t=1,27$   $p=0,212$ )
- RSL60- FTD60 ( $t=1,97$   $p=0,057$ )
- SMLS60-FTD60 ( $t=0,485$   $p=0,631$ )

**Tabla XXXIII.** Intensidad del dolor. Comparación entre los grupos a los 60 días.

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	RSL60 - SMLS60	-,514	2,393	,405	-1,336	,308	-1,271	34	,212
Par 2	RSL60 - FTD60	-,743	2,227	,377	-1,508	,022	-1,973	34	,057
Par 3	SMLS60 - FTD60	-,229	2,787	,471	-1,186	,729	-,485	34	,631

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico  
t = t de student; gl = grado de libertad; sig. (bilateral) = p-valor

### 4.3 DOSIS ANALGÉSICAS

Tabla XXXIV. Dosis de opioides por grupos: basal, 30 y 60 días.

		RSL			SMLS			FTD		
		0	30	60	0	30	60	0	30	60
Caso	1	5	5	5	20	40	40	25	50	50
Caso	2	5	7,5	7,5	20	20	20	25	50	50
Caso	3	5	5	5	20	20	20	25	50	50
Caso	4	5	7,5	7,5	20	40	40	25	25	50
Caso	5	5	5	5	20	40	40	25	100	100
Caso	6	5	5	5	20	20	20	25	25	25
Caso	7	5	10	10	20	40	40	25	50	50
Caso	8	5	5	5	20	40	40	25	25	25
Caso	9	5	5	7,5	20	20	20	25	25	25
Caso	10	5	7,5	7,5	20	40	60	25	25	25
Caso	11	5	5	5	20	20	20	25	25	25
Caso	12	5	5	5	20	20	20	25	25	50
Caso	13	5	7,5	10	20	20	20	25	50	50
Caso	14	5	5	5	20	20	20	25	25	25
Caso	15	5	5	5	20	40	40	25	75	75
Caso	16	5	10	15	20	40	40	25	25	25
Caso	17	5	7,5	10	20	20	20	25	50	50
Caso	18	5	5	5	20	20	20	25	25	25
Caso	19	5	7,5	7,5	20	40	40	25	50	75
Caso	20	5	7,5	10	20	100	180	25	25	25
Caso	21	5	5	5	20	40	40	25	25	25
Caso	22	5	7,5	7,5	20	20	20	25	25	25
Caso	23	5	5	5	20	20	20	25	50	50
Caso	24	5	7,5	7,5	20	20	20	25	50	75
Caso	25	5	7,5	10	20	20	20	25	75	100
Caso	26	5	7,5	10	20	40	60	25	25	25
Caso	27	5	7,5	10	20	20	20	25	25	25
Caso	28	5	7,5	10	20	80	180	25	50	75
Caso	29	5	2,5	5	20	60	60	25	25	25
Caso	30	5	7,5	10	20	40	40	25	75	75
Caso	31	5	7,5	10	20	40	40	25	25	25
Caso	32	5	10	20	20	100	200	25	25	25
Caso	33	5	10	15	20	100	180	25	25	25
Caso	34	5	10	15	20	40	60	25	25	25
Caso	35	5	7,5	10	20	60	120	25	75	75
Máxima		5	10	20	20	100	200	25	100	100
Mínima		5	2,5	5	20	20	20	25	25	25
Media		5	6,7857	8,3571	20	38,857	52,571	25	40	44,286
DS		0	1,8759	3,6351	0	23,735	52,263	0	20,292	23,55

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico

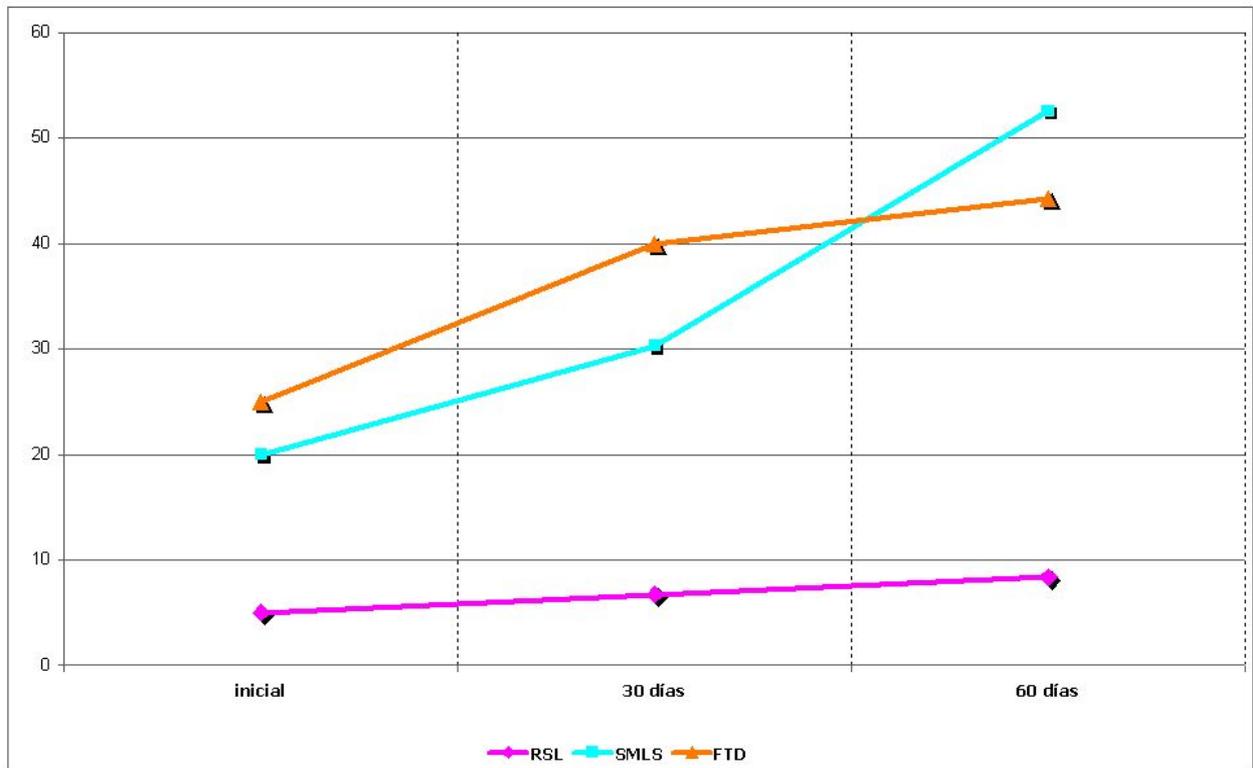


Figura 10: Evolución de las dosis por grupos.

**Grupo RSL. Tabla XXXV. Figura 9.**

Comenzamos con 5 mg a los que asignamos el valor de la unidad = 1

Al comienzo del estudio era de 5 mg en los 35 pacientes.

A los 30 días: era de un mínimo de 2,5 mg (mitad de la dosis inicial), en 1 caso y un máximo de 10 (doble de la dosis inicial) en 5 casos, con una media de  $6,79 \pm 3,64$ .

A los 60 días: era de un mínimo de 5 mg (dosis inicial) en 13 casos y un máximo de 20 (cuatro veces la dosis inicial) en 1 caso con una media de  $8,36 \pm 3,64$ .

**Tabla XXV.** Dosis de opioides. Grupo RSL, por días.

DOSIS	Dosis Inicial	Dosis 30 d.	Dosis 60 d.
2,5 mg		1	
5,0 mg	35	13	13
7,5 mg		16	7
10,0 mg		5	11
15,0 mg			3
20,0 mg			1

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar

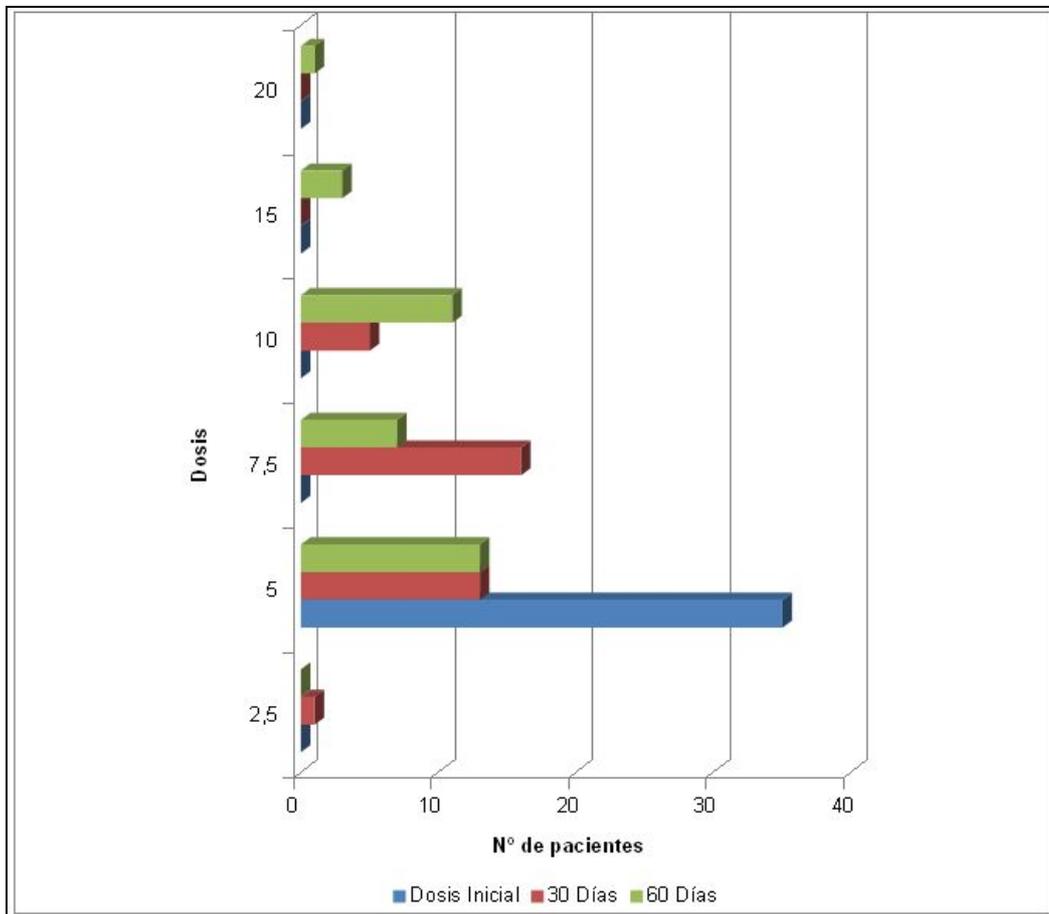


Figura 11. Evolución de dosis por días de tratamiento. Grupo RSL.

**Grupo SMLS. Tabla XXXVI. Figura 10.**

Comenzamos con 20 mg a los que asignamos el valor de la unidad = 1

Al comienzo del estudio era de 20 mg en los 35 pacientes.

A los 30 días: era de un mínimo de 20 mg (dosis inicial) en 15 casos y un máximo de 100 (cinco veces la dosis inicial) en 3 casos, con una media de  $38,86 \pm 23,74$ .

A los 60 días: era de un mínimo de 20 mg (dosis inicial) en 15 casos y un máximo de 200 (diez veces la dosis inicial) en 1 caso con una media de  $52,57 \pm 52,26$ .

**Tabla XXXVI.** Dosis de opioides. Grupo SMLS, por días.

DOSIS	Dosis Inicial	Dosis 30 d.	Dosis 60 d.
20 mg	35	15	15
40 mg		14	11
60 mg		2	4
80 mg		1	
100 mg		3	
120 mg			1
180 mg			3
200 mg			1

SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida

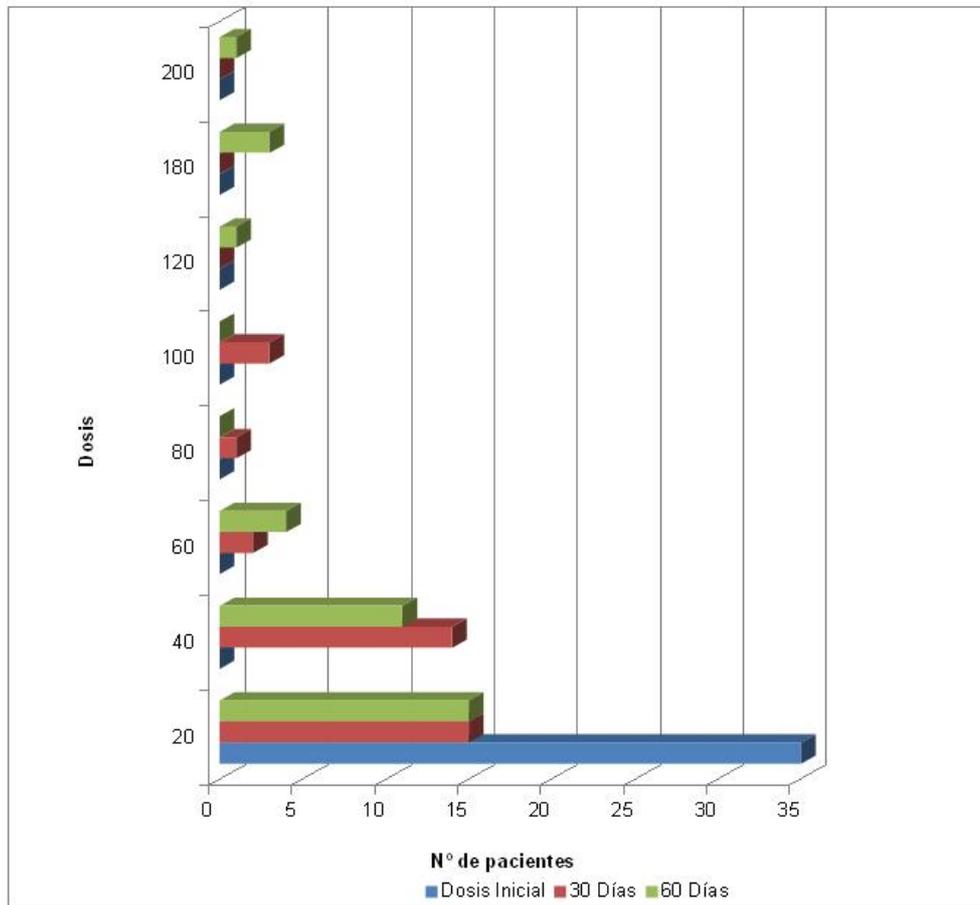


Figura 12: Evolución de dosis por días de tratamiento. Grupo SMLS.

**Grupo FTD. Tabla XXXVII. Figura 11.**

Comenzamos con 25 µg a los que asignamos el valor de la unidad = 1

Al comienzo del estudio era de 25 µg en los 35 pacientes.

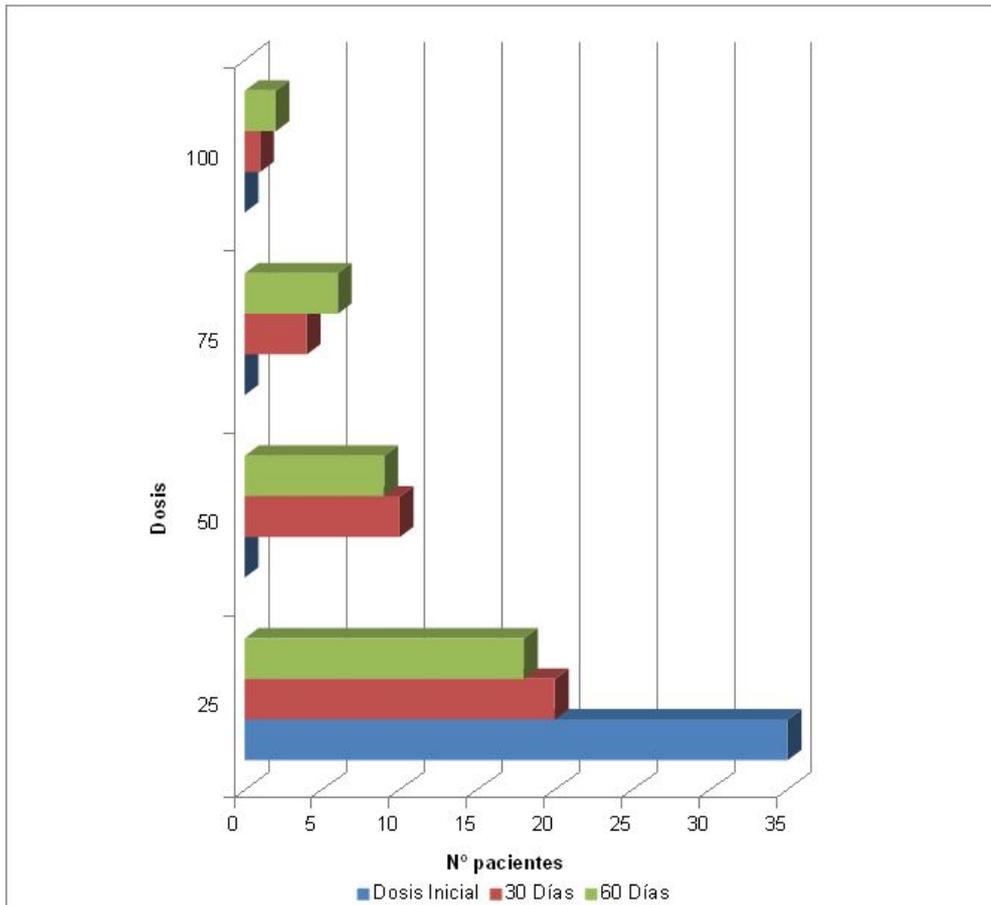
A los 30 días: era de un mínimo de 25 µg (dosis inicial), en 20 casos y un máximo de 100 µg (cuatro veces la dosis inicial) en 1 caso, con una media de  $40 \pm 20,29$ .

A los 60 días: mínimo de 25 µg (dosis inicial) en 18 casos y un máximo de 100 µg (cuatro veces la dosis inicial) en 2 casos con una media de  $44,28 \pm$  de 23,55.

**Tabla XXXVII.** Dosis de opioides. Grupo FTD, por días.

DOSIS	Dosis Inicial	Dosis 30 d.	Dosis 60 d.
25 mg	35	20	18
50 mg		10	9
75 mg		4	6
100 mg		1	2

FTD: Fentanilo-Transdérmico



**Figura 13:** Evolución de dosis por días de tratamiento. Grupo FTD.

### Comparación a los 30 días respecto a la visita basal.

A los 30 días el aumento de las dosis en el grupo RSL es de un 35,71% con respecto a la visita basal. En el grupo SMLS el aumento es del 92,29% situándose como el grupo que experimenta un aumento mayor, mientras que en el grupo FTD el porcentaje de aumento se sitúa en el 60%.

Al realizar un análisis detallado por grupos observamos:

- En el grupo RSL un paciente ha disminuido la dosis, mientras que 13 continúan igual, 16 pacientes han aumentado un 50% la dosis y 5 de ellos la han aumentado en un 100%. (Tabla XXXVIII).

**Tabla XXXVIII.** Dosis de opioides. Grupo RSL a los 30 días.

RSL30-0					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	-50	1	2,9	2,9	2,9
	0	13	37,1	37,1	40,0
	50	16	45,7	45,7	85,7
	100	5	14,3	14,3	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

- En el grupo SMLS 15 pacientes mantienen la misma dosis, 14 de ellos han aumentado un 100%, 2 pacientes han aumentado un 200%, uno ha aumentado un 300% y en 3 casos la dosis ha aumentado un 400%. (Tabla XXXIX).

**Tabla XXXIX.** Dosis de opioides. Grupo SMLS a los 30 días.

SMLS30-0					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	15	42,9	42,9	42,9
	100	14	40,0	40,0	82,9
	200	2	5,7	5,7	88,6
	300	1	2,9	2,9	91,4
	400	3	8,6	8,6	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

- En el grupo FTD, 20 pacientes continúan con la misma dosis, en 10 casos se ha aumentado un 100%, en 4 pacientes aumentó 200% y en 1 paciente el aumento fue del 300%. (Tabla XL).

**Tabla XL.** Dosis de opioides. Grupo FTD a los 30 días.

FTD30-0					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	20	57,1	57,1	57,1
	100	10	28,6	28,6	85,7
	200	4	11,4	11,4	97,1
	300	1	2,9	2,9	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

### Comparación del aumento de dosis entre la visita basal y a los 30 días.

Si comparamos estadísticamente la modificación de las dosis (Tabla XLI) entre los grupos encontramos:

- Entre los grupos RSL y FTD no hay un porcentaje diferente de modificación de dosis ( $t=1,57$ ;  $p=0,124$ ).
- Tampoco lo hay entre los grupos grupo SMLS y FTD ( $t=1,35$   $p=0,183$ )
- En cambio, sí hay un porcentaje diferente de modificación de dosis entre el grupo de RSL y SMLS ( $t=3,14$   $p=0,003$ ). Es decir, el porcentaje que se aumenta en el grupo SMLS es significativamente mayor que el que se hace en el grupo RSL.

**Tabla XLI.** Dosis de opioides. Comparación por grupos entre visita basal y a los 30 días.

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	RSL30-0 - SMLS30-0	-58,571	110,137	18,617	-96,405	-20,738	-3,146	34	,003
Par 2	RSL30-0 - FTD30-0	-24,286	91,049	15,390	-55,562	6,991	-1,578	34	,124
Par 3	SMLS30-0 - FTD30-0	34,286	149,397	25,253	-17,034	85,605	1,358	34	,183

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico  
 $t$  =  $t$  de student;  $gl$  = grado de libertad;  $sig.$  (bilateral) =  $p$ -valor

### Comparación a los 60 días respecto a la visita basal.

A los 60 días el aumento de la dosis respecto al día 0 es de 67,14% para el grupo RSL; del 162,86% para el grupo SMLS y del 77,14% para el grupo FTD, siendo de nuevo el grupo SMLS donde se experimenta un mayor aumento de las dosis.

En el análisis por grupos podemos observar:

- En el grupo RSL 13 pacientes mantienen la misma dosis, 7 pacientes han aumentado un 50%, 11 pacientes un 100%, 3 pacientes un 200% y en 1 caso el aumento ha sido del 300%. (Tabla XLII)

**Tabla XLII.** Dosis de opioides. Grupo RSL, comparación a los 60 días.

RSL60-0					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	13	37,1	37,1	37,1
	50	7	20,0	20,0	57,1
	100	11	31,4	31,4	88,6
	200	3	8,6	8,6	97,1
	300	1	2,9	2,9	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

- En el grupo SMLS observamos que 15 pacientes continúan con la dosis inicial, mientras que 11 pacientes han aumentado un 100%, en 4 casos el aumento ha sido del 200%, en 1 caso del 500%, en 3 pacientes del 800% y en 1 caso se llegó al 900%. (Tabla XLIII)

**Tabla XLIII.** Dosis de opioides. Grupo SMLS, comparación a los 60 días.

SMLS60-0					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	15	42,9	42,9	42,9
	100	11	31,4	31,4	74,3
	200	4	11,4	11,4	85,7
	500	1	2,9	2,9	88,6
	800	3	8,6	8,6	97,1
	900	1	2,9	2,9	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

- En el grupo FTD 18 pacientes mantienen la misma dosis a los 60 días, en 9 pacientes se ha aumentado un 100%, en 6 casos el aumento fue del 200% y en 2 pacientes del 300%. (Tabla XLIV)

**Tabla XLIV.** Dosis de opioides. Grupo FTD, comparación a los 60 días.

FTD60-0					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	18	51,4	51,4	51,4
	100	9	25,7	25,7	77,1
	200	6	17,1	17,1	94,3
	300	2	5,7	5,7	100,0
	Total	35	100,0	100,0	

#### Comparación del aumento de dosis entre la visita basal y a los 60 días.

Si comparamos de nuevo los porcentajes de modificación de las dosis entre grupos encontramos (Tabla XLV)

- Entre los grupos RSL y FTD no hay un porcentaje diferente de modificación de dosis ( $t=0,468$ ;  $p=0,643$ )
- Tampoco lo hay entre los grupos SMLS y FTD ( $t=1,785$   $p=0,083$ ), aunque esta diferencia tiende a la significación, es decir, en el grupo SMLS el aumento de dosis es mayor.
- Sí hay un porcentaje diferente de modificación de dosis entre el grupo de RSL y SMLS ( $t=2,51$   $p=0,017$ ). Es decir que el porcentaje de aumento en el grupo SMSL es significativamente mayor que del grupo RSL.

**Tabla XLV.** Dosis opioides: Comparación entre la visita basal y a los 60 días.

Prueba de muestras relacionadas									
		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	RSL60-0 - SMLS60-0	-95,714	225,366	38,094	-173,130	-18,298	-2,513	34	,017
Par 2	RSL60-0 - FTD60-0	-10,000	126,491	21,381	-53,451	33,451	-,468	34	,643
Par 3	SMLS60-0 - FTD60-0	85,714	284,029	48,010	-11,853	183,282	1,785	34	,083

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo Transdérmico  
 $t$  =  $t$  de student;  $gl$  = grado de libertad; sig. (bilateral) =  $p$ -valor

#### 4.4 EFECTOS ADVERSOS.

---

Se estudiaron también los posibles efectos adversos de las vías de analgesia con la intención de valorar el peso específico de su efecto en la calidad de vida. En la hoja de registro de datos del trabajo (Apéndice 1), se incluyeron aquellos efectos que estaban descritos en la literatura y otros que, debido a la farmacodinamia de los opioides, pudieran considerarse. Se recogieron los resultados a los 30 días de iniciado el tratamiento y a los 60 días (Tablas XLVI y XLVII).

Previamente, se obtuvo constancia de que al inicio del trabajo ningún paciente presentaba alguno de los síntomas estudiados, ni atribuibles a la medicación anterior.

En el análisis por grupos encontramos los siguientes episodios:

**Grupo RSL:** este grupo presenta 46 episodios a los 30 días: destacando 9 episodios de vómitos, 6 casos de alucinación-desorientación y 6 de mareos, 7 episodios de pruritos. También encontramos: 4 casos de estreñimiento, 3 episodios de boca seca, 3 de retención urinaria y 3 de náuseas, junto a un caso cada uno de acidez, dolor de estómago, somnolencia, sudoración y temblor.

Los episodios de vómitos obtienen significación estadística ( $p=0,0063$ ) frente a los episodios registrados en el resto de grupos (1 en el grupo SMLS; 3 en el grupo FTD). También los 6 casos de alucinación-desorientación son estadísticamente significativos ( $p=0,464$ ) frente a un solo caso en el grupo SMLS; y los mareos también resultan estadísticamente significativos ( $p=0,0104$ ) frente a 2 casos en el grupo FTD como veremos más adelante.

A los 60 días se detectan 23 episodios que se corresponden con: 6 casos de prurito y 6 de alucinación-desorientación, 4 casos de estreñimiento, 3 de retención urinaria y 3 de vómitos y un caso de boca seca.

En este momento del estudio los 6 casos de prurito y los 6 de alucinación-desorientación resultan estadísticamente significativos ( $p=0,0464$ ) frente a un solo caso de ambos en el grupo SMLS.

**Grupo SMLS:** los pacientes de este grupo a los 30 días presentan 31 episodios de efectos adversos: destacan 11 casos estreñimiento y 6 retenciones urinarias; también encontramos 3 episodios de boca seca y, con 2 episodios cada uno, acidez, somnolencia, dolor de estomago y prurito; finalmente, con un caso cada uno, vómitos, sudoración y alucinación-desorientación.

Los 11 episodios de estreñimiento alcanzan significación estadística ( $p=0,0414$ ) frente a los 4 casos que se registran tanto en el grupo RSL como en el FTD.

A los 60 días en el grupo SMLS se detectan 12 episodios, destacando 6 casos de estreñimiento, junto a 2 casos de boca seca y, con un episodio cada uno, acidez, prurito y sudoración; todos ellos sin significación estadística.

**Grupo FTD:** en el análisis a los 30 días presenta 24 episodios de efectos adversos que se reparten del siguiente modo: 5 casos de náuseas, 4 de sequedad bucal y 4 de estreñimiento, 3 casos de vómitos y 3 de somnolencia, 2 casos de mareos y 2 de prurito y uno de sudoración.

A los 60 días se detectan 9 episodios, destacando, con 3 casos cada uno, náuseas y estreñimiento, junto con 2 casos de boca seca y uno de somnolencia.

En el grupo FTD ningún efecto adverso alcanza significación estadística ni a los 30 ni a los 60 días.

**Tabla XLVI.** Efectos secundarios: comparación entre grupos a los 30 días.

Efecto secundario/nº de episodios*	RSL	SMLS	FTD	P
Acidez Gástrica	1	2	-	NS
Agitación	-	-	-	
Alergia	-	-	-	
Alucinación-Desorientación	6	1	-	0,0464
Boca Seca	3	3	4	NS
Depresión respiratoria	-	-	-	
Dolor de cabeza	-	-	-	
Dolor de estómago	1	2	-	NS
Estreñimiento	4	11	4	0,0414
Hemorragia	-	-	-	
Mareos	6	-	2	0,0104
Nauseas	3	-	5	NS
Pesadez de estómago	-	-	-	
Prurito	7	2	2	NS
Retención Urinaria	3	6	-	NS
Somnolencia	1	2	3	NS
Sudoración	1	1	1	NS
Temblor	1	-	-	NS
Vértigos	-	-	-	
Vómitos	9	1	3	0,0063

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo-Transdérmico

\*Un paciente puede tener más de 1 episodio.



**Tabla XLVII.** Efectos secundarios: comparación entre grupos a los 60 días.

Efecto secundario/nº de episodios*	RSL	SMLS	FTD	P
Acidez Gástrica	-	1	-	NS
Agitación	-	-	-	
Alergia	-	-	-	
Alucinación-Desorientación	6	1	-	0,0464
Boca Seca	1	2	2	NS
Depresión respiratoria	-	-	-	
Dolor de cabeza	-	-	-	
Dolor de estómago	-	-	-	
Estreñimiento	4	6	3	NS
Hemorragia	-	-	-	
Mareos	-	-	-	
Nauseas	-	-	3	NS
Pesadez de estómago	-	-	-	
Prurito	6	1	-	0,0464
Retención Urinaria	3	-	-	NS
Somnolencia	-	-	1	NS
Sudoración	-	1	-	NS
Temblor	-	-	-	
Vértigos	-	-	-	
Vómitos	3	-	-	NS

RSL: Reservorio-Subdural-Lumbar; SMLS: Sulfato-de-Morfina-Liberación-Sostenida; FTD: Fentanilo-Transdérmico

\*Un paciente puede tener más de 1 episodio.

## DISCUSIÓN

---

## 5.1. CALIDAD DE VIDA

---

La necesidad de medir la interacción entre el desarrollo de la enfermedad y la terapia aplicada en el paciente, en términos de calidad de vida, ya había sido indicada por Galbraith en 1958.

Al evaluar la calidad de vida de los individuos el principal problema con el que nos encontramos reside en definir lo que se va a medir. Como ya hemos visto en la introducción, desde los primeros intentos de medición hasta la actualidad, se ha evolucionado desde una definición conceptual hasta una serie de escalas que permiten medir la percepción general de salud. Tanto la vitalidad, como el dolor y la discapacidad, se dejan influir por las experiencias personales y por las expectativas de una persona. Actualmente (Ruiz-Ros y cols., 1992) existe un cierto acuerdo en la literatura universal, en que la calidad de vida se puede describir como el conjunto de cuatro factores dominantes: función física, estado psicológico, sociabilidad y somatización.

Este modelo está plasmado en el cuestionario WHOQoL desarrollado por la OMS (WHO, 1993), que contempla estas cuatro áreas: área física, psicológica, relaciones sociales y el ambiente. A ellas se añaden dos cuestiones previas sobre salud y evaluación general de calidad de vida.

Esta tesis sigue el diseño del WHOQoL-BREF que nos permite evaluar la incidencia de las distintas áreas en la calidad de vida del paciente oncológico, comparando tres distintas estrategias analgésicas.

En los resultados brutos, sin ponderar (Tabla XVIII), observamos que tras la aplicación de la analgesia, a los 60 días de tratamiento, se produce una mejoría de la calidad de vida significativamente estadística en todos los grupos. Por puntos, es mayor en el caso del grupo

FTD, seguido del grupo SMLS y, en tercer lugar, el grupo RSL, pero intergrupos no hay diferencias significativas, es decir, ninguna de las vías analgésicas se muestra superior a la otra.

En la revisión de la literatura científica no se han encontrado trabajos que comparen las tres vías analgésicas analizadas en esta tesis. Sí hay trabajos que comparan la morfina de administración sostenida (que correspondería al grupo SMLS del presente estudio) con el fentanilo transdérmico (grupo FTD de nuestro estudio) en pacientes oncológicos (Mercadante y cols., 2008; Wirz y cols., 2009; Clark y cols., 2004). En estos trabajos tampoco se encuentran diferencias significativamente estadísticas ni en calidad de vida, ni en intensidad del dolor, aunque sí una ligera significación en efectos adversos (Clark y cols., 2004) entre las dos vías. Nuestros resultados globales, igualmente, muestran una mayor percepción de CdV en el grupo del fentanilo transdérmico en valores absolutos a la vez que la ausencia de efectos adversos estadísticamente significativos en este grupo de estudio.

Ahmedzai (Ahmedzai y Brooks, 1997) encuentra -al preguntar preferencias a los pacientes- una respuesta significativa ( $p=0,037$ ) por el fentanilo transdérmico. También Payne (Payne y cols., 1998) encuentra mayor satisfacción ( $p = 0,035$ ) en el grupo del fentanilo transdérmico, sin que esté correlacionada ni con intensidad del dolor, sueño o síntomas. En todos los casos se concluye que esta preferencia puede deberse al menor número de episodios adversos asociados y su repercusión en el bienestar de los pacientes.

### **5.1.1. CUESTIONES PREVIAS: SALUD Y EVALUACIÓN GENERAL DE CALIDAD DE VIDA.**

---

Estas cuestiones previas reflejan la percepción del paciente como individuo, independiente del proceso clínico en el que está inmerso. Karnofsky, en 1949, se preocupó por valorar las repercusiones emocionales de los procesos terapéuticos. Sin embargo, Najman y Levine (Najman y Levine, 1981) nos recuerdan que no es posible aceptar ingenuamente, sin más datos, los relatos personales acerca de la propia calidad de vida, como valores de hecho, puesto que interrelacionan con factores que esos mismos relatos omiten.

En concreto preguntamos: ¿Cómo puntuaría su calidad de vida? y ¿Cuán satisfecho está de su salud? Estamos considerando la valoración subjetiva que el paciente realiza de diferentes aspectos de su vida en relación a su estado de salud, como persona capaz de sopesar las insatisfacciones y satisfacciones asociadas al padecimiento de la enfermedad (Aaranson, 1990; Fayers y Mechin, 2000; Titzer y cols., 2001). Aquí, la individualidad alcanza una gran relevancia, ya que esta percepción estará en función de los valores, expectativas y experiencias previas del individuo. Por otra parte, se considera que este constructo presenta un carácter temporal dependiente del estado actual del paciente; por tanto, la calidad de vida variará de acuerdo al cambio en el estado personal, evolutivo y situacional del mismo (Olivares, 2005).

El presente estudio refleja una mejoría subjetiva, expresada por el propio paciente y plasmada en las respuestas a las preguntas generales Q1 y Q2 del cuestionario y se nos ofrece una mejoría estadísticamente significativa en todos los grupos ( $p < 0,0005$ ) (Tabla XVIII).

Este valor es uno de los que experimenta una mejoría más notable en nuestra tesis: 1,65 puntos en el grupo RSL, 1,60 en el grupo SMLS, siendo aún mayor en el grupo FTD, 1,77 puntos. De ello podemos concluir que la analgesia resulta en una mejoría significativa de la percepción que el paciente tiene sobre su salud y su CdV. Que esta percepción resulte aún mayor en el caso del grupo FTD, el tratamiento menos invasivo, indica que éste es mejor tolerado, al tener menos impacto en la vida cotidiana.

Estos resultados coinciden con la revisión realizada por Ahmedzai (Ahmedzai y Brooks, 1997) en donde valora la calidad de vida mediante la escala EORTC ALQ-C30 durante el tratamiento con fentanilo transdérmico y morfina vía oral, observando que los pacientes que recibieron fentanilo se mostraron más satisfechos en cuanto a su calidad en vida en 3 parámetros: menor interrupción de su vida diaria ( $p < 0,001$ ), menor interrupción en la vida diaria de sus familiares y cuidadores ( $p < 0,001$ ) y mayor comodidad en la administración ( $p < 0,001$ ). Las diferentes escalas empleadas no nos permiten extrapolar los resultados de este trabajo al nuestro, pero sí afirmar la tendencia a que el fentanilo transdérmico resulte más cómodo al interferir en menor grado en la cotidianidad de los pacientes.

### 5.1.2. ÁREA SALUD FÍSICA

---

Gilson (Gilson, 1975) subraya el significado de *enfermedad* que sería interpretado como la experiencia personal del individuo y percibido a través de los efectos de la misma en las actividades cotidianas, sentimientos y actitudes. En este sentido *enfermedad* contrastaría con el sentido médico del término, basado en la observación clínica.

Recogiendo el testigo de Gilson, preguntamos a los pacientes sobre los efectos directos de su condición de individuos *enfermos* en sus actividades físicas habituales: sueño, dolor, actividades de la vida diaria, concentración y capacidad, ya que la enfermedad puede hacer la vida *menos deseable* (Kaplan y Anderson, 1988).

La evolución del estado funcional se utiliza para medir el impacto de la enfermedad en el individuo. El diagnóstico nos define las condiciones patológicas causadas por la enfermedad oncológica. Las consecuencias de esta entidad pueden ser de larga duración e irreversibles, así como conducir a dificultades en las funciones de la vida diaria, o limitar las posibilidades de participar en actividades sociales dentro de la familia y la comunidad. Esto pone en desventaja al individuo en sus relaciones. La deficiencia y el origen de la discapacidad definen el grado de dependencia de una persona. Esta dependencia se manifiesta en las actividades cotidianas, de alimentación, higiene, comunicación y traslado (Velarde y Ávila, 2002).

El área física puede ser medida en dos dimensiones: la primera compuesta por una evaluación médica objetiva del estado funcional, y la segunda, por una percepción subjetiva de la salud. (Testa y Simonson, 1996; Guyatt y cols., 1993; Meriel y Cambell, 1997)

Esta doble dimensionalidad permite que las cuestiones sobre el estado físico sean las más objetivables del cuestionario y, por lo tanto, aquellas en que la puntuación puede conllevar

una mayor correlación con las condiciones clínicas del paciente, con su diagnóstico.

En el presente estudio el área salud física responde positivamente en todos los grupos con una mejoría respecto a los valores iniciales estadísticamente significativa ( $p < 0,0005$ ). El grupo FTD vuelve a ser el que refleja una mayor puntuación global, seguido por el Grupo SMLS y, en tercer lugar, el grupo RSL.

Ello confirma el efecto positivo de la analgesia en el bienestar físico de los pacientes. En este sentido, preguntar sobre las condiciones físicas y sobre todo, mejorar estas condiciones de funcionalidad muy relevantes para el enfermo, pueden ayudarle a comprender los resultados de la medicación, suministrándole argumentos para un papel más activo en el cuidado de su enfermedad. (Sanz y cols., 2006).

En la literatura científica, Payne (Payne y cols., 1998) también encontraron mayor satisfacción en los pacientes que recibieron fentanilo transdérmico, a pesar de que los individuos que componían ese grupo de estudio tenían mayor edad ( $p < 0,001$ ) y valores inferiores en cuanto a funcionalidad y bienestar ( $p = 0,001$ ).

### 5.1.3. ÁREA ESTADO PSICOLÓGICO.

---

Los indicadores del estado psicológico en calidad de vida incluyen una serie de términos relacionados tales como felicidad, satisfacción con la vida y bienestar general (Najman y Levine, 1981) y su evaluación supone medir las reacciones subjetivas del individuo según la presencia o ausencia de tales experiencias vitales.

Ahora bien, aunque en ocasiones se ha definido la calidad de vida como un continuum entre bienestar y malestar, ya desde los trabajos de Bradburn (Bradburn, 1969) se ha demostrado que los afectos positivos y los afectos negativos como componentes del bienestar funcionan de manera independiente, no correlacionan entre sí.

Entre las características que se atribuyen al bienestar psicológico destacan que se basa en la propia experiencia del individuo y en sus percepciones y evaluaciones sobre la misma. Incluye medidas positivas y no sólo la ausencia de aspectos negativos, conteniendo algún tipo de evaluación global sobre toda la vida de una persona (Casas, 1999).

Como señala Marías (Marías, 1989) cuando se habla de felicidad, se suele pensar en las condiciones de felicidad más que en lo que la felicidad misma pueda ser, omitiendo algo fundamental para todos: *la felicidad debe ser la mía, mi felicidad*.

Paralelamente, una de las controversias de los años 60 y 70 fue determinar en qué medida la felicidad y la satisfacción son de carácter afectivo o cognitivo. Superada esta dicotomía, hoy en día se sugiere que el grado de satisfacción con la vida de un individuo vendrá dado en función de un nivel previo de adaptación a estímulos pasados. Así una misma condición objetiva puede resultar satisfactoria o no dependiendo de la adaptación a la misma en un momento anterior. Y por otro lado, evidencias directas e indirectas, sugieren que la felicidad, en gran parte, es consecuencia de la distancia entre las propias expectativas y los logros

alcanzados (Najman y Levine, 1981). Es decir, la felicidad mide mejor los aspectos afectivos de la calidad de vida (afectos positivos y negativos), mientras que la satisfacción detecta mejor los aspectos cognitivos (Casas, 1999).

En el presente estudio, detectamos una mejoría de los efectos psicológicos estadísticamente significativa en todos los grupos. Por puntos, el grupo FTD es el que de nuevo experimenta una mayor percepción de mejoría, seguido del grupo RSL y, en último lugar, el grupo SMLS.

En la literatura científica no encontramos trabajos que se centren en los aspectos puramente psicológicos de la CdV. Estos se incluyen en las diferentes escalas de medición de la CdV, pero resultan muy difíciles de extrapolar de una escala a otra, por lo que no es posible realizar comparación de datos.

En el presente estudio, y de acuerdo a la interpretación del cuestionario WHOQoL-BREF (Lucas, 1998) entendemos que el juicio de satisfacción que realiza el paciente responde a la verbalización de la mejora, realizada por el propio paciente, que nos permite cuantificar la percepción de su propio bienestar psicológico a través de la analgesia.

#### 5.1.4 ÁREA RELACIONES SOCIALES

---

En este apartado se registran las respuestas afectivas ante la experiencia diaria. Son las condiciones externas relacionadas con el entorno como bienestar social, amistad, nivel de vida, educación, seguridad pública, vecindario, ocio, entre otros. González (González, 1993) afirma que los determinantes más importantes de un elevado nivel subjetivo de CdV parecen ser: relaciones sociales positivas, estables e íntimas y un segundo factor consistente en la ausencia de distancia entre las expectativas y los logros alcanzados. Recientemente se ha postulado que la CdV se ve incrementada por las redes sociales con óptimos efectos en la salud (Hall y Lamont, 2009). Otros estudios (Rodgers, 1977; Near, 1978; Orden y Blackburn, 1968) sugieren que es la conformidad con las expectativas sociales lo que contribuye a una mayor calidad de vida.

Existen motivos consistentes para creer que el bienestar está condicionado por múltiples dimensiones de las relaciones sociales. Por tanto, resulta crucial descubrir cómo estas dimensiones interactúan unas con otras, para tratar de aumentar la salud pública, ya que las relaciones sociales no dependen del tratamiento médico, sino de la reacción del entorno de los individuos y su evaluación la realizamos sobre la percepción subjetiva del mismo. Evidentemente, nos movemos en un terreno en el cual apenas si podemos entrever las variables que participan.

En esta área, los resultados del estudio reflejan mejoría no significativa ( $p = 0,292$ ) en el grupo RSL y estadísticamente significativa ( $p = 0,016$  y  $p < 0,0005$ ) en los grupos SMLS y FTD respectivamente. Por puntos, se constata que el grupo FTD es el que experimenta mayor mejoría, de nuevo, seguido del grupo SMLS.

No es posible comparar nuestros resultados con la literatura. Con referencia al grupo RSL, no se encuentran trabajos que evalúen los efectos de la analgesia espinal en la calidad de

vida de forma comparativa. Tampoco se encuentran evaluaciones de la repercusión social de este tipo de analgesia. Uno de los motivos puede ser el hecho de que la analgesia espinal en pacientes oncológicos se ha enfocado desde la perspectiva de un cuidado más paliativo que analgésico (Reid y cols., 2008). Por otro lado, el hecho de llevar un catéter puede suponer una intromisión en la rutina cotidiana del paciente y su familia, con lo que ésta se vea alterada.

En cuanto a los grupos FTD y SMLS, se confirma la concordancia con la mayoría de estudios comparativos (Clark y cols., 2004) en cuanto a la repercusión positiva de la analgesia en la relación social de los pacientes.

### 5.1.5. ÁREA AMBIENTE.

---

Las nuevas teorías que se desarrollan sobre la CdV nos indican que la salud de la población depende menos de la calidad de su sistema sanitario que de la calidad de vida cotidiana de los individuos que la componen, (Hall y Lamont, 2009).

El ámbito del área *ambiente* incide sobre determinadas condiciones objetivas de vida: los recursos financieros, la seguridad física y las oportunidades para adquirir nuevas habilidades e información, entre otras características sociodemográficas que ya numerosos autores (Palmore y Luikart, 1972; Larson, 1978; Wilkening y McGranahan, 1978) demostraron que estaban relacionadas sólo marginalmente con la experiencia subjetiva de una mejor CdV.

Levi y Anderson (Levi y Anderson, 1980) explican la falta de concordancia entre las condiciones objetivas y la experiencia subjetiva en torno a la mejor CdV: la razón fundamental de esta discordancia aparentemente paradójica, radica en que por encima de cierto nivel mínimo de vida, el determinante fundamental de CdV individual es el *ajuste o coincidencia entre la situación y las expectativas, capacidades y necesidades del individuo tal y como las percibe él mismo*.

Tradicionalmente las variables que han evaluado la calidad de vida, y aún más en el caso del paciente oncológico, no contemplaban la multiplicidad de funciones y habilidades cognitivas que permanecen intactas en estos pacientes y que coexisten con el grado de discapacidad que la enfermedad oncológica impone (Sanz y cols., 2006).

El presente estudio refleja una mejoría estadísticamente significativa ( $p < 0,0005$ ) en todos los grupos en el área ambiente que, por puntos, resulta mayor en el grupo RSL.

Esta mayor mejoría apuntada por los pacientes que integran el grupo RSL puede estar relacionada con la mayor estabilidad de las dosis administradas. En general, la facilidad en la

administración de la analgesia es considerada muy positiva no sólo por los pacientes, sino también por la familia (Gillmer Hills y cols., 1999) y dota al paciente de sensación de autonomía (Gestin y cols., 1997).

Weschules (Weschules y cols., 2006) encontró que los pacientes con fentanilo transdérmico eran los que mostraban mayor dificultad en comunicarse con los amigos y familia comparados con los pacientes de los otros grupos (oxicodona y morfina en su estudio). Este trabajo presentaba otro factor relevante y es que se realizó sobre pacientes ingresados en un centro de cuidados paliativos y, por lo tanto, el área ambiente quedó reflejada desde la concepción del estudio.

## 5.2. INTENSIDAD DEL DOLOR

---

La disminución de la intensidad del dolor es el objetivo del tratamiento con opioides. En el presente estudio, los resultados muestran una disminución efectiva y progresiva del dolor. Las mejorías son estadísticamente significativas ( $p < 0,0005$ ) en relación a la visita basal, tanto a los 30 días como a los 60 días, y también entre los 30 y 60 días ( $p < 0,005$ ). (Figuras 8 y 9)

A pesar de la abundante bibliografía sobre la eficacia de los opioides en el tratamiento del dolor oncológico no hay trabajos que comparen la eficacia analgésica de los 3 grupos estudiados.

En cuanto al grupo RSL, si bien la analgesia espinal es uno de los tratamientos de primera línea del dolor oncológico, no es fácil encontrar trabajos que permitan evaluar su eficacia. Ballantyne (Ballantyne y Carwood, 2008), en una revisión Cochrane sobre eficacia de las distintas vías de morfina espinal, no identificó ensayos controlados sobre este tratamiento y se debieron basar en trabajos no controlados. En la misma revisión, a la hora de valorar la eficacia analgésica, encontraron que muchos de los trabajos ni siquiera utilizaban una escala de dolor, sino descripciones del tipo excelente, completo, satisfactorio, logrado, regular, insatisfactorio y otras similares. En los estudios donde usaron escala de dolor para cuantificar la intensidad del mismo, el tipo de escala utilizado no fue similar. Aún así esta revisión Cochrane (Ballantyne y Carwood, 2008) informó de un alivio del dolor excelente en 72-73% de los pacientes.

Por lo que a los grupos SMLS y FDT se refiere, sí existe abundante literatura que compara el control del dolor entre el fentanilo transdérmico y la morfina de liberación sostenida: Clark (Clark y cols., 2004) realizó un trabajo de revisión de la literatura sobre la eficacia y seguridad del fentanilo transdérmico y la morfina de liberación sostenida. En cuanto a la

eficacia, encontró similares resultados en la disminución de la intensidad del dolor, sin que los análisis intergrupos mostrasen diferencias estadísticamente significativas, al igual que nuestro trabajo.

Ahmedzai (Ahmedzai y Brooks, 1997) realizó un estudio aleatorio y cruzado con 202 pacientes evaluando la eficacia en el control del dolor a través de la escala EORTC (Organización Europea para la Investigación y Terapia del Cáncer) sin obtener diferencias significativas entre el grupo tratado con morfina vía oral y el tratado con fentanilo transdérmico. Payne (Payne y cols., 1990) realizó un trabajo con 54 pacientes, cuya valoración analgésica se realizó con la escala EVA y tampoco encontró diferencias significativas. Wong (Wong y cols., 1997) realizó un estudio randomizado comparando la eficacia analgésica de la morfina vía oral y el fentanilo transdérmico con 20 pacientes en cada grupo. Se utilizó la intensidad media del dolor al final de tratamiento para valorar la eficacia sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. En otro trabajo realizado por Payne (Payne y cols., 1998) se estudiaron 209 pacientes tratados con fentanilo transdérmico y un grupo control tratado con morfina vía oral de 295 pacientes. En este segundo artículo tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas vías de analgesia.

### **5.3 DOSIS DE ANALGESIA**

---

La evolución de las dosis de analgesia quedan reflejadas en el gráfico de la figura 10, donde podemos analizar la variabilidad de las mismas: frente a la mínima desviación del grupo RSL, encontramos un aumento significativo del grupo FTD y el mayor aumento en el grupo SMLS. Si bien las dosis que inician el tratamiento se muestran eficaces en casi el 50% de los pacientes en los primeros 30 días, con posterioridad se deben ir escalando para controlar el dolor. El mayor aumento se encuentra en el grupo SMLS, aumento que tiende a la significación estadística frente al grupo FTD y es significativamente estadístico frente al grupo RSL.

Esta variabilidad se explica por la absorción irregular de la morfina a nivel digestivo, que puede resultar singular en cada paciente y que, a fin de lograr concentraciones constantes y adecuadas a nivel sanguíneo, ha llevado a desarrollar las formulas de liberación sostenida. En la literatura encontramos fórmulas de conversión de la morfina vía oral al fentanilo transdérmico (Donner y cols., 1996) cuando el dolor oncológico es estable. Mercadante (Mercadante y cols., 2008) compara dosis entre morfina oral, fentanilo transdérmico y metadona, encontrando sólo en esta última un índice de escalada significativamente inferior ( $p < 0,0001$ ) que en los otros dos, si bien requiriendo aumentar o disminuir las dosis con mayor frecuencia.

En general, se considera que el buen manejo por parte del anestesiólogo de los opioides (Reid y cols., 2008) incide en la correcta titulación para lograr una disminución del dolor y control de los posibles efectos adversos, ya que cada paciente requiere un tratamiento específico para su dolor.

## 5.4. EFECTOS ADVERSOS

---

Al inicio del estudio ninguno de los pacientes, de ningún grupo, presentaba algún efecto adverso de los estudiados atribuibles a la medicación anterior. Un caso incluido en el grupo de RSL refería mareos que no eran atribuibles a la medicación anterior.

Si revisamos la literatura, una vez más nos encontramos con la dificultad de la inexistencia de bibliografía comparativa. Por lo que se refiere al grupo RSL, la revisión Cochrane (Ballantyne y Carwood, 2008) incide en la aparición de náuseas y vómitos persistentes, retención urinaria persistente y transitoria, y prurito transitorio como más frecuentes; también destacan los episodios de constipación, sedación y confusión prolongada y depresión respiratoria. Estos síntomas coinciden con los hallados en nuestro estudio excepto en la depresión respiratoria, como veremos a continuación y los mareos.

En los grupos FDT y SMLS, la revisión de Clark (Clark y cols., 2004) encuentra evidencias sobre una mayor tolerabilidad del fentanilo transdérmico, ya que los efectos adversos relacionados con la medicación son significativamente ( $p < 0,001$ ) menores que en el grupo de morfina de liberación sostenida. Por tipología, encuentra una incidencia significativamente menor en estreñimiento ( $p < 0,001$ ) y somnolencia ( $p < 0,001$ ).

Un análisis pormenorizado por tipología, nos revela:

-Acidez:

---

No se han encontrado referencias en la bibliografía que mencionen la acidez como efecto colateral a los opioides ni en tratamientos orales y/o espinales. Sí se encuentran trabajos de

laboratorio, en ratas, (Del Tacca y cols., 1989; Del Tacca y cols., 1987) referidos a la disminución de producción de moco gástrico y disminución del pH al mismo nivel cuando son tratadas por opioides por vía espinal.

En nuestro estudio, encontramos:

Acidez a los 30 días: 2 casos en el grupo de SMLS; 1 caso en el grupo de RSL; 0 casos en el grupo de FTD. Sin significación estadística.

Acidez a los 60 días: 1 caso en el grupo de SMLS; 0 casos en los grupos RSL y FTD. Sin significación estadística.

-Alucinación, desorientación, confusión:

---

Las causas de la confusión y desorientación en los pacientes con dolor oncológico, son muy variables y afectan a un 30% de estos pacientes en algún momento de la enfermedad, Florez (Florez y Reig, 1993a). Serían responsables algunos fármacos o intoxicaciones medicamentosas, también se ve en insuficiencias renales o insuficiencias hepáticas. Se ha observado en pacientes con metástasis cerebrales, en cuadros de abstinencia al alcohol o a las benzodiazepinas, las alteraciones bioquímicas (urea, calcio, sodio, glucosa), la insuficiencia cardíaca, la infección grave (sepsis, neumonías, infección urinaria), la ansiedad extrema del moribundo y otros no menos importantes, como las heces impactadas, el malestar vesical por vejiga llena.

Si la confusión, alucinación, desorientación es leve, bastará reajustar las dosis. Si es grave, disminuir o suprimir la morfina, sedar al paciente con haloperidol o clorpromazina (intramuscular). Cuando comienzan con el tratamiento, en los primeros días, indican dosis excesivas y ceden al reducirlas y no precisan otro tratamiento.

Penn (Penn y Paice, 1987) en una serie de 43 pacientes con dosis que varían entre 3 y 30 mg por día no describen ningún caso de desorientación, alucinación, confusión.

El presente estudio ha presentado los siguientes resultados:

- Alucinación-desorientación a los 30 días: 1 caso en el grupo de SMLS; 6 casos en el grupo de RSL; 0 casos en el grupo de FTD. Significación estadística:  $p=0,0464$ .
- Alucinación-desorientación a los 60 días: 1 caso en el grupo de SMLS; 6 casos en el grupo de RSL; 0 casos en el grupo de FTD. Significación estadística:  $p=0,0464$ .

Los casos hallados no guardan relación con el aumento de las dosis analgésicas, ni se puede decir que se deban a la impregnación del comienzo del tratamiento, ya que persisten a los 30 días, siendo imputables al deterioro de los pacientes o al estadio de la enfermedad.

- Sequedad bucal:

---

Este efecto adverso, fácilmente reversible con aporte de líquido, es común en el tratamiento con opioides. En el presente trabajo encontramos:

- A los 30 días: 3 casos en el grupo de SMLS; 3 casos en el grupo de RSL; 4 casos en el grupo de FTD. Sin significación estadística.
- A los 60 días: 2 casos en el grupo de SMLS; 1 caso en el grupo de RSL; 2 casos en el grupo de FTD. Sin significación estadística.

Estos casos se imputan tanto a la acción de los opioides como al deficiente aporte líquido.

- Dolor de estómago:

---

Entre los autores consultados no se encuentra ninguna descripción de dolor de estómago.

Dolor de estómago a los 30 días: 1 caso en el grupo de RSL; 2 casos en el grupo de SMLS; 0 casos en el grupo FTD. Sin significación estadística.

Dolor de estómago a los 60 días: ningún caso, en ninguno de los grupos.

En mi opinión se trata de una expresión de sensibilidad por parte del paciente. En todo

---

caso, debería descartarse dispepsia o distensión postprandial, o incluso tratamiento intercurrente con medicación concomitante.

-Estreñimiento:

---

Es una de las reacciones adversas más constantes y molestas en el tratamiento del dolor con opioides (Clark y cols., 2004; Ballantyne y Carwood, 2008; Payne y cols., 1998). Intervienen una acción periférica y otra acción central ejercidas sobre los receptores  $\mu$  y porque, de hecho, son abundantes los sistemas y receptores opioides en los plexos nerviosos de la pared gastrointestinal. En cuanto a la acción central, deriva de la acción con receptores opioides situados tanto a nivel espinal como supraespinal.

Gestin (Gestin, 1984), en una serie de 65 pacientes tratados con morfina espinal, encuentra 8 casos.

En este trabajo los resultados han sido:

- Estreñimiento a los 30 días: 4 casos en el grupo de RSL; 11 casos en el grupo de SMLS; 4 casos en el grupo FTD. Significación estadística de  $p=0,0414$ .
- Estreñimiento a los 60 días: 4 casos en el grupo de RSL; 6 casos en el grupo de SMLS; 3 casos en el grupo de FTD. Sin significación estadística.

En el estudio la mayor diferencia se encuentra a los 30 días de tratamiento, es mayor en el grupo SMLS, siendo menor la diferencia a los 60 días de tratamiento. Esta atenuación se debe a la impregnación de los primeros días de tratamiento y al tratamiento propio del estreñimiento (con dieta y laxantes).

- Mareos:

---

Al estudiar los mareos, los resultados obtenidos han sido:

- Mareos a los 30 días: 6 casos en el grupo de RSL; 0 caso en el grupo de SMLS; 2 casos en el grupo FTD. Significación estadística de  $p=0,0104$ .
- Mareos a los 60 días: ningún caso.

No se han encontrado referencias bibliográficas y puede deberse a la impregnación en el tratamiento con opioides espinales, por lo tanto desaparecen a los 60 días.

-Vómitos:

---

Los opioides inducen náuseas y vómitos, sobre todo después de la primera dosis y si el sujeto está en posición erguida se acentúan. Es la reacción adversa más frecuente de los opioides. Se debe a la activación de la zona gatillo quimiorreceptora del área posterior situada en suelo del IV ventrículo, pero son potenciados por la activación de los núcleos vestibulares; por eso son más intensos en el paciente ambulatorio (Florez y Hurlé, 1993) Son controlables con antieméticos del tipo benzamida (metoclopramida), neurolépticos (haloperidol, droperidol), y sus derivados (domperidona), antagonistas 5-HT<sub>3</sub> (ondasetron), haloperidol en gotas con metoclopramida.

En la literatura, destacar como referencias a vómitos (VO):

- Abboud (Abboud y cols., 1984), serie de 12 pacientes tratados con 0,5 mg. Tienen 6 casos y en la serie de 18 tratados con 1 mg tienen 10 casos de VO.
- Adrian (Adrian y cols., 1984), serie de 20 pacientes, tienen 2 casos de VO.
- Baraka (Baraka y cols., 1981), serie de 20 pacientes, tienen 2 casos de VO.
- Gestin (Gestin, 1984), en su serie de 65 pacientes tiene 6 casos de VO.
- González (González y cols., 1984), serie de 20 pacientes tienen 8 casos y en otra

serie (González y cols., 1985), también de 20 pacientes, tienen 7 casos de VO.

- Madrid (Madrid y cols., 1987), serie de 35 pacientes describen 2 casos de VO.

El presente estudio ha registrado los siguientes resultados:

- Vómitos a los 30 días: 9 casos en el grupo de RSL; 1 caso en el grupo de SMLS; 3 casos en el grupo de FTD. Significación estadística de  $p=0,0063$ .
- Vómitos a los 60 días: 3 casos en el grupo RSL; ningún caso en los otros dos grupos. Sin significación estadística.

- Náuseas:

---

Efecto muy frecuente en los tratamientos con opioides, se encuentra ampliamente reflejado en la literatura, junto con los vómitos. El mecanismo posible de acción es el mismo que el de los vómitos.

- Abboud (Abboud y cols., 1984), en una serie de 12 pacientes tratados con 0,5 mg describe 6 casos y en otra serie de 18 pacientes tratados con 1 mg, 10 casos.
- Adrian (Adrian y cols., 1984), en una serie de 20 pacientes, describe 2 casos.
- Gestin (Gestin, 1984), en una serie de 65 pacientes, refiere 6 casos.
- Penn (Penn y Payce, 1987) en una serie de 43 pacientes tratados con 20 mg/día no encuentra ningún caso.
- Vedrenne (Vedrenne y cols., 1986), serie de 26 pacientes tratados con 3 mg cada 8 y 24 h., encuentra 13 casos. Dosis mínimas, latencia corta, analgesia prolongada.
- Ventafridda (Ventafridda y cols., 1979), serie de 30 pacientes: 10 pacientes tratados con 20 mg. en C4-C5 y 20 pacientes en L3-L4, encuentra alta incidencia.

Los resultados de este estudio son:

- A los 30 días: 3 casos en el grupo de RSL; 0 caso en el grupo de SMLS; 5 casos en el grupo FTD. Sin significación estadística.
- A los 60 días: 3 casos en el grupo FTD, sin significación estadística.

- Prurito:

---

Por la capacidad de liberar histamina en los tejidos periféricos y particularmente en la piel, con la consiguiente activación de las terminaciones nerviosas. Pero también puede deberse al resultado del desequilibrio creado sobre las astas posteriores sobre la conducción de aferencias sensoriales de diversos tipos. Parte del prurito, pero no todo, puede ceder con naloxona o con antihistamínicos.

En la literatura encontramos abundantes referencias:

- Abboud (Abboud y cols., 1984) en una serie de 12 pacientes tratados con 0,5 mg describen 7 casos, y en otra serie de 18 pacientes tratados con 1 mg, 17 casos.
- Adrian (Adrian y cols., 1984), en una serie de 20 pacientes tratados con 1 - 2 mg de morfina isobárica describen 2 casos.
- Behar (Behar y Magora, 1979), serie de 10 pacientes tratados con 2 mg., encuentran 2 casos
- González (González y cols., 1984) en una serie de 20 pacientes tratados con 2 mg/día a 4 mg/12 h encuentran 10 casos.
- González (González y cols., 1985) en una serie de 20 pacientes tratados con 2 mg/7día, encuentran 10 casos.
- Madrid (Madrid y cols., 1987), en una serie de 35 pacientes tratados con 0,5 - 2 mg hasta 6,8 mg/día describe 7 casos.
- Penn (Penn y Payce, 1987) en una serie de 43 pacientes, tratados con 20 mg/día

(con dosis de 3 a 30 mg/día) no describen ningún caso.

- Rawal (Rawal y cols., 1987), en 1.100 casos tratados con dosis de 0,2 a 0,8 mg describen un 63% de casos.
- Reiz (Reiz y Westberg, 1980), en una serie de 1200 pacientes tratados con morfina peridural encuentran un 15%, lo atribuye al conservante del opiáceo y lo trata con antihistamínicos.
- Vedrenne (Vedrenne y cols., 1986), en una serie de 26 pacientes tratados con 3 mg, encuentra 13 casos.
- Ventafridda (Ventafridda y cols., 1979), en 30 pacientes tratados con 20 mg, encuentran 5 casos.
- Wang (Wang, 1985), en 62 pacientes tratados con dosis de 0,5 a 2 mg encuentra 22 casos.

En el presente estudio los resultados han sido:

- Prurito a los 30 días: 7 en el grupo de RSL; 2 casos en el grupo de SMLS; 2 casos en el grupo de FTD. Sin significado estadístico.
- Prurito a los 60 días: 6 casos en el grupo RSL; 1 caso en el grupo de SMLS; 0 casos en el grupo FTD. Significación estadística de  $p=0,0464$ .

- Retención urinaria:

---

Los opioides inducen a la retención urinaria por inhibir la respuesta refleja a la micción y por aumentar el tono del esfínter muscular más un espasmo del detrusor. Esto se debe a una acción que tiene lugar a nivel espinal y supraespinal, pero se manifiesta de modo más evidente cuando se aplican los opioides a nivel espinal. Como también favorecen la liberación de hormona antidiurética (reduciendo la eficacia de los diuréticos) que sumado a la acción anterior sobre el esfínter y el detrusor, en pacientes prostáticos, puede originar mayor

retención urinaria. Este efecto es revertido por la naloxona.

Existen abundantes referencias en la literatura médica de retención urinaria (RU):

- Abboud (Abboud y cols., 1984), serie de 12 pacientes tratados con dosis de 0,5 mg. Tienen 5 casos de RU. Y en otra serie de 18 pacientes tratados con 1 mg tienen 8 casos.
- Adrian (Adrian y cols., 1984), En una serie de 20 pacientes tienen 6 casos de RU.
- Gestin (Gestin, 1984), en una serie de 65 pacientes tiene 5 casos de RU.
- Madrid (Madrid y cols., 1987), serie de 35 pacientes describen 11 casos de RU.
- Rawal (Rawal y cols., 1987), serie de 1.100 pacientes describen un 88 % de RU.
- Samii (Samii y cols., 1981), serie de 30 pacientes tratados con dosis de 0,2 mg/kg, tienen 25 casos de RU, que tratan con furosemida. En la otra serie de 30 pacientes tienen 16 casos de RU y también los tratan con furosemida.
- Shetter (Shetter y cols., 1986), serie de 8 pacientes, tienen 2 casos de RU.
- Vedrenne (Vedrenne y cols., 1986), serie de 26 pacientes, tienen 2 casos de RU.

Los resultados encontrados en este estudio han sido:

- Retención urinaria a los 30 días: 3 casos en el grupo de RSL; 6 en el grupo de SMLS; 0 casos en el grupo FTD. Sin significación estadística.
- Retención urinaria a los 60 días: 3 casos en el grupo de RSL; 0 casos en el grupo SMLS; 0 casos en el grupo FTD. Sin significación estadística.

- Somnolencia:

---

La tendencia al sueño puede observarse en la primera semana de tratamiento y cede paulatinamente. En pacientes de edad avanzada y con somnolencia excesiva es necesario disminuir la dosis. Pueden intercurrir factores orgánicos que condicionen una sedación

---

excesiva, el fracaso renal (la insuficiencia renal da lugar a la acumulación de M-6-G que puede ser la causa de la sedación excesiva), la hiperglucemia, las alteraciones del calcio (la hipercalcemia es la más frecuente) y las metástasis cerebrales. Si la insuficiencia hepática es moderada no suele afectarse el metabolismo de la morfina, Florez (Florez y Reig, 1993a).

También es abundante la literatura que refiere somnolencia (SO) como efecto adverso:

- Abboud (Abboud y cols., 1984), serie de 12 pacientes tratados con 0,5 mg. Describen 4 casos de SO. En otra serie de 18 pacientes tratados con 1 mg. Describen 9 casos.
- Baraka (Baraka y cols., 1981), serie de 20 pacientes tienen 2 casos de SO.
- González (González A., 1984), serie de 20 pacientes tienen 8 casos de SO.
- González (González y cols., 1985), serie de 20 pacientes: tienen un solo 1 caso de SO.
- Lazhorthes (Lazhorthes y cols., 1980), serie de 11 pacientes: tienen 2 casos de SO.
- Ventafridda (Ventafridda y cols., 1979) en una serie de 30 pacientes no tiene SO.
- Wang (Wang, 1985), serie de 46 pacientes tiene 20 casos de SO.

En el estudio que nos ocupa, hemos encontrado:

- Somnolencia a los 30 días: 1 caso en el grupo RSL; 2 casos en el grupo SMLS; 3 casos en el grupo FTD. Sin significado estadístico.
- Somnolencia a los 60 días: 1 caso en el grupo FTD. Sin significado estadístico

-Sudoración:

---

La morfina puede producir diaforesis profusa sobre todo nocturna. Los pacientes y sus familiares resaltan siempre este síntoma tan incómodo aún cuando la analgesia sea excelente. La sudoración excesiva ocurre también en otras situaciones. Diversos tumores

(linfoma, mesotelioma, carcinoma bronquial de células pequeñas), infecciones (vigilar escaras, cultivo de orina y fiebre de origen neoplásico), en las metástasis hepáticas y en pacientes con mucha ansiedad.

Si la causa es claramente secundaria a la administración de la morfina se puede intentar reducir dosis. También ayudan los esteroides (prednisona) en dosis de 10 a 20 mg. por la mañana.

En la literatura, refieren expresamente sudoración (SU):

- González (González y cols., 1984), serie de 20 pacientes tienen 8 casos de SU. Y en otra serie (González y cols., 1985) también de 20 pacientes describen 7 casos de SU.
- Ventafridda (Ventafridda y cols., 1979) en su serie de 30 pacientes no describen ningún caso.

En el presente trabajo, hemos encontrado:

- Sudoración a los 30 días: 1 caso en el grupo de RSL; 1 caso en el grupo de SMLS; 1 caso en el grupo de FTD. Sin significado estadístico.
- Sudoración a los 60 días: 0 caso en el grupo de RSL; 1 caso en el grupo de SMLS; 0 caso en el grupo de FTD. Sin significado estadístico.

-Temblores:

---

Aunque no es un efecto que se encuentre referenciado en la literatura, se estudió su posible aparición tras la administración de opioides. Los resultados obtenidos han sido:

- Temblor a los 30 días: 1 caso en el grupo de RSL. Ningún caso en los demás grupos. Sin significación estadística.
- Temblor a los 60 días: ningún caso.

Otros efectos descritos en la literatura, pero no observados en el presente trabajo:

---

### **Agitación**

En la literatura médica, González (González y cols., 1984) describe 1 caso en una serie de 20 pacientes tratados con dosis 2mg/ml/día. En 1985, González (González y cols., 1985) describen 1 caso en una serie de 20 pacientes con dosis de 2 mg/día a 4 mg/12 h.

En el presente estudio, con dosis similares y una serie más amplia, no se ha observado, en ningún caso en ninguno de los grupos, ni en los controles, a los 30 y a los 60 días.

### **Alergia:**

Están descritas alergias a los conservantes de los opioides. En el presente estudio la morfina utilizada no lleva conservante ni preservativo, según preparación de Lazorthes (Lazorthes y cols., 1980 -Tabla VII-). No se ha observado ningún caso, en ninguno de los grupos, ni en los controles a los 30 y a los 60 días.

### **Depresión respiratoria:**

Es un efecto que acompaña de manera constante a la acción analgésica, siendo el principal factor limitante de la administración aguda de opioides en la persona consciente Florez (Florez y Hurlé, 1993*b*). Prueba de ello es que, cuando la respiración del paciente está asegurada por medios mecánicos, las dosis de opioides se incrementan sin temor a que se alteren otras funciones del organismo.

La depresión respiratoria guarda relación con la dosis y el nivel plasmático. Se manifiesta por una reducción del ritmo respiratorio, sin que afecte en un principio la amplitud, otras veces aparecen ritmos irregulares, como consecuencia existe un aumento de la pCO<sub>2</sub> alveolar y arterial que constituye el índice más preciso del estado ventilatorio del paciente.

La respuesta de la ventilación al CO<sub>2</sub> está deprimida en sentido que toda la curva de respuesta está desplazada hacia la derecha incluido el punto o umbral apneico que corresponde al valor de CO<sub>2</sub> en que la respiración cesa, también está deprimida la respuesta a la hipoxia.

La depresión de la respiración es el resultado de la alteración producido por el opioide a nivel de las estructuras del tronco que conforman el centro respiratorio como consecuencia de la acción sobre los receptores  $\mu$  y  $\sigma$  (sigma).

La depresión de la frecuencia se debe a la acción sobre los núcleos protuberanciales, mientras que la depresión de la respuesta al CO<sub>2</sub> se debe a la acción sobre los centros bulbares Floréz (Floréz y cols., 1983*b*)

Una visión a la literatura médica nos permite afirmar que la presencia de este efecto secundario es tan observado como lo es su ausencia: Wang (Wang y cols., 1979) describe 1 caso con dosis de 10 - 20 mg/ 2-4h; Paulus (Paulus y cols., 1981) presenta 1 caso de depresión respiratoria en un paciente tratado accidentalmente con dosis de 20 mg, que fue necesario revertir con Naloxona. Glynn (Glynn y cols., 1979) encuentra 1 caso de depresión respiratoria a las 6 h en un paciente tratado con 5 mg/3 ml y a las 11 horas en un paciente tratado con 3 mg/3 ml. Lo compara con un trabajo de Samii (Samii y cols., 1979) en una serie de 10 pacientes tratados con 20 mg de morfina hipertónica y con pocos efectos secundarios.

En sentido contrario, Yaksh y Onofrio (Yaksh y Onofrio, 1987) en una serie de 163 pacientes tratados con concentraciones de 1 mg/ml, 10 mg/ml hasta 30 mg/ml durante 2 a 6 semanas no encuentra ningún caso.

En esta serie de 35 pacientes objeto del estudio no se describe ningún caso, se cree que es debido a la forma de la administración, a las características del opioide (hiperbárico), a la inyección lenta, para rellenar el reservorio y que difunda en forma pasiva, a la posición del

paciente, con la cabeza elevada y semisentado permaneciendo en esta posición 1 h aproximadamente después de administrada la dosis.

Son muchos los trabajos que se han realizado y que ilustran tanto la presencia de depresión respiratoria, como su ausencia:

Trabajos que describen la presencia de depresión respiratoria (DR):

- Abboud (Abboud y cols. 1984) en una serie de 12 pacientes tratados con dosis de 0,5 mg y otra serie de 18 pacientes tratados con 1 mg. Describe 1 caso. Trata los efectos secundarios con pequeñas dosis de Naloxona.
- Davies (Davies y cols., 1980b) describen 1 caso de DR en 1 paciente que trata con 1 mg de morfina intratecal.
- Gestin (Gestin, 1984) 63 pac. 48 µgr (17-348 µgr/kg), encuentra 1 caso de DR en un paciente que trata con 10 mg/intratecal de morfina
- Glynn (Glynn y cols., 1979) Describe 1 caso de DR en 1 paciente tratado con 3 mg, la DR se presenta a las 11 horas de la dosis. También presenta DR 1 paciente tratado con 5 mg pero en este caso se presenta a las 6 h.
- Gómez (Gómez y cols., 1987) en una serie de 8 pacientes tratados con 3,33 mg/ml, encuentra 1 caso que trata con Naloxona e intubación orotraqueal.
- Lazorthes (Lazorthes y cols., 1980) en una serie de 11 pacientes tratados con 0,5-1 mg (Morfina espinal hiperbárica) tiene 1 caso. Entiende que puede justificarlo a causa de estar el paciente plano y morfina espinal poco hiperbárica, resuelta sin intubar, ni naloxona.
- Liolios (Liolios y Andersen, 1979) en 1 paciente tratado con 15 mg. de morfina describe DR a las 4 h. Lo trata con Naloxona e intubación orotraqueal.
- Madrid (Madrid y cols., 1987) en una serie de 35 pacientes con dosis entre 2-6,8 mg/día (hasta 2 mg/4 h), describe 1 DR. que resuelve tratando con Naloxona.
- Miralles (Miralles y cols., 1980) en 1 paciente tratado con 1 mg Intratecal +

Fentanilo EV. Describe 1 DR.

- Rawal (Rawal y cols., 1987), serie de 1100 pacientes tratados con dosis entre 0,3-0,75 mg encuentra 4 casos de DR.
- Vedrenne (Vedrenne y cols., 1986) En 26 pacientes con dosis entre 0,1-10 mg/12 h. [3 mg/12] Tiene 1 caso de DR, lo trata con Naloxona.
- Baskoff (Baskoff y cols., 1980) tienen un caso de paro respiratorio con morfina intratecal.

Trabajos que no presentan depresión respiratoria:

- Adrian (Adrian y cols., 1984), serie de 20 pacientes tratados con 0,5 mg de morfina intratecal (monodosis).
- Baraka (Baraka y cols., 1981), serie de 20 pacientes tratados con 2 mg/ml (Morfina espinal isobárica)
- Prim (Prim y cols., 1991) en 11 pacientes con dosis de 8-10 mg/día tampoco encuentran
- Cioni (Cioni y cols., 1984), serie de 41 pacientes tratados con morfina subaracnoidea y otra serie de 7 pacientes tratados con morfina epidural, con dosis de 0,5-6 mg/día.
- Coombs (Coombs y cols., 1982) serie de 13 pacientes tratados con 4 mg/día.
- Chauvin (Chauvin y cols., 1981a) serie de 8 pacientes que recibieron 0,02 mg/kg.
- Chauvin (Chauvin y cols., 1981b) serie de 6 pacientes que recibieron 0,2 mg/kg de morfina intratecal.
- Gestin (Gestin y cols., 1984) que trata 2 pacientes con dosis de 3-3,5 mg/día.
- González (González y cols., 1984), serie de 20 pacientes (valores de Karnofsky 30) y tratados con dosis de 2 mg/ml/día/inicial, hasta 4mg/12 h. Latencia 5-35 min.

- González (González y cols., 1985), serie de 20 pacientes, 2mg/día.
- Greenber (Greenber y cols., 1982) En 1 paciente tratado con dosis de 10-150 mg/día.
- Jorgensen (Jorgensen y cols., 1981): 2 pacientes tratados con 1 mg de morfina Intradural; 2 pacientes tratados con 4 mg Extradural; 2 pacientes tratados con 8 mg Extradural.
- Laugner (Laugner y cols., 1985), serie de 41 pacientes tratados con 6,86 +/- 1,47 mg/día.
- Lobato (Lobato y cols., 1983), serie de 14 pacientes tratados con dosis entre 8-12 mg/día de morfina extradural; 2 mg/3 h Intra Cerebro Ventricular.
- Nordberg (Nordberg, 1984), serie de 15 pacientes tratados con dosis de 0,25-0,5 mg intratecal.
- Onofrio (Onofrio y cols., 1981), serie de 30 pacientes tratados con 1 mg/6h. morfina espinal.
- O'Neill (O'Neill y cols., 1985) 24 pacientes tratados con dosis entre 1,25-23 mg/12 h.
- Pallarés (Pallarés y cols. 1987) Tiene 15 pacientes sin DR.
- Penn (Penn y Paice, 1987) 43 pacientes tratados con dosis entre 3-30 mg/día.
- Popio (Popio y cols., 1978), 12 pacientes sin DR.
- Samii (Samii y cols., 1981), serie de 30 pacientes tratados con 0,02 mg/kg.
- Samii (Samii y cols., 1979), serie de 0,5-1 mg y otra serie de 20 mg.
- Shetter (Shetter y cols., 1986), 8 pacientes con dosis entre 1,5-6,4 mg morfina espinal.
- Wang (Wang, 1985), 46 pacientes con dosis entre 0,5-2 mg/día.
- Wang (Wang y cols., 1978) 8 pacientes tratados con dosis entre 0,5-1 mg de morfina espinal.

- Yaksh (Yaksh y Onofrio, 1987) serie de 163 pacientes tratados con dosis entre 2-5-9-10 mg/ml [5 pac. con 30 mg/ml]. Dosis inicial 4 mg/día. 95% 8-10 mg/ml.

En el presente estudio no se ha encontrado ningún caso de depresión respiratoria, en ninguno de los grupos, ni a los 30 ni a los 60 días.

**- Dolor de cabeza:**

En la literatura hay trabajos que refieren este efecto secundario:

- Abboud (Abboud y cols., 1984), en una serie de 12 pacientes tratados con 0,5 mg, no tiene ningún caso. Y en otra serie de 18 pacientes tratados con 1 mg, tiene un caso.
- González (González y cols., 1985), en una serie de 20 pacientes, con una supervivencia entre 15 días y 6 meses, tratados con 2 mg/día refiere 1 caso.
- Madrid (Madrid y cols., 1987) en una serie de 35 pacientes, tratados con 0,5 a 2 mg a 6,8 mg/día, hasta 2 mg/4 h (12 mg/día), encuentra 5 casos.
- Samii (Samii y cols., 1981), en una serie de 30 pacientes tratados con 0,02 mg/Kg describe un caso.

**Pesadez de estómago:**

No se ha encontrado ningún caso en ningún grupo, ni en los controles a los 30 ni a los 60 días. Tampoco se publica ningún caso. Se estudió por considerar posible su aparición.

**Hemorragias:**

No se ha encontrado ningún caso en ningún grupo, ni en los controles a los 30 ni a los 60 días. Tampoco se han encontrado descritas en la búsqueda bibliográfica. Es un efecto secundario que se ha tenido en cuenta al trabajar con analgésicos.

**Vértigo:**

Si bien existen referencias en la literatura de vértigo (VE):

- Abboud (Abboud y cols., 1984), serie de 20 pacientes tratados con 0,5 mg. Tienen 4 casos de VE. En otra serie de 18 pacientes tratados con 1 mg presentan 9 casos de VE.
- Ventafridda (Ventafridda y cols., 1979, en una serie de 30 pacientes no presenta ningún caso.

**Otros:**

- Ansuátegui (Ansuátegui y cols., 1983), en paciente con morfina epidural dosis de 6 mg por día presenta meningitis.
- Gestin (Gestin, 1984), En su serie de 65 pacientes describe 6 casos de euforia tranquila y 3 casos de disfonías.
- González (González y cols., 1984), en su serie de 20 pacientes 1 caso de fiebre y en su otra serie (González y cols., 1985) de 20 pacientes también 1 caso de fiebre.
- Madrid (Madrid y cols., 1987), serie de 35 pacientes, tienen 4 casos de hematoma local, 3 casos de fístula de LCR, 1 caso de oclusión de catéter y 1 caso de meningismo.
- Penn (Penn y Paice, 1987) describen 4 casos de infecciones subclínicas.
- Samii (Samii y cols., 1981) En una serie de 30 pacientes tratados con dosis de 0,2 mg/kg registra aumentos de presión arterial sistólica en más de 20 mm Hg en 14 pacientes. Y en otra serie de de 30 pacientes tratados con 0,02 mg/kg aumentos de presión arterial sistólica en más de 20 mmHg en 5 pacientes.
- Shetter (Shetter y cols., 1986), en su serie de 8 pacientes describen 1 caso de íleo paralítico.
- Vedrenne (Vedrenne y cols., 1986), en una serie de 26 pacientes describen 1

caso de meningismo, 3 casos de imposibilidad para colocar el catéter y 1 caso de mioclonias, que trató con clonazepam.

- Franco (Franco y cols, 1992) encuentran mioclonias en el miembro inferior.

## CONCLUSIONES

---

- √ Este estudio es el primero en comparar la analgesia con opioides por vía intradural, oral y transdérmica en pacientes con dolor de origen neoplásico.
- √ La Calidad de Vida de los pacientes afectos de dolor neoplásico mejora significativamente tras recibir analgesia.
- √ La disminución efectiva de la intensidad del dolor repercute de manera estadísticamente significativa en todas las áreas evaluadas que configuran la calidad de vida.
- √ Las tres vías de administración se muestran válidas en el objetivo de proporcionar analgesia. La reducción en la intensidad del dolor resulta estadísticamente significativa en los tres grupos evaluados, lo cual reafirma la validez de estas alternativas de tratamiento.
- √ El fentanilo transdérmico se postula como la alternativa analgésica que presenta menos efectos adversos ligados a la administración de opioides, con lo que su repercusión en el aumento de la calidad de vida de los pacientes resulta mayor en el global de las puntuaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

---

Aaronson NK. Quality of life research in cancer clinical trials: A need for common rules and languages. *Oncology* 1990; 4:33-40.

Abboud TK, Shnider SM, Dailey PA, Raya JA, Sarkis F, Grober NM, Sadri S, Khoo SS, DeSousa B, Baysinger CL, Miller F. Intrathecal administration of hyperbaric morphine for relief of pain in labour. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1351-60.

Adler MJ. *Six great ideas*. Toronto: Macmillan; 1981.

Adler MJ. *Ten philosophical mistakes*. New Cork: Macmillan; 1985.

Adler MJ. The common sense of politics. En: Holth, Rinehart & Winston (eds). New York: Fordham University Press; 1971.

Adrian R, Garde JA, Eza P. Anestesia intratecal con tetracaína y morfina: repercusión en el período posoperatorio. *An Inst Med Beneficencia (Pamplona)* 1984;19: 25-30.

Aguilera Celorrio L, Calvo R, Rodriguez JM. Opiáceos en el tratamiento del dolor oncológico. *Dolor Inflamacion* 1988; 2:143-51.

Aguilera Celorrio L, Quevedo Arechederra M, Cerio Marino F. Tratamiento del dolor en el cancer: situación actual. *Oncologia* 1985; 8: 81-7.

Ahmedzai S. Current strategies for pain control. *Ann Oncol* 1997; 8(suppl.3): S21-4.

Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy and quality of life. *J Pain Sympton Manag* 1997; 13: 254-61.

Akil H, Liebeskind JC. Monoaminergic mechanisms of stimulation-produced analgesia. *Brain Res* 1975; 94: 279-96.

Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxona, a narcotic antagonist. *Science* 1976; 191: 961-2.

Aliaga L, Albesa N, Campos JM, Castro A, Catala E, Esteban S, Gonzalez A, Reig E, Seijo F, Serra R. Eficacia analgesica y efectos secundarios de la MST continuus. Estudio simple, abierto y multicentrico. *Dolor* 1988; Sup 1: 43-7.

Alonso J, Antó JM. Instrumentos de medida de la calidad de vida relacionada con la salud: características generales y proceso de adaptación transcultural. *Quadern CAPS* 1990; 14: 16-24.

Andersen HB, Christensen CB, Findlay JW, Jansen JA. Pharmacokinetics of intravenous, intrathecal and epidural morphine and fentanyl in the goat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 393-9.

Ansuátegui M, González F, Felipe C. Cuadro de meningitis en un paciente tratado con morfina epidural. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1983; 30: 60-1.

Ballantyne JC, Carwood CM. Eficacia comparativa de los opiáceos epidurales, subaracnoideos e intracerebroventriculares en pacientes con dolor debido al cáncer (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Baños JE, Bosch F. Estado actual del tratamiento del dolor. *Med Clin (Barc)* 1991; 96:395.

Baraka A, Noueihid R, Hajj S. Intrathecal injection of morphine for obstetric analgesia. *Anesthesiology* 1981; 54:136-40.

Barutell C, Ribera V, Villagordo C, Raich M, Puigdollers F, Miguel E. Asociación farmacológica en el tratamiento del dolor cronico. *Dolor* 1987; 2: 31-8.

Basbaum AI, Clanton CH, Fields HL. Opiates and stimulus produced analgesis: functional anatomy of a medullospinal pathway. *Proc Nat Acad Sci USA* 1976; 73: 4685-8.

Baskoff JD, Watson RL, Muldoon SM. Respiratory arrest after intrathecal morphine. *Anesthesiology* 1980; 7:12-5.

Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson J. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979; 1: 527-8.

Belville JW, Forrest WH, Miller E, Brown BW. Influence of age on pain relief from analgesics. A study of post-operative patients. *Jama* 1971; 217:1835-41.

Benield JW. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs*. 1997; 53: 109-38.

Bennett GJ, Mayer DJ. Inhibition of spinal cord interneurons by narcotic microinjection and focal electrical stimulation in the periaqueductal central gray matter. *Brain Res*. 1979; 172: 243-57.

Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care* 1981; 19: 787-805.

Berkowitz BA, Ngai SH, Yang JC, Hempstead J, Spector S. The disposition of morphine in surgical patients. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 629-35.

Bernard, C. *Leçons sur les anesthésiques et sur l'asphyxie*. Paris: J.-B. Baillière et fils; 1875.

Bock KW, Brunner G, Hoensch H, Huber E, Josting D. Determination of microsomal UDP-glucuronyltransferase in needle-biosy specimens of human liver. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 14: 367-73.

Boerner U, Abbott S, Roe RL. The metabolism of morphine and heroin in man. *Drug Metab Rev* 1975; 4: 39-73.

Boerner U, Abbott S. New observation in the metabolism of morphine. The formation of codeine from morphine in man. *Experientia* 1973; 29:180-1.

- Bonfill X. Cancer y calidad de vida. *Quadern CAPS*. 1990; 14: 51-5.
- Bradburn NM. *The structure of psychological well-being*. Chicago: Aldine; 1969.
- Browne JP, O'Boyle CA, McGee HM, Joyce CRB, McDonald NJ, O'Malley KO, Hiltbrunner B. Individual quality of life in the healthy elderly. *Qual Life Res* 1994; 3: 235-44.
- Bruera E, Ripamonti C. Adjuvant to opioid analgesics. En: Patt RB (ed). *Cancer Pain*. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1993. p. 143-59.
- Brule G, Benhamed M, Droz GP, Hane S, Voisin PM. Trattamento dei dolori ribelli con la morfina per os. En: Ventafridda V, Pannuti F(eds.). *La morfina per os nel dolore da cancro incurabile*. Roma: Edizioni Internazionali; 1983. p. 69-75
- Buck SH, Walsh JH, Yamura HI, Burks TF. Neuropeptides in sensory neurons. *Life Sci* 1982; 30: 1857-66.
- Casas F. Calidad de vida y calidad humana. *Pap Psicol* 1999; 20: 46-54.
- Castro I, Balet A, Aliaga L, Catalá E. Experiencia clínica con morfina oral en el tratamiento del dolor crónico neoplásico. *Dolor* 1988; Sup 1:33-37
- Caute B, Monsarrat B, Gouarderes C, Verdie JC, Lazhortes Y, Cros J, Bastide R. CSF morphine levels after intrathecal lumbar administration of isobaric and hyperbaric solutions for cancer pain. *Pain* 1988; 32: 141-6.
- Cerveró F. Modulación medular y supramedular de la información nociceptiva: base neurofisiológica del alivio del dolor por los opiáceos intratecales. *Dolor* 1986; 1: 65-9.
- Chauvin M, Samii K, Schermann J, Sandouk P, Bourdon R, Viars P. Plasma concentration of morphine after IM, extradural and intrathecal administration. *Br J Anaesth* 1981; 53: 911-3.
- Chauvin M, Samii K, Schermann J, Sandouk P, Bourdon R, Viars P. Plasma morphine concentration after intrathecal administration of low doses of morphine. *Br J Anaesth* 1981; 53:1065-7.

Cioni B, D'Annunzio V, Meglio M, Rossi GF. Personal experience with intrathecal morphine in the treatment of cancer pain. *Pain* 1984; 19 (Suppl 2): 343.

Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, Simpson K. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1419-28.

Cleeland CS, Bruera ED. Managing cancer pain. En: Skeel RT, Lachant NA (eds). *Handbook of cancer chemotherapy*. 4ª ed. Boston: Little Brown; 1995. p. 634-52.

Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, Pandya KJ. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 592-6.

Cleeland CS, Syrjala KL. How to assess cancer pain. En: Turk DC, Melzack R (eds.). *Handbook of Pain Assessment*. New York: The Guilford Press; 1992. p. 362-87.

Colpaert FC. Can chronic pain be suppressed despite purported tolerance to narcotic analgesia? *Life Sci* 1979; 24: 1201-10.

Coombs DW, Saunders RL, Gaylor MS, Pageau MG. Epidural narcotic infusion reservoir: implantation technique and efficacy. *Anesthesiology* 1982; 56: 469-473.

Cousins MJ, Mather LE, Glynn CJ, Wilson PR, Graham JR. Selective spinal analgesia. *Lancet* 1979; 1 (8126): 1141-2.

Cousins MJ, Phillips GD. Acute Pain Management. En: Ledingham IA, Grenvik A (ed). *Clinics in critical care medicine*. Edimburgo: Churchill Livingstone; 1986.

Cousins MJ, Plummer JL. Spinal opioids in acute and chronic pain. *Adv Pain Res Ther* 1991; 18: 457-79.

Dahlström BE, Paalzow LK. Pharmacokinetic interpretation of the enterohepatic recirculation and first pass elimination of morphine in the rat. *J Pharmacokinet Biopharm* 1978; 6: 505-19.

Daneshmend TK, Jackson L, Roberts CJC. Physiological and pharmacological variability in estimated hepatic blood flow in man. *Br J Clin Pharmacol* 1981;11:491-6.

Davies GK, Tolhurst CL, James TL. CNS depression from intrathecal morphine. *Anesthesiology* 1980; 52: 280.

Davies GK, Tolhurst CL, James TL. Respiratory depression after intrathecal narcotics. *Anesthesia* 1980; 35: 1080-3.

De Andrés JA, González A, Camba A, Aliaga L. Experiencia española con la utilización de la MST Continus. En: Aliaga L(ed). *Actualizaciones en el tratamiento del dolor*. Barcelona: MCR; 1993. p. 55-60.

Del Tacca M, Bernardini C, Corsano E, Bertelli A, Roze C. Pharmacological evidence of morphine-induced inhibition of gastric mucus synthesis in rats. *Int J Tissue React* 1987; 9: 413-8.

Del Tacca M, Bernardini MC, Corsano E, Martinotti E, Roze C. Evidence for both inhibitory and excitatory effects of morphine on gastric secretion in rat. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1989; 297; 178-89.

Del Villar E, Sanchez E, Tephly TR. Morphine metabolism II. Studies on morphine glucuronyltransferase activity in intestinal microsomes of rats. *Drug Metab Dispos* 1974; 2: 370-4.

Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain* 1996; 64: 527-34.

Dossetor JB. La evaluación de la calidad de vida en las decisiones médicas. *Quadern CAPS* 1990; 14: 36-40.

Espinosa Henao OM. Apuntes sobre calidad de vida, desarrollo sostenible y sociedad de consumo: una mirada desde América Latina. *Contribuciones* 1999; 16: 119-58.

Esteban S. Normes de l'OMS per al tractament del dolor d'origen neoplàstic. *Ann Med (Barc)* 1988; 74: 261-6.

Eva P. Implicaciones neuropsíquicas del dolor. En: Páyele C, Saavedra H (eds.). *El dolor aspectos básicos y clínicos*. Santiago de Chile: Publicaciones Mediterraneo; 1990. p. 185-96.

Fallowfield L. *The quality of life: the missing measurement in health care*. London: Souvenir Press; 1990.

Fayers P, Mechin D. *Quality of life Assessment. Analysis and interpretation*. Chichester: John Wiley; 2000.

Fernández-Ballesteros R. Calidad de vida en la vejez: condiciones diferenciales. *Anuario Psicología* 1997; 73: 89-104.

Fields HL, Emson PC, Leigh BK, Gilbert RF, Iversen LL. Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibres. *Nature* 1980; 284: 351-3.

Finesinger JE, Coob S. Cerebral circulation: action of narcotic drugs on pial vessels. *J Pharmacol Exp Ther* 1935; 53:1.

Fishman B. Evaluación psicosocial de los pacientes con dolor crónico. En: Foley KM, Payne RM (eds). *Terapéutica del dolor*. Mexico DF: Interamericana; 1992. p. 498-512.

Flórez J, Carceller JM. Uso clínico de los analgésicos narcóticos. *Medicine* 1986; 34: 179-88.

Floréz J, Reig E. Utilización clínica de los opioides en el tratamiento del dolor II: vía espinal. En: Florez J, Reig E (eds). *Tratamiento farmacológico del dolor*. Pamplona: Eunsa; 1993a. p.

103-19.

Flórez J, Hurlé MA. Opioids in respiration and vomiting. En: Herz A, ed. Opioids (Vol II). Berlín: Springer-Verlag; 1993b. p: 263-92

Flórez J. Peculiaridades farmacocinéticas de los opiáceos administrados por vía oral y sus consecuencias clínicas. Dolor 1988; Sup 1: 17-21.

Flórez J. Mecanismos de nocicepción y antinocicepción. En: Florez J, Martinez JM (eds.). Neurofarmacología fundamental y clínica. Pamplona: Eunsa; 1983a. p. 643-74.

Foley KM, Inturrisi CE. Recursos farmacológicos contra el dolor oncológico. En: Foley KM, Payne RM (eds). Terapéutica del dolor. Mexico, DF: Interamericana; 1992. p. 345-77.

Foley KM. Pain assessment and cáncer pain síndromes. En: Doyle D, Hanks GWC, McDonald N (eds). Oxford Textbook of palliative medicine. Oxford: Oxford University Press; 1993. p. 148-65.

Franco ML, Berro MJ, Saez JM, Seoane A. Mioclonías de miembros inferiores com complicación de la morfina espinal. Rev Esp Anestesiol Reanim 1992; 39: 192-3.

Frank AJM, Moll JMH, Hort JF. A comparison of three ways of measuring pain. Rheumatol Rehabil 1982; 21: 211-7.

Frederickson RC, Norris FH. Enkephalins as inhibitory transmitters modulating nociception. En: Ryal RW, Kelly JS (eds.) Iontophoresis and transmitter mechanisms in the mammalian CNS. Amsterdam: Elsevier; 1978. p. 320-2.

Garret C, Carruette A, Fardin V, Moussaoui S, Peyronel JF, Blanchard JC, Laduron PM. RP 67580, un antagoniste, non petidique, puissant et sélectif de la substance P. C R Acad Sci III. 1992; 314: 199-204.

Garret ER, Jackson AJ. Pharmacokinetics of morphine and its surrogates III: morphine and morphine-3-monoglucuronide pharmacokinetics in the dogs as function of dose. *J Pharm Sci* 1979; 68: 6753-71.

Gestin Y, Pere N, Solassol CH, Stapf P. Morphinothérapie isobare intrathécale continue. *Press Med* 1984; 13: 164.

Gestin Y. Morphinothérapie intrathécale isobare chez les cancéreux hyperalgiques. *Ars Medici* 1983; 3:461-73.

Gestin Y. Morphinothérapie intrathécale ou morphinothérapie péridurale: quelle choisir dans le traitement néoplasique?. *Med Hyg* 1984; 42: 3474-81.

Gestin Y, Vainio A, Pégurier AM. Long-term intrathecal infusion of morphine in the home care of patients with advanced cancer. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997; 41: 12-7.

Gilmer-Hill HS, Boggan JE, Smith KA, Frey CF, Wagner FC Jr, Hein LJ. Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable pain in pancreatic cancer. *Surg Neurol.* 1999; 51: 6-11.

Gilson BS, Gilson JS, Bergner M, Bobbit RA, Kressel S, Pollard WE, Vesselago M.. The Sickness Impact Profile. Development of an outcome measure of health care. *Am J Public Health* 1975; 65: 1304-10.

Glover J, Dibble SL, Dodd MJ, Miaskowski C. Mood states of oncology outpatients: does pain make a difference? *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 120-8.

Glynn CJ, Mather LE, Cousins MJ, Wilson PR, Graham JR. Spinal narcotics and respiratory depression. *Lancet* 1979; 2:356-357.

Gomez J, Alberdi J, Carcavilla LI, Eiras J. Analgesia morfínica intratecal en pacientes cancerosos. Utilidad del reservorio de morfina. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1987; 34: 336-9.

Gómez-Vela M, Sabet E. Calidad de Vida: evolución del concepto y su influencia en la investigación y en la práctica. En: Web Universidad de Salamanca <http://www3.usal.es/~inico/investigacion/invesinico/calidad.html>

Gonzalez A, Gonzalez MJ, Molinero T, Simon I, Zimman HM. Tratamiento del dolor en pacientes oncológicos con morfina intratecal. *Med Clin (Barc)* 1985; 84: 520-3.

Gonzalez A, Zimman HM, Molinero T, Gonzalez MJ, Simon I. Intrathecal opiates for chronic pain in cancer patients. *Inserm* 1984; 127: 466-76.

Goromaru T, Furuta T, Baba S, Yoshimura N, Miyawaki T, Sameshima T, Miyao J. Metabolism of fentanyl in rats and man. *Anesthesiology* 1981; 55: A173.

Gouarderes C, Attali B, Audiger Y, Cross J. Opiate binding in the lumbosacral spinal cord from various species. En: *Balances in endogenous and exogenous opioids*. Tokyo: Kodansha; 1981. p. 18-20.

Greenber HS, Taren J, Ensminger WD, Doan K. Benefit from and tolerance to continuous intrathecal infusion of morphine for intractable cancer pain. *J Neurosurg* 1982;57:360-4.

Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996; 64: 107-14.

Gscheidlen B. *Untersuch aus dem Physiologysche Lab in Wurzburg* 1869; 2: 4.

Guillemin R, Ling N, Burgus R. Endorphines, peptides, d'origine hypothalamique et neurohypophysaire à activité morphinomimétique: Isolement et structure moleculaire de l' $\alpha$ -endorphine. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D*. 1976; 282: 783-5.

Gustafsson L, Ackerman S, Adamson H, Garle M, Rane A, Schildt B. Disposition of morphine in cerebrospinal fluid after epidural administration. *Lancet* 1982; 1(8275):796.

Gustafsson L, Feychting B, Klingstedt C. Late respiratory depression after concomitant use of morphine epidurally and parenterally. *Lancet* 1981; 1(8225):892-3.

Guyatt GH, Fenny HD, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med* 1993; 118: 622-9.

Haigh CG, Kaplan LA, Durham JM, Dupeyron JP, Harmer M, Kenny GN. Nausea and vomiting after gynaecological surgery: a meta-analysis of factors affecting their incidence. *Br J Anaesth.* 1993; 71: 517-22.

Hales P. Pruritus after epidural morphine. *Lancet* 1980; 2(8187):204.

Hall PA, Lamont M. *Successful Societies: How institutions and culture affect health.* London: Cambridge University Press; 2009.

Henriksen H, Knudsen J. MST Continus tablets in pain of advanced cancer: a controlled study. In: Wilkes E, Levy J (eds.) *Advances in Morphine Therapy: International Congress and Symposium Series*, no. 64. London: The Royal Society of Medicine; 1984. p. 123-6.

Hermans B, Gommeren W. Interaction of peptides and morphine-like narcotic analgesics with specifically labelled mu and delta-opiate receptor sites. *Arch Int Pharmacodinam* 1983; 262: 317-9.

Hill HF. Clinical Pharmacology of transdermal fentanyl. *Eur J Pain* 1990; 11: 81-91.

Hiller JM, Simon EJ, Crain SM, Peterson ER. Opiate receptor in cultures of fetal mouse dorsal root ganglia (DRG) and spinal cord: predominance in DRG neurites. *Brain Res* 1978; 145: 396-400.

Homma E, Collins JG, Kitahata LM. Effects of intrathecal morphine on activity of dorsal horn neurons activated by noxious heat. *Adv Pain Res Ther.* 1983; 5: 481-5.

Hunt SM, McKenna SP, McEwan J. *The Nottingham Health Profile. Users Manual.* Revised edition. Manchester: Galen Research; 1989.

Iversen LV, Iversen SD, Bloom FE, Vargo T, Guillemin R. Release of enkephalin from rat globus pallidus in vitro. *Nature* 1978; 271: 679-81.

Jaffe JH, Martin WR. Analgésicos y antagonistas opiáceos. En: Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F (eds.). *Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7ª ed. Madrid: Editorial médica panamericana; 1986. p. 476.

James IF, Fischli W, Goldstein A. Opioid receptor selectivity of dynorphin gene products. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 228: 88-93.

Jones W, Rimer B, Levy M, Kinman J. Cancer patients' knowledge, beliefs, and behavior regarding pain control regimens: implications for education programs. *Patient Educ Couns* 1984;5:159-64.

Jorgensen BC, Andersen HB, Enquist A. CSF and plasma morphine after epidural and intrathecal application. *Anesthesiology* 1981; 55:714-5.

Kaplan RM, Anderson JP. A general health policy model: update and applications. *Health Serv Res* 1988; 23: 203-35.

Karnofsky D, Abelmann W, Craver L, Burchenal J. The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of cancer. *Cancer* 1948; 1: 634-56.

Killam Jr KF, Brocco MJ, Robinson CA. Evaluation of narcotic and narcotic antagonist interactions in primates. *Ann NY Acad Sci* 1976; 281: 331-5.

Lamerton RC. Evaluation of MST Continus tablets 60 mg and 100 mg in the treatment of pain in terminal illness – a hospice overview. En: Wilkes E, Levy J (eds.) *Advances in Morphine Therapy: International Congress and Symposium Series*, no. 64. London: The Royal Society of Medicine; 1984. p. 85-89

Larson R. Thirty years of research on the subjective well-being of older americans. *J Geront* 1978; 33: 109-25.

Laugner B, Muller A, Thiebaut JB, Farcot JM. Analgesie par site implantable pour inyecciones intrathecales iteratives de morphine. *Ann Fr Anesth Reanim* 1985; 4: 511-20.

Lazaro C, Bosch F, Torrubia R, Baños JE. The development of a Spanish questionnaire for assessing pain: preliminary data concerning reliability and validity. *Eur J Psychol Assess* 1994; 10: 145-51.

Lazorthes Y, Bastide R, Verdie JC, Clergue MI, Lavados M, Caute C, Cros J. Chronic spinal administration of opiate: Application in the treatment of intractable pain. *Inserm* 1984a; 127:437-64.

Lazorthes Y, Gouarderes C, Verdie JC, Monsarrat B, Bastide R, Campan L. Analgesie par inyección intratecal de morfina. Etude pharmacocinétique et application aux douleurs irréductibles. *Neurochirurgie* 1980; 26:159-64.

Lazorthes Y, Verdie JC, Bastide R, Caute B, Clemente G. Les systemes implantables pour administrati3n epidurable et intrathecale chronique d'opioides. *Inserm* 1984b; 127: 391-416.

Lecue A, Marín I, Sánchez de Ocaña E, Vicario E. Fentanilo transdérmico vs morfina oral: eficacia analgésica en pacientes oncológicos. *Gac Med Bilbao* 2001; 98: 78-83

Levi L, Anderson L. La tension Psicosocial. Población, Ambiente y Calidad de Vida. Mexico: El Manual Moderno; 1980.

Levine JD, Lane SR, Gordon NC, Fields HL. A spinal opioid synapse mediates the interaction of spinal and brain stem sites in morphine analgesia. *Brain Res* 1982; 236: 85-91.

Levy MH. Oral controlled release morphine: guidelines for clinical use. *Adv Pain Res Ther.* 1990; 14: 285-95.

Liolios A, Andersen FH. Selective spinal analgesia. *Lancet* 1979; 11: 357.

Lobato RD, Madrid JL, Fatela LV, Rivas JJ, Reig E, Lamas E. Intraventricular morphine for control of pain in terminal cancer patients. *J Neurosurg.* 1983; 59: 627-33.

Lucas Carrasco, R. Versión española del WHOQOL. Madrid: Ergon, 1998.

Madrid JL, Fatela LV, Lobato RD, Gozalo A. Intrathecal therapy: rationale, technique, clinical results. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 85 (supl.): 60-7.

Marias J. La Felicidad Humana. Madrid: Alianza Editorial; 1989.

Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. The effects of morphine and nalorphine like drugs in the nondependent and morphine dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 197: 517-32.

Mather LE. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharmacokinet* 1983a; 8: 422-46.

Matsuki A. Nothing new under sun. A japanesse pionner in the clinical used intrathecal morphine. *Anesthesiology* 1983; 58: 289-90.

Mc Neil BJ, Weischselbaum R, Pauker SG. Speech and survival: tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1981; 305: 982-7.

Mellett LB, Woods LA. The distribution and fate of morphine in the non-tolerant monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 1955; 116: 77-83.

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277-99.

Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, Villari P, Ficarella C, Gebbia V, Riina S, Casuccio A, Mangione S. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain*. 2008;12:1040-6.

Meriel EM, Cambell S. Measuring quality of life. *J Chron Dis* 1997; 773: 347-54.

Miaskowski C, Dodd MJ, West C, Paul SM, Tripathy D, Koo P, Schumacher K. Lack of adherence with the analgesic regimen: a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4275-9.

Milanes MV, Vargas ML, Puig MM. Haloperidol treatment increases the biosynthesis and release of endorphins in guinea-pig ileum. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36: 446-9.

Miralles F, Davalos R, Lopez F. Analgesia con morfina intratecal y depresion del SNC. Caso clínico. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1980; 27: 511-4.

Miralles F, Olaso MJ, Fuentes T, Lopez F, Laorden ML, Puig MM. Presurgical stress and plasma endorphin levels. *Anesthesiology* 1983; 59: 366-7.

Miranda HF. Receptor opioide. En: Paeile C, Saavedra H. *El dolor aspectos básicos y clínicos*. Santiago de Chile: Publicaciones T. Mediterráneo; 1990. p: 48-58.

Miser AW, Narang PK, Dothage JA, Young RC, Sindelar W, Wiser JS. Transdermal fentanyl for pain control in patients with cancer. *Pain* 1989; 37: 15-21.

Monras P. Conclusiones de la reunion de trabajo sobre la evaluacion de calidad de vida en el tratamiento del cancer. *Quadern CAPS* 1990;14: 56.

Mudge AW, Leeman SE, Fischbach GD. Enkephalin inhibits release of substance P from sensory neurons in culture and decrease action potential action. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 526-30.

Najman JM, Levine S. Evaluating the impact of medical care and technologies on the quality of life: a review and critique. *Soc Sci Med* 1981; 15F: 107-15.

Nalda MA. Farmacología de los analgésicos centrales. En: *De la neuroleptoanalgesia a la anestesia analgesica*. Buenos Aires: RO-EL; 1976. p. 41-68.

Neil KA, Jorn B. The quality of life of cancer patients. En: *Monograph series of the European Organisation for research on treatment of cancer*. New York: Raven Press; 1987.

Nordberg G. Pharmacokinetic aspects of spinal morphine analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28 (Supl 79): 1-39.

O'Neill P, Knickenberg C, Bogahalanda S, Booth AE. Use of intrathecal morphine for postoperative pain relief following lumbar spine surgery. *J Neurosurg* 1985; 63: 413-6.

Olivares ME. Calidad de Vida (I): Concepto. *Geysalud* 2005; 3: 20-3.

Onofrio B, Yaksh T, Arnold P. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc* 1981;56: 516-20.

Orden SR, Bradburn NM. Dimensions of marriage happiness. *Am J Sociol* 1968; 73: 715-31.

Paalzow LK. Pharmacokinetic aspects of optimal pain treatment. *Acta Anaesth Scand* 1982; Suppl 74: 37-43.

Pallarés J, Pallarés MJ, Montero R, Santonja T. Our experience with implantable system for epidural/intrathecal administration and its comparison with the use of continuous ambulatory perfusion in pumps through epidural way. *Pain* 1987; 30 (Supl. 1): S392.

Palmore L, Luikart C. Health and social factors related to life satisfaction. *J Health Soc Behav* 1972; 13: 68-80.

Pannuti F, Rossi AP, Iafelice G, Marraro D, Camera P, Cricca A. Morfina cloridrato per os, sublinguale, rettale: Esperienza clinica e risultati preliminari di farmacocinetica. En: Ventafridda V, Pannuti F.(eds.). *La morfina per os nel dolore da cancro incurabile*. Roma: Edizioni Internazionali; 1983. p. 55-67.

Paulus DA, Paul WL, Munson ES. Neurologic depression after intrathecal morphine. *Anesthesiology* 1981; 54: 517-8.

Payne R. Experience with transdermal fentanyl in advanced cancer pain. *Eur J pain* 1990; 11: 98-101.

Payne R. Factors influencing quality of life in cancer patients: the role of transdermal fentanyl in the management of pain. *Semin Oncol* 1998; 25: 47-53.

Payne R, Mathias S, Pasta D, Wanke L, Williams R, Mahmoud R. Quality of life and cancer pain: Satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1588-93.

Penn RD, Paice JA. Chronic intrathecal morphine for intractable pain. *Neurosurgery* 1987; 67: 182-6.

Penzo W. Aspectos metodológicos y conceptuales de la evaluación del dolor crónico. En: Penzo W. *El dolor crónico, aspectos psicológicos*. Barcelona: Martinez Roca eds; 1989. p. 72-90.

Penzo W. Procedimientos psicológicos de evaluación del dolor crónico. En: Penzo W. *El dolor crónico, aspectos psicológicos*. Barcelona: Martinez Roca eds; 1989. p. 91-163.

Plezia PM, Kramer TH, Linford J, Hameroff SR. Transdermal fentanyl: pharmacokinetics and preliminary clinical evaluation. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 2-9.

Pohl M, Benoliel JJ, Bourgoin S, Lombard MC, Mauborgne A, Taquet H, Carayon A, Besson JM, Cesselin F, Hamon M. Regional distribution of calcitonin gene-related peptide-, substance P-, cholecystokinin-, Met5-enkephalin-, and dynorphin A (1-8)-like materials in the spinal cord and dorsal root ganglia of adult rats: effects of dorsal rhizotomy and neonatal capsaicin. *J Neurochem.* 1990; 55(4):1122-30.

Popio KA, Jacksons DH, Ross AM, Schreiner BF, Yu PN. Hemodynamic and respiratory depressant effects of morphine and butorphanol. *Clin Pharmacol Ther* 1978;23:281-287.

Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, Lapin J, Layman M, Inturrisis CE, Foley KM. Transdermal fentanyl for cancer pain: repeated dose pharmacokinetics. *Anaesthesiology* 1993; 78: 36-43.

Prim J, De Sanctis V, Lapeña P, Campillo D, Coello F, Delaconcepción N. Tratamiento del dolor crónico neoplásico con reservorio subcutáneo de morfina por vía intratecal lumbar. *Ann Med (Barc)* 1991; 77: 32-4.

Puig MM, Gascón P, Craviso GL, Bjur R, Matsueda G, Stewart JM, Musacchi J. The effect of enkephaline and enkephaline analogs on the guinea pig ileum and rat brain opiate receptor. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1977a; 226: 69-80.

Puig MM, Gascón P, Craviso GL, Musacchio JM. Endogenous Opiate receptor ligand: electrically induced release in de guinea pig ileum. *Science* 1977b; 195: 419-20.

Puig MM, Laorden ML, Miralles FS, Olaso MJ. Endorphin levels in cerebro spinal fluid of patients with postoperative and chronic pain. *Anesthesiology* 1982; 57: 1-4.

Puig MM. Analgesia producida por administración subaracnoidea y epidural de opioides: lugar y mecanismo de acción. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1986a; 33: 37-44.

Puig MM. Receptores y péptidos opioides. Distribución, función y especificidad de los mismos. Opiáceos por vía espinal e intraventricular. *Farmacocinética. Dolor* 1986b; 1: 71-6.

Rane A, Sawe J, Svensson JO, Kager L. Inter and intraindividual comparison of morphine metabolism in vitro and in vivo in man. *Brit J Clin Pract* 1982; 14:573.

Rawal N, Arner S, Gustafsson L, Allvin R. Present state of extradural and intrathecal opioid analgesia in sweden. *Br J Anaesth* 1987; 59: 791-9.

Rawal N, Mollefors K, Axelsson K, Lingardh G. Naloxona reversal of urinary retention after epidural morphine. *Lancet* 1981; 2: 1411.

Reid CM, Gooberman-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.

Reiz S, Westberg M. Side-effects of epidural morphine. *Lancet* 1980; 26: 203-4.

Revill SI, Robinson JO, Roses M, Hogg MI. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia* 1976; 31: 1191-8.

Ringdal JG, Ringdal K. A follow-up study of the quality of life in cancer patients with different prognoses. *Qual Life Res.* 2000; 9: 65-73.

Rodgers W. Work status and the quality of life. *Soc Indicat Res.* 1977;4: 267-87.

Rosser R, Kind P. A scale of valuations of state of illness: is there a social consensus? *Int J Epidemiol* 1978; 7: 347-58.

Rossier J, Vargo TM, Minick S, Ling N, Bloom FE, Guillemin R. Regional dissociation of B-endorphin and enkephalin contents in rat and pituitary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 5162-5.

Ruda MA. Opiates and pain path ways: Demonstration of enkephalin synapses on dorsal horn projection neurons. *Science* 1982; 215:1523-5.

Ruiz-Ros V, Peris A, Llácer A, Peris MD. Bases conceptuales para el diseño de un instrumento de medida de calidad de vida en los afectados por problemas de salud: el Index de Qualitat de Vida de l' Escola Universitaria d' Infermeria de la Universitat de Valencia (IQV-EUIV-I). *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 41-8.

Samii K, Chauvin M, Viars P. Postoperative spinal analgesia whit morphine. *Br J Anaesth* 1981; 53: 817-20.

Samii K, Feret J, Harari A, Viars P. Selective spinal analgesia. *Lancet* 1979;1: 1142.

Sanz A, Olivares ME, Saldaña C, Roa A. Calidad de vida de pacientes con tumores cerebrales: panorama actual. *Psycooncología* 2006; 3: 91-105.

Sar M, Stumpf WE, Miller RJ, Chang KJ, Cuatrecasas P. Immunohistochemical localization of enkephalin in rat brain and spinal cord. *J Comp Neurol.* 1978; 182: 17-37.

Sawe J, Dahlström B, Paalzow L, Rane A. Morphine kinetics in cancer patients. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 629-35.

Schulz R, Wüster M, Herz A. Pharmacological characterization of the epsilon-opiate receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 216: 604-6.

Schwartz JC, Malfroy B, DeLaBaume S. Biological inactivation of enkephalins and the role of enkephalin-dipeptidyl-carboxypeptidase as neuropeptidase. *Life Sci* 1981;29: 1715-40.

Shaw A. Defining the quality of life: a formula without numbers. *Hastings Center Report* 1977; 7: 11.

Shetter A, Hardley M, Wilkinson E. Administration of intraspinal morphine sulfate for treatment of intractable cancer pain. *Neurosurgery* 1986; 18:740-7.

Skevington SM. Investigating the relationship between pain and discomfort and quality of life, using the WHOQOL. *Pain* 1998; 76: 395-406.

Slappendel R, Lako SJ, Crul BJP. Gastrointestinal side effects diminishes after switch over from morphine to transdermal fentanyl. *Ann Oncol* 1994; 5 (suppl. 8): S200.

Sloan PA, Donnelly MB, Schwartz RW, Sloan DA. Cancer pain assessment and management by housestaff. *Pain* 1996; 67: 475-81.

Southam MA. Transdermal fentanyl therapy: system design, pharmacokinetics and efficacy. *Anticancer Drugs*. 1995; 6 (Suppl 3): 29-34.

Stanski DR, Greenblatt DJ, Lowenstein E. Kinetics of intravenous and intramuscular morphine. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 52-9.

Terenius L, Sandin J, Sakurada T. Nociceptin/orphanin FQ metabolism and bioactive metabolites. *Peptides*. 2000; 21: 919-22.

Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality of life outcomes. *N Engl J Med* 1996; 334:

835-40.

Thune A, Baker RA, Saccone GT, Owen H, Toouli J. Differing effects of pethidine and morphine on human sphincter of Oddi motility. *Br J Surg* 1990; 77: 992-5.

Titzer ML, Einhorn L, Loahrer P, Kristeller JL, Fisch M. Clinical's assessment of quality of life in outpatients with advanced cancer: how accurate is our prediction? *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 1532.

Toner CC, Broomhead CJ, Littlejohn IH, Samra GS, Powney JG, Palazzo MG, Evans SJ, Strunin L. Prediction of postoperative nausea and vomiting using a logistic regression model. *Br J Anaesth.* 1996; 76: 347-51.

Tung AS, Tenicela R, Winter PM. Opiote withdrawal syndrome following intrathecal administration of morphine. *Anesthesiology* 1980; 53: 340.

Turk DC, Sist TC, Okifuji A, Miner MF, Florio G, Harrison P, Massey J, Lema ML, Zevon MA. Adaptation to metastatic cancer pain, regional/local cancer pain and non-cancer pain: role of psychological and behavioral factors. *Pain* 1998; 74: 247-56.

Twycross RG, Harcourt J, Bergl S. A survey of pain in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 273-82.

Vandenberghe HM, Soldin SJ, MacLeod SM. Pharmacokinetics of morphine: a review. *Appl Ther Drug Monit* 1984; 2: 321-5.

Varvel JR, Shafer SL. Absorption characteristics of intradermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989; 70: 928-34.

Vedrenne JB, Esteve M, Guillaume A. Injection de morphine intra-thécale dans le traitement ambulatoire de la douleur neoplasique (voie lombaire). *J Chir* 1986; 123: 330-2.

Velarde Jurado E, Avila Figueroa C. Evaluación de la calidad de vida. *Salud Publica Mex* 2002; 44: 349-61.

Ventafridda V, Figliuzzi M, Tamburini M, Gori E, Parolo D, Sala M. Clinical observation on analgesia elicited by intrathecal morphine in cancer patients. *Adv Pain Res Ther.* 1979; 3: 559-65.

Vonvoigtlander PF, Lahti RA, Ludens JH. U-50488 A selective and structurally novel non-mu (Kappa) opioid agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 224: 7-12.

Wallenstein SL, Heichrich G, Kaiko R, Houde RW. Clinical evaluation of mild analgesics: The measurement of clinical pain. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10 (supl. 2): 319S-327S.

Wang J, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50: 149-51.

Wang J. Intrathecal morphine for intractable pain to secondary to cancer of pelvic organs. *Pain* 1985; 21: 99-102.

Wang J. Soulagement de la douleur par injection intrathécale de sérotonine ou de morphine. *Ann Anesth Fran* 1978; 19:5.

Ware JE, Snow KK, Kosinsk M, Gandek B. SF-36 Health Survey: manual and interpretation guide. Boston: New England Medical Center, The Health Institute; 1993.

Welsh J, Stuart JFB, Habeshaw T, Blackie R, Whitehill D, Setanoians A, Milsted RAV, Calman KC. A comparative pharmacokinetics study of morphine sulphate solution and MST continuous de 30 mg. tablets. En: Stuart JF (ed). *Methods of morphine estimation in biological fluids and the concepts of free morphine.* Londres: International Congress and Symposium, 1983: 58: 9-13

Weschules DJ, Bain KT, Reifsnyder J, McMath JA, Kupperman DE, Gallagher RM, Hauck WW, Knowlton CH. Toward evidence-based prescribing at end of life: a comparative analysis of sustained-release morphine, oxycodone and transdermal fentanyl, with pain, constipation, and caregiver interaction outcomes in hospice patients. *Pain Med* 2006; 7: 320-9.

WHOQOL Group. Development of the WHOQOL: rationale and current status. *Int J Mental Health* 1994; 23: 24-56.

Wilkenning E, Mc Granahan D. Correlates of subjective well-being in Northern Wisconsin. *Soc Indicat Res* 1978; 5: 211-34.

Williams A. Los indicadores de calidad de vida en la distribución de recursos: los AVAC. *Quadern CAPS*. 1990; 14: 25-31.

Wirz S, Wartengerg HC, Elsen C, Wittmann M, Diederichs M, Nadstawek J. Managing cancer pain and symptoms of outpatients by rotation to sustained-release hydromorphone: a prospective clinical trial. *Clin J Pain* 2006; 22: 770-5.

Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. Comparison of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain. *Acta Anaesthesiol Sin* 1997; 35: 25-32.

Woodhouse A, Mather LE. Nausea and vomiting in the postoperative patient-controlled analgesia environment. *Anaesthesia* 1997; 52: 770-5.

World Health Administration. WHOQOL Study Protocol. WHO (MNH/PSF/93.9); 1993.

World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Expert Committee Report. Technical Series 804. Geneva: World Health Organization; 1990.

World Health Organization. The first ten years of the World Health Organisation. Geneva: WHO, 1958.

Yaksh TL, Jessell TM, Gamse R, Mudge AW, Leeman SE. Intrathecal morphine inhibits substance P release from mammalian spinal cord in vivo. *Nature* 1980; 286:155-7.

Yaksh TL, Onofrio BM. Retrospective consideration of the doses of morphine given intrathecally by chronic infusion in 163 patients by 19 physicians. *Pain* 1987; 31:211-23.

Yaksh TL, Tyce GM. Microinjection of morphine into the periaqueductal gray evokes the release of serotonin from spinal cord. *Brain Res.* 1979; 171:176-81

Yaksh TL, Yeung JC, Rudy TA. Systematic examination in the rat of brain sites sensitive to the direct application of morphine: observation of differential effects within the periaqueductal gray. *Brain Res.* 1976; 114: 83-103.

Yeung JC, Rudy TA. Multiplicative interaction between narcotic agonisms expressed at spinal and supraspinal sites of antinociceptive actions as revealed by concurrent intrathecal and intracerebroventricular injection of morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215: 633-42.

## Abreviaturas

---

AD = Alucinación-desorientación  
B-END = Beta endorfinas.  
BS = Boca seca  
CdV = Calidad de vida.  
CdVA = Calidad de vida actual.  
CdVP = Calidad de vida previa.  
DA = Dosis analgesicas administrados.  
DAGO = D-Ala<sup>2</sup>, MePhe<sup>4</sup>, Glycol<sup>5</sup> encefalina  
DC = Dolor de cabeza  
DE = Dolor de estómago  
DR = Depresión respiratoria  
EEV = Escala expresión verbal.  
ES = Estreñimiento  
EVA = Escala visual análoga.  
FTD = Fentanilo Transdérmico  
HE = Hemorragias  
ID = Intensidad del dolor.  
LCR = Líquido céfalo raquídeo.  
M-3-G = Morfina 3 glucurónido.  
M-6-G = Morfina 6 glucurónido.  
MA = Mareos  
NA = Náuseas  
NE = Natural endowment.  
PE = Pesadez de estómago  
POE = Péptidos opioides endógenos.  
POMC = Propiomelanocortina

PU = Prurito

QL = Quality life.

RIA = Radio inmuno análisis.

RO = Receptores opioides.

RSL = Reservorio subdural lumbar.

RU = Retención urinaria

SMLS = Sulfato de morfina de liberación sostenida.

SO = Somnolencia

SP = Sustancia P

SU = Sudor

TE = Temblor

VE = Vértigo

VO = Vómitos

## Apéndices

---

---

## Apéndice 1

**Grupo:**  
**Nº H.C.:**  
**Diagnóstico:**

**Nº**  
**Ed**  
**Sex**

### EVALUACIÓN CALIDAD DE VIDA

En la primera entrevista y a los 60 días

#### VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

**Od. 60**

Pregunta 1	1	2	3	4	5
Pregunta 2	1	2	3	4	5
Pregunta 3	1	2	3	4	5
Pregunta 4	1	2	3	4	5
Pregunta 5	1	2	3	4	5
Pregunta 6	1	2	3	4	5
Pregunta 7	1	2	3	4	5
Pregunta 8	1	2	3	4	5
Pregunta 9	1	2	3	4	5
Pregunta 10	1	2	3	4	5
Pregunta 11	1	2	3	4	5
Pregunta 12	1	2	3	4	5
Pregunta 13	1	2	3	4	5
Pregunta 14	1	2	3	4	5
Pregunta 15	1	2	3	4	5
Pregunta 16	1	2	3	4	5
Pregunta 17	1	2	3	4	5
Pregunta 18	1	2	3	4	5
Pregunta 19	1	2	3	4	5
Pregunta 20	1	2	3	4	5
Pregunta 21	1	2	3	4	5
Pregunta 22	1	2	3	4	5
Pregunta 23	1	2	3	4	5
Pregunta 24	1	2	3	4	5
Pregunta 25	1	2	3	4	5
Pregunta 26	1	2	3	4	5

## FÁRMACOS HABITUALES

0 30 60

OPIOIDES RSL  
OPIOIDES SMLS  
OPIOIDES FTD  
Antidepresivos  
Ansiolíticos  
Corticoides  
Antibióticos  
AINE  
Benzodiacepinas  
Otros

## POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

0 30 60

alucinación-desorientación  
boca seca  
depresión respiratoria  
dolor cabeza  
dolor estómago  
estreñimiento  
hemorragias  
mareos  
náuseas  
pesadez estómago  
prurito  
retención urinaria  
somnolencia  
sudor  
temblor  
vértigo  
vómitos  
0 = Sin    1= Moderado    2 = Graves

Ad.  
Bs.  
Dr.  
Dc.  
De.  
Es.  
He.  
Ma.  
Na.  
Pe.  
Pu.  
Ru.  
So.  
Su.  
Te.  
Ve.  
Vo.

## FÁRMACOS NO PREVISTOS

0 30 60

Colinérgicos  
Antieméticos  
Anti histamínicos  
Laxantes  
Betancol  
Phenoxybenzamina  
Dibeniline

No Sí  
No Sí  
No Sí  
No Sí  
No Sí  
No Sí  
No Sí

**VALORACION DEL DOLOR****En reposo a los días****0 30 60**

Sin dolor =0	x 2 = 0
Dolor suave =1	x 2 = 2
Dolor moderado =2	x 2 = 4
Dolor bastante =3	x 2 = 6
Dolor mucho =4	x 2 = 8
Dolor insoportable =5	x 2 = 10

**VALORACION DEL DOLOR****despierto en movimiento a los días****0 30 60**

Sin dolor =0	x 2 = 0
Dolor suave =1	x 2 = 2
Dolor moderado =2	x 2 = 4
Dolor bastante =3	x 2 = 6
Dolor mucho =4	x 2 = 8
Dolor insoportable =5	x 2 = 10

**Según EVA****0 30 60**

Ningún dolor ----- Máximo imaginable  
 0 ----- 10

**La suma de****0 30 60**

Dolor reposo  
 Dolor en movimiento  
 EVA  
**TOTAL**

**0 0 0****VALORACIÓN DEL ESTADO GENERAL. ESCALA DE KARNOFSKY****STATUS**

Normal, asintomático	100
Capaz de desarrollar actividades normales, signos menores de enfermedad	90
Actividad normal con esfuerzo	80
Se vale por sí mismo. Incapaz de llevar una actividad normal o realizar trabajo activo	70
Necesita ayuda para la mayoría de sus necesidades	60
Necesita considerable asistencia	50
Imposibilitado. Necesita atención especial y asistencia	40
Severamente imposibilitado. Indicada hospitalización, aunque la muerte no es inminente.	30
Muy enfermo. Necesita hospitalización. Soporte activo	20
Moribundo	10
Muerto	0

	<b>PREGUNTAS</b>	Muy Mal	Poco	Lo Normal	Bastante Bien	Muy Bien
Q1	¿Como puntuaria su calidad de vida?	1	2	3	4	5
		Muy Insa tisfecho	Poco	Lo Normal	Bastante Satisfecho	Muy Satisfecho
Q2	¿Cuán satisfecho esta con su salud?	1	2	3	4	5
		Nada	Un Poco	Lo Normal	Bastante	Extremada mente
Q3	¿Hasta que punto piensa que el dolor (físico) le impide hacer lo que necesita ?	5	4	3	2	1
Q4	¿Cuanto necesita de cualquier tratamiento médico para funcionar en su vida diaria?	5	4	3	2	1
Q5	¿Cuanto disfruta de la vida?	1	2	3	4	5
Q6	¿Hasta que punto siente que su vida tiene sentido?	1	2	3	4	5
Q7	¿Cual es su capacidad de concentración ?	1	2	3	4	5
Q8	¿ Cuanta seguridad siente en su vida ?	1	2	3	4	5
Q9	¿ Cuán saludable es el ambiente físico de su alrededor?	1	2	3	4	5
		Nada	Un Poco	Moderado	Bastante	Totalmente
Q10	¿ Tiene energía suficiente para la vida diaria ?	1	2	3	4	5
Q11	¿ Es capaz de aceptar su apariencia física ?	1	2	3	4	5
Q12	¿ Tiene suficiente dinero para cubrir sus necesidades ?	1	2	3	4	5
Q13	¿ Que disponible tiene la información que necesita en su vida diaria ?	1	2	3	4	5
Q14	¿ Hasta que punto tiene oportunidad para realizar actividades de ocio ?	1	2	3	4	5
		Nada	Un Poco	Lo Normal	Bastante	Extremada mente
Q15	¿ Es capaz de desplazarse de un lugar a otro ?	1	2	3	4	5
		Muy Insa tisfecho	Poco	Lo Normal	Bastante Satisfecho	Muy Satisfecho
Q16	¿ Cuán satisfecho esta con su sueño ?	1	2	3	4	5
Q17	¿Cuán satisfecho esta con su habilidad para realizar sus actividades de la vida diaria?	1	2	3	4	5
Q18	¿ Cuán satisfecho esta con su capacidad de trabajo ?	1	2	3	4	5
Q19	¿Cuán satisfecho está de si mismo?	1	2	3	4	5
Q20	¿ Cuán satisfecho está de sus relaciones personales ?	1	2	3	4	5
Q21	¿ Cuán satisfecho está con su vida sexual ?	1	2	3	4	5
Q22	¿ Cuán satisfecho está con el apoyo que obtiene de sus amigos ?	1	2	3	4	5
Q23	¿ Cuán satisfecho está de las condiciones del lugar donde vive ?	1	2	3	4	5
Q24	¿ Cuán satisfecho está con el acceso que tiene a los servicios sanitarios ?	1	2	3	4	5
Q25	¿ Cuán satisfecho está con su transporte ?	1	2	3	4	5
		Nunca	Rara- mente	Mediana- mente	Frecuente mente	Siempre
Q26	¿ Con que frecuencia tiene sentimientos negativos, tales como tristeza, desesperanza, ansiedad,	5	4	3	2	1
<b>TOTALES</b>						



CALIDAD DE VIDA

WHOQOL-BREF

GRUPO RSL

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	3	2	3	3	2	3	2	3	3	2	2	3	3	2	2	3	3	3
	2	3	3	2	2	3	3	2	3	2	1	1	2	3	4	3	2	2
	2	3	3	2	2	3	3	3	2	2	2	1	2	3	4	3	3	2
	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3
	3	3	2	3	3	4	3	2	3	3	3	3	3	3	2	3	3	2
	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	4	1	2	3	4	2	3
	4	3	3	3	3	3	3	3	3	2	1	4	3	3	3	2	2	3
	2	3	2	2	3	2	2	2	3	3	2	2	3	4	2	1	2	3
	3	3	2	3	4	3	3	3	4	3	3	2	3	4	4	3	3	3
	1	3	3	4	3	3	3	3	3	4	4	1	2	2	2	2	3	2
	2	3	3	2	2	2	2	3	3	2	2	1	2	3	2	2	3	2
	3	2	2	2	1	1	1	2	2	3	2	1	1	2	3	3	3	3
	3	3	3	3	4	3	2	3	3	2	3	2	2	3	3	3	4	4
	4	3	3	3	3	3	3	4	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3
	2	2	3	3	3	4	3	3	4	4	3	4	4	3	4	3	4	3
	4	2	2	3	4	3	3	3	4	2	3	4	4	4	4	3	4	3
	3	3	3	3	4	4	2	2	3	3	3	1	2	3	2	3	2	3
	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	1	2	3	2	3	2	3
	3	2	3	2	3	2	3	3	2	3	3	2	2	2	2	3	2	3
	3	3	4	3	3	2	3	3	2	3	4	3	3	2	3	3	3	4
	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3
	4	4	4	4	4	3	4	4	4	3	4	4	4	4	4	4	4	5
	4	3	4	4	4	4	2	3	3	3	2	4	4	4	4	4	4	4
	4	3	3	3	3	3	4	3	3	3	4	2	2	3	3	3	3	4
	3	3	3	2	2	2	2	2	3	3	3	2	3	3	4	3	2	3
	2	2	1	1	1	2	2	2	3	2	2	2	1	2	2	2	2	3
	74	72	71	71	73	73	69	72	77	72	70	61	66	75	76	75	73	79
	5	5	6	5	4	6	5	5	6	4	3	4	5	5	6	6	5	5
	17	19	19	20	20	22	19	19	21	20	20	14	18	20	21	20	21	19
	16	15	14	14	15	16	16	16	18	16	15	16	12	15	14	16	14	16
	10	10	10	10	10	8	10	10	8	9	10	10	10	9	10	10	10	12
	26	23	22	22	24	21	19	22	24	23	22	17	21	26	25	23	23	27
	74	72	71	71	73	73	69	72	77	72	70	61	66	75	76	75	73	79

CALIDAD DE VIDA

WHOQOL-BREF

GRUPO RSL

	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
	2	4	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	2	2	
	1	2	1	3	2	2	1	2	3	2	1	2	2	3	3	2	3	
	1	2	2	3	2	3	1	3	2	2	1	2	2	3	3	2	3	
	2	1	1	2	1	2	1	2	2	2	1	2	3	2	2	2	2	
	3	4	3	3	4	3	4	3	3	4	5	3	3	4	3	3	3	
	3	1	2	3	4	2	3	2	3	2	4	2	2	2	3	3	3	
	3	3	2	2	2	2	3	3	2	4	4	4	3	3	3	3	2	
	4	3	3	3	2	3	2	2	3	3	2	2	3	2	3	3	3	
	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	4	3	4	4	4	4	3	
	2	3	2	3	2	2	3	2	2	3	3	1	4	4	4	3	3	
	3	2	3	3	2	3	3	3	2	2	2	2	3	3	2	2	2	
	3	2	2	1	1	2	2	3	3	3	3	3	2	2	2	1	1	
	2	3	3	2	3	4	4	3	2	3	3	3	4	4	3	4	3	
	3	3	3	3	2	4	4	4	3	3	3	4	3	4	3	3	4	
	3	4	3	3	2	3	4	3	3	2	3	2	2	3	4	3	3	
	3	3	3	3	5	3	4	4	2	2	3	4	2	3	3	4	3	
	3	3	4	3	4	3	4	4	3	4	3	3	3	3	3	4	3	
	3	3	3	4	3	4	4	4	3	3	2	3	3	3	3	2	4	
	2	3	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	3	2	
	3	4	3	3	3	3	4	3	3	3	4	3	3	4	3	3	2	
	3	3	3	3	3	3	3	4	4	3	3	3	3	2	3	3	3	
	5	3	4	2	4	4	3	4	3	4	3	4	4	2	4	4	3	
	4	4	4	3	4	4	3	4	4	4	4	4	3	3	4	4	3	
	3	4	3	3	3	3	4	3	3	4	4	4	4	2	3	3	2	
	4	3	4	4	3	3	3	2	2	3	3	3	2	3	2	2	2	
	2	2	3	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	1	1	1	2	
	74	76	73	72	71	75	76	78	71	76	75	74	74	75	76	73	69	2557
	3	6	4	6	5	5	3	5	6	5	3	5	5	6	6	4	5	
	17	19	18	21	19	20	21	22	17	18	16	17	19	21	22	20	21	
	16	15	15	15	16	14	17	16	15	17	20	16	15	16	14	15	14	
	11	10	10	8	10	10	10	11	10	10	10	10	10	8	10	10	8	
	27	26	26	22	21	26	25	24	23	26	26	26	25	24	24	24	21	
	74	76	73	72	71	75	76	78	71	76	75	74	74	75	76	73	69	



CALIDAD DE VIDA

WHOQOL-BREF

GRUPO RSL

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
4	3	3	3	2	4	4	5	4	4	3	3	4	5	3	3	4	4
3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	3	2	3	4	3	2	3	3
4	3	3	3	2	3	3	3	4	3	4	2	3	4	3	2	3	4
2	2	2	2	2	2	1	1	2	1	2	1	2	2	2	1	2	3
3	3	3	3	3	3	4	4	3	4	3	4	3	4	4	5	3	4
4	4	4	4	3	3	1	2	3	4	2	3	2	3	2	4	2	2
4	3	3	2	2	2	3	2	3	2	3	3	3	3	4	4	4	3
3	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	2	3	3	3	3	2	4
3	5	4	3	4	3	4	5	4	3	3	3	4	4	3	4	3	5
3	4	4	4	3	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3	4	2	4
3	3	2	2	3	2	3	4	4	3	3	3	3	2	3	3	3	3
2	2	3	2	3	3	2	2	2	1	2	2	3	3	3	3	3	2
3	3	3	4	4	4	3	3	3	3	5	4	3	3	3	3	3	4
4	3	3	3	3	4	3	3	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4
4	4	4	3	3	4	4	4	3	3	3	4	3	4	2	3	3	3
4	4	3	3	3	5	5	4	5	5	3	4	4	3	4	4	4	3
3	3	3	3	4	3	3	4	4	4	4	4	4	3	4	3	3	3
3	3	3	3	3	3	3	4	4	3	4	4	4	3	3	2	3	3
3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	4	3	3	3	3	3	4	3
3	2	3	4	4	4	4	3	3	3	3	4	3	4	3	4	3	3
3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	3	3	3	3
4	4	3	4	4	4	3	4	4	4	4	3	4	4	4	3	4	5
3	3	3	2	4	4	4	4	3	4	4	3	4	4	4	4	4	4
4	4	3	4	4	4	4	3	3	3	3	4	3	4	4	4	4	4
3	3	3	3	3	4	3	4	4	3	3	3	2	2	3	3	3	3
3	3	3	3	3	2	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3
85	82	80	77	81	84	82	83	87	79	84	81	84	86	82	84	82	89
74	82	82	76	73	84	81	81	77	72	70	61	66	75	76	75	73	79
7	6	6	5	5	7	7	7	7	7	6	5	7	9	6	5	7	7
23	23	22	21	20	23	22	22	25	22	23	22	23	21	21	19	20	23
20	19	18	17	17	15	17	17	19	17	18	19	17	18	19	22	19	18
10	8	9	10	11	11	10	10	10	10	10	10	11	12	10	10	10	11
25	26	25	24	28	28	26	27	26	23	27	25	26	26	26	28	26	30
85	82	80	77	81	84	82	83	87	79	84	81	84	86	82	84	82	89

CALIDAD DE VIDA

WHOQOL-BREF

GRUPO RSL

19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
4	4	4	3	4	4	4	4	4	3	4	4	3	4	3	3	3	
4	3	3	2	3	3	4	3	3	3	4	3	3	3	3	3	2	
4	4	3	2	3	4	4	4	3	3	3	4	3	4	3	3	3	
2	2	2	1	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
4	3	3	5	3	4	4	3	3	4	3	3	3	3	3	3	3	
2	3	3	4	2	2	2	3	3	5	4	4	4	4	4	4	4	
3	3	3	4	4	3	3	3	3	4	4	4	3	4	3	3	2	
2	4	4	3	2	4	2	4	4	3	4	3	3	3	3	3	3	
4	4	4	4	3	5	4	4	4	4	3	3	5	3	5	4	3	
4	4	3	4	2	4	4	4	3	4	4	3	4	3	4	4	4	
3	2	2	3	3	3	3	2	2	4	2	3	3	3	3	2	2	
2	3	1	3	3	2	2	3	1	2	2	2	2	2	2	3	2	
4	3	4	3	3	4	4	3	4	3	4	3	3	3	3	3	4	
4	3	3	4	4	4	4	3	3	4	4	4	3	4	3	3	3	
3	4	3	3	3	3	3	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3	
4	3	4	4	4	3	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3	3	
4	3	4	3	3	3	4	3	4	4	3	3	3	3	3	3	3	
3	3	3	2	3	3	3	3	3	4	3	3	3	3	3	3	3	
3	3	3	3	4	3	3	3	3	2	4	3	3	3	3	3	3	
4	3	3	4	3	3	4	3	3	2	3	3	2	3	2	3	4	
2	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3	2	3	2	
5	4	4	3	4	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4	
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	2	
4	3	3	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	3	4	
3	2	2	3	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	
2	3	2	3	3	3	2	3	2	2	2	3	3	3	3	3	3	
87	83	80	84	82	89	87	83	80	87	87	85	82	85	82	80	77	2912
82	76	79	80	71	75	76	78	81	76	75	74	82	82	76	73	84	2677
8	7	7	5	7	7	8	7	7	6	8	7	6	7	6	6	5	
24	23	22	19	20	23	24	23	22	25	23	23	23	23	23	22	21	
17	17	16	22	19	18	17	17	16	21	19	20	19	20	19	18	17	
11	10	10	10	10	11	11	10	10	9	10	10	8	10	8	9	10	
27	26	25	28	26	30	27	26	25	26	27	25	26	25	26	25	24	
87	83	80	84	82	89	87	83	80	87	87	85	82	85	82	80	77	



CALIDAD DE VIDA

WHOQOL-BREF

GRUPO SMLS

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
3	2	3	3	2	2	3	3	3	2	2	3	2	3	3	3	3	2
2	3	2	3	2	3	3	2	3	2	1	3	3	2	3	1	2	3
2	2	3	3	2	3	3	3	2	2	2	3	3	3	3	1	2	3
2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	3	2	2	2	2
3	3	2	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3
2	2	2	3	3	3	3	4	4	4	4	3	3	2	3	4	1	2
4	3	2	3	3	3	3	4	3	2	1	3	1	3	3	4	3	3
2	2	2	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	1	2	2	3	4
3	4	3	4	4	3	3	3	4	3	3	2	3	3	3	2	3	4
1	2	3	4	3	3	3	3	3	4	4	2	3	1	1	1	2	2
2	3	2	2	2	2	2	3	3	2	2	3	2	2	1	1	2	3
3	2	2	2	1	1	1	2	2	3	2	3	3	1	1	1	1	2
3	3	3	3	4	3	3	3	3	2	3	3	2	2	2	2	2	3
4	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	2	2	2	1	2	3	3
2	2	3	4	3	4	3	3	4	4	3	4	3	3	4	4	4	3
4	2	2	3	4	3	3	4	4	2	3	3	4	3	3	4	4	4
3	3	3	3	4	2	2	3	3	3	3	2	2	1	2	1	2	3
3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	1	2	1	2	3
3	2	3	2	3	2	3	3	2	3	3	3	2	2	2	2	2	2
3	3	4	3	3	2	3	3	2	3	4	2	3	3	3	3	3	2
3	3	2	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3
4	3	4	4	4	2	3	4	4	3	4	3	2	4	4	4	4	4
4	3	3	4	4	3	4	3	3	3	2	2	2	4	4	4	4	4
4	2	3	3	3	3	3	4	3	3	4	2	3	2	3	2	2	3
3	2	3	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	3	3	2	3	3
2	2	1	1	1	2	2	2	3	2	2	3	2	2	2	2	1	2
74	67	68	76	73	66	70	79	77	72	70	72	68	61	66	61	66	75
5	5	5	6	4	5	6	5	6	4	3	6	5	5	6	4	5	5
17	17	19	22	20	20	19	21	21	20	20	20	20	15	17	14	18	20
16	15	12	14	15	14	16	19	18	16	15	18	13	13	14	16	12	15
10	9	10	10	10	7	9	10	8	9	10	8	8	10	10	10	10	9
26	21	22	24	24	20	20	24	24	23	22	20	22	18	19	17	21	26
74	67	68	76	73	66	70	79	77	72	70	72	68	61	66	61	66	75

19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
2	3	3	2	3	4	3	3	3	3	2	3	3	3	2	3	3	
4	3	2	2	1	2	1	3	2	2	1	2	3	2	1	2	3	
4	3	3	2	1	2	2	3	2	3	1	3	3	2	1	2	3	
3	3	3	3	2	1	1	2	1	2	1	2	2	2	1	2	2	
2	3	3	2	4	4	4	3	4	3	4	3	3	4	5	3	3	
3	4	2	3	4	1	2	3	4	2	3	2	3	2	4	3	3	
3	2	2	2	3	3	2	2	2	2	3	3	3	4	4	3	2	
2	1	2	3	4	3	3	3	2	3	2	2	2	3	2	4	3	
4	3	3	2	3	4	5	4	3	3	3	3	4	3	4	4	3	
2	2	3	2	3	3	2	3	2	2	3	2	2	3	3	3	3	
2	2	3	2	3	2	3	3	2	3	3	3	2	2	2	2	3	
3	3	3	3	3	2	2	1	1	2	2	3	3	3	3	3	1	
3	3	4	3	3	3	3	2	3	4	4	3	2	3	3	3	2	
2	3	2	2	4	3	3	3	2	4	4	4	3	3	3	2	3	
4	3	4	3	3	4	4	3	2	3	4	3	3	2	3	3	3	
4	3	4	2	3	3	4	3	5	3	4	4	3	2	3	3	3	
2	3	2	3	3	3	4	3	4	3	4	3	3	4	3	3	3	
2	3	2	3	3	3	4	2	3	4	4	3	3	3	2	2	4	
2	3	2	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	
3	3	3	3	3	4	3	3	3	3	4	3	3	3	4	3	3	
3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	4	3	3	3	3	
4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	3	3	3	4	3	2	4	
4	4	4	3	3	4	4	3	4	4	3	4	4	4	4	3	3	
3	3	3	3	3	4	3	3	3	3	4	3	3	4	4	3	2	
4	3	2	2	4	3	4	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	
2	2	2	3	2	2	3	2	2	1	1	2	2	2	2	3	2	
76	75	73	67	77	76	79	73	71	75	76	73	74	76	75	73	73	2523
6	6	5	4	4	6	4	6	5	5	3	5	6	5	3	5	6	
21	20	21	18	18	19	21	19	19	20	21	20	19	18	16	18	21	
14	16	14	15	18	15	17	16	16	14	17	16	16	17	20	17	16	
10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	8	10	10	10	8	10	
25	23	23	21	27	26	27	22	21	26	25	24	23	26	26	25	20	
76	75	73	67	77	76	79	73	71	75	76	73	74	76	75	73	73	

		Muy mal	Poco	Lo normal	Bastante bien	Muy bien
Q 1		1	2	3	4	5
		Muy insatisfecho	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
Q 2		1	2	3	4	5
		Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
Q 3		5	4	3	2	1
Q 4		5	4	3	2	1
Q 5		1	2	3	4	5
Q 6		1	2	3	4	5
		Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
Q 7		1	2	3	4	5
Q 8		1	2	3	4	5
Q 9		1	2	3	4	5
		Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Completamente
Q 10		1	2	3	4	5
Q 11		1	2	3	4	5
Q 12		1	2	3	4	5
Q 13		1	2	3	4	5
Q 14		1	2	3	4	5
		Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
Q 15		1	2	3	4	5
		Muy insatisfecho	Poco Satisfecho	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
Q 16		1	2	3	4	5
Q 17		1	2	3	4	5
Q 18		1	2	3	4	5
Q 19		1	2	3	4	5
Q 20		1	2	3	4	5
Q 21		1	2	3	4	5
Q 22		1	2	3	4	5
Q 23		1	2	3	4	5
Q 24		1	2	3	4	5
Q 25		1	2	3	4	5
		Nunca	Raramente	Moderadamente	Frecuentemente	Siempre
Q 26		5	4	3	2	1
TOTALES	60 días					
	0 día					
						Q1 + Q2
						Físico
						Psico
						Social
						Ambiente

CALIDAD DE VIDA

WHOQOL-BREF

GRUPO SMLS

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	3	4	5	4	4	3	3	4	5	3	3	4	4	4	4	4	3	4
	2	3	2	3	3	3	2	3	4	3	2	3	3	4	3	3	2	3
	2	3	3	4	3	4	2	3	4	3	2	3	4	4	4	3	2	3
	2	1	1	2	1	2	1	2	2	2	1	2	3	2	2	2	1	2
	4	4	4	3	4	3	4	3	4	4	5	3	4	4	3	3	5	3
	4	1	2	3	4	2	3	2	3	2	4	2	2	2	3	3	4	2
	3	3	2	3	2	3	3	3	3	4	4	4	3	3	3	3	4	4
	4	3	3	3	2	3	2	3	3	3	3	2	4	2	4	4	3	2
	5	4	5	4	3	3	3	4	4	3	4	3	5	4	4	4	4	3
	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3	4	2	4	4	4	3	4	2
	3	3	4	4	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	2	2	3	3
	3	2	2	2	1	2	2	3	3	3	3	3	2	2	3	1	3	3
	3	3	3	3	3	5	4	3	3	3	3	3	4	4	3	4	3	3
	4	3	3	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4	3	3	4	4
ente																		
	3	4	4	3	3	3	4	3	4	2	3	3	3	3	4	3	3	3
	3	5	4	5	5	3	4	4	3	4	4	4	3	4	3	4	4	4
	3	3	4	4	4	4	4	4	3	4	3	3	3	4	3	4	3	3
	3	3	4	4	3	4	4	4	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3
	2	3	3	3	2	4	3	3	3	3	3	4	3	3	3	3	3	4
	3	4	3	3	3	3	4	3	4	3	4	3	3	4	3	3	4	3
	3	3	3	3	3	3	3	4	4	3	3	3	3	2	3	3	3	3
	5	3	4	4	4	4	3	4	4	4	3	4	5	5	4	4	3	4
	4	4	4	3	4	4	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	4	4	3	3	3	3	4	3	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4
	4	3	4	4	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	2	2	3	3
	3	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3
	85	82	83	87	79	84	81	84	86	82	84	82	89	87	83	80	84	82
	74	82	82	76	73	84	81	81	77	72	70	92	91	61	66	61	66	75
	5	7	7	7	7	6	5	7	9	6	5	7	7	8	7	7	5	7
	19	22	22	25	22	23	22	23	21	21	19	20	23	24	23	22	19	20
	19	17	17	19	17	18	19	17	18	19	22	19	18	17	17	16	22	19
	11	10	10	10	10	10	10	11	12	10	10	10	11	11	10	10	10	10
	31	26	27	26	23	27	25	26	26	26	28	26	30	27	26	25	28	26
	85	82	83	87	79	84	81	84	86	82	84	82	89	87	83	80	84	82

CALIDAD DE VIDA

WHOQOL-BREF

GRUPO SMLS

	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
	4	4	4	4	3	4	4	3	4	3	3	3	2	4	4	3	3	
	3	4	3	3	3	4	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	
	4	4	4	3	3	3	4	3	4	3	3	3	2	3	4	3	3	
	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
	4	4	3	3	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	2	2	3	3	5	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4	
	3	3	3	3	4	4	4	3	4	3	3	2	2	2	4	3	3	
	4	2	4	4	3	4	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	
	5	4	4	4	4	3	3	5	3	5	4	3	4	3	3	5	4	
	4	4	4	3	4	4	3	4	3	4	4	4	3	3	3	4	4	
	3	3	2	2	4	2	3	3	3	3	2	2	3	2	3	3	2	
	2	2	3	1	2	2	2	2	2	2	3	2	3	3	2	2	3	
	4	4	3	4	3	4	3	3	3	3	3	4	4	4	3	3	3	
	4	4	3	3	4	4	4	3	4	3	3	3	3	4	4	3	3	
	3	3	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4	
	3	4	3	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	5	4	4	3	
	3	4	3	4	4	3	3	3	3	3	3	3	4	3	3	3	3	
	3	3	3	3	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	3	3	3	3	2	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
	3	4	3	3	2	3	3	2	3	2	3	4	4	4	3	2	3	
	3	2	3	3	3	3	3	2	3	2	3	2	3	3	3	2	3	
	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	3	
	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	2	4	4	3	3	3	
	4	4	3	3	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	3	
	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	4	3	3	3	
	3	2	3	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	
	89	87	83	80	87	87	85	82	85	82	80	77	81	84	85	82	80	2920
	76	75	73	79	82	76	79	80	71	75	76	78	81	76	75	87	80	2683
	7	8	7	7	6	8	7	6	7	6	6	5	5	7	7	6	6	
	23	24	23	22	25	23	23	23	23	23	22	21	20	23	23	23	22	
	18	17	17	16	21	19	20	19	20	19	18	17	17	15	20	19	18	
	11	11	10	10	9	10	10	8	10	8	9	10	11	11	10	8	9	
	30	27	26	25	26	27	25	26	25	26	25	24	28	28	25	26	25	
	89	87	83	80	87	87	85	82	85	82	80	77	81	84	85	82	80	

		Muy mal	Poco	Lo normal	Bastante bien	Muy bien
Q 1		1	2	3	4	5
		Muy insatisfecho	Poco	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
Q 2		1	2	3	4	5
		Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
Q 3		5	4	3	2	1
Q 4		5	4	3	2	1
Q 5		1	2	3	4	5
Q 6		1	2	3	4	5
		Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
Q 7		1	2	3	4	5
Q 8		1	2	3	4	5
Q 9		1	2	3	4	5
		Nada	Un poco	Moderado	Bastante	Completamente
Q 10		1	2	3	4	5
Q 11		1	2	3	4	5
Q 12		1	2	3	4	5
Q 13		1	2	3	4	5
Q 14		1	2	3	4	5
		Nada	Un poco	Lo normal	Bastante	Extremadamente
Q 15		1	2	3	4	5
		Muy insatisfecho	Poco Satisfecho	Lo normal	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
Q 16		1	2	3	4	5
Q 17		1	2	3	4	5
Q 18		1	2	3	4	5
Q 19		1	2	3	4	5
Q 20		1	2	3	4	5
Q 21		1	2	3	4	5
Q 22		1	2	3	4	5
Q 23		1	2	3	4	5
Q 24		1	2	3	4	5
Q 25		1	2	3	4	5
		Nunca	Raramente	Moderadamente	Frecuentemente	Siempre
Q 26		5	4	3	2	1
TOTALES						
						Q1 + Q2
						Físico
						Psico
						Social
						Ambiente

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
3	3	3	3	2	2	3	3	3	2	4	3	4	3	3	2	3	2
2	3	1	2	3	4	3	2	2	1	2	1	3	2	2	1	2	3
3	3	1	2	3	4	3	3	2	1	2	2	3	2	3	1	3	3
3	2	2	2	2	3	3	3	3	2	1	1	2	1	2	1	2	2
2	3	3	3	3	2	3	3	2	3	4	4	3	4	3	4	3	3
2	3	4	1	2	3	4	2	3	3	1	2	3	4	2	3	2	2
3	3	4	3	3	3	2	2	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3
1	2	2	3	4	2	1	2	3	2	3	3	3	2	3	2	2	3
3	3	2	3	4	4	3	3	3	3	4	5	4	3	3	3	3	3
1	1	1	2	2	2	2	3	2	3	3	2	3	2	2	3	2	2
2	1	1	2	3	2	2	3	2	3	2	3	3	2	3	3	3	2
1	1	1	1	2	3	3	3	3	3	2	2	1	1	2	2	3	3
2	2	2	2	3	3	3	4	4	3	3	3	2	3	4	4	3	2
2	1	2	3	3	2	3	2	3	2	3	3	3	2	4	4	4	3
3	4	4	4	3	4	3	4	3	3	4	4	3	2	3	4	3	4
3	3	4	4	4	4	3	4	3	3	3	4	3	5	3	4	4	2
1	2	1	2	3	2	3	2	3	3	3	4	4	4	3	4	4	3
1	2	1	2	3	2	3	2	3	3	3	4	3	3	4	4	4	3
2	2	2	2	2	2	3	2	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3
3	3	3	3	2	3	3	3	4	3	4	3	3	3	3	4	3	3
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	3
4	4	4	4	4	4	4	4	5	4	3	4	4	4	4	3	4	4
4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4	3	4	4	3	4	3
2	3	2	2	3	3	3	3	4	2	4	3	3	3	3	4	3	3
3	3	2	3	3	4	3	2	3	3	3	4	4	3	3	3	2	2
2	2	2	1	2	2	2	2	3	2	2	3	2	2	1	1	2	2
61	66	61	66	75	76	75	73	79	68	76	79	77	71	75	76	78	71
5	6	4	5	5	6	6	5	5	3	6	4	7	5	5	3	5	5
15	17	14	18	20	21	20	21	19	18	19	21	21	19	20	21	22	19
13	14	16	12	15	14	16	14	16	16	15	17	16	16	14	17	16	15
10	10	10	10	9	10	10	10	12	10	10	10	10	10	10	10	11	10
18	19	17	21	26	25	23	23	27	21	26	27	23	21	26	25	24	22
61	66	61	66	75	76	75	73	79	68	76	79	77	71	75	76	78	71

19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	2	1	3	3	2	
2	1	2	3	3	3	2	3	3	2	3	2	1	1	2	2	1	
2	1	2	3	3	3	2	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	
2	1	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	
4	5	3	4	4	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	4
2	4	2	2	2	3	3	2	3	3	4	4	4	3	3	3	3	5
4	4	4	2	3	3	3	4	3	2	3	2	1	1	2	3	3	
3	2	2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	
3	4	3	3	2	4	4	3	3	2	4	3	3	4	3	3	3	
3	3	1	3	3	4	3	2	3	3	3	4	4	3	2	2	2	
2	2	2	3	2	2	2	3	2	3	3	2	2	3	2	3	2	
3	3	3	2	3	2	1	1	1	2	2	3	2	3	3	3	2	
3	3	3	3	2	3	4	3	4	3	3	2	3	3	3	3	4	
3	3	4	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	3	2
2	3	2	2	3	4	3	3	3	4	4	4	3	3	4	3	2	
2	3	4	2	3	3	4	4	3	4	4	2	3	3	3	2	4	
4	3	3	3	3	3	4	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	
3	2	3	3	2	3	2	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
3	3	3	2	3	2	3	2	3	2	2	3	3	3	3	3	2	
3	4	3	3	4	3	3	2	2	3	2	3	4	4	4	4	3	3
3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3	3	3	
4	3	4	3	3	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	
4	4	4	2	3	4	4	3	4	3	3	3	2	4	4	4	3	5
4	4	4	4	2	3	3	4	4	4	3	3	4	4	4	4	3	4
3	3	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	2	4	
2	2	2	2	1	1	1	2	2	2	3	2	2	3	1	3	1	
76	75	74	71	69	76	73	74	73	75	77	72	70	74	76	72	74	2554
5	3	5	6	6	6	4	6	6	5	6	4	3	2	5	5	3	
18	16	17	19	19	22	20	21	19	22	21	20	20	19	19	17	18	
17	20	16	15	15	14	15	16	15	15	18	16	15	16	14	18	17	
10	10	10	9	9	10	10	9	9	10	8	9	10	11	11	10	10	
26	26	26	22	20	24	24	22	24	23	24	23	22	26	27	22	26	
76	75	74	71	69	76	73	74	73	75	77	72	70	74	76	72	74	

CALIDAD DE VIDA

WHOQOL-BREF

GRUPO FTD

Q 1		Muy mal 1	Poco 2	Lo normal 3	Bastante bien 4	Muy bien 5
Q 2		Muy insatisfecho 1	Poco 2	Lo normal 3	Bastante satisfecho 4	Muy satisfecho 5
Q 3		Nada 5	Un poco 4	Lo normal 3	Bastante 2	Extremadamente 1
Q 4		5	4	3	2	1
Q 5		1	2	3	4	5
Q 6		1	2	3	4	5
Q 7		Nada 1	Un poco 2	Lo normal 3	Bastante 4	Extremadamente 5
Q 8		1	2	3	4	5
Q 9		1	2	3	4	5
Q 10		Nada 1	Un poco 2	Moderado 3	Bastante 4	Completamente 5
Q 11		1	2	3	4	5
Q 12		1	2	3	4	5
Q 13		1	2	3	4	5
Q 14		1	2	3	4	5
Q 15		Nada 1	Un poco 2	Lo normal 3	Bastante 4	Extremadamente 5
Q 16		Muy insatisfecho 1	Poco Satisfecho 2	Lo normal 3	Bastante satisfecho 4	Muy satisfecho 5
Q 17		1	2	3	4	5
Q 18		1	2	3	4	5
Q 19		1	2	3	4	5
Q 20		1	2	3	4	5
Q 21		1	2	3	4	5
Q 22		1	2	3	4	5
Q 23		1	2	3	4	5
Q 24		1	2	3	4	5
Q 25		1	2	3	4	5
Q 26		Nunca 5	Raramente 4	Moderadamente 3	Frecuentemente 2	Siempre 1
TOTALES	60 días					
	0 día					
						Q1 + Q2 Físico Psico Social Ambiente

CALIDAD DE VIDA

WHOQOL-BREF

GRUPO FTD

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
4	4	3	4	3	3	4	4	4	3	4	5	4	4	3	3	4	5
3	3	2	3	4	4	3	2	3	2	3	2	3	3	3	2	3	4
4	4	2	3	4	5	4	3	3	2	3	3	4	3	4	2	3	4
3	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	3	2	1	2	1	2	2
3	3	4	3	4	3	3	3	3	4	2	4	3	4	3	4	3	4
2	3	4	1	2	3	4	2	3	4	2	3	3	4	2	3	2	3
3	3	4	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3	3	3
2	3	2	3	4	3	2	3	3	4	3	3	3	2	3	2	3	3
4	3	3	3	4	4	4	3	3	5	4	5	4	3	3	3	4	4
2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	2
3	2	2	3	4	3	3	4	3	3	3	4	4	3	3	3	3	2
1	2	3	1	2	3	3	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3	3
3	2	3	3	4	4	3	4	4	3	3	3	3	3	5	4	3	3
3	3	3	4	4	3	4	3	4	4	3	3	4	4	4	4	4	3
3	4	4	4	4	4	3	4	3	3	4	4	3	3	3	4	3	4
4	4	4	4	5	4	3	4	3	3	5	4	5	5	3	4	4	3
2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3
2	2	3	2	3	2	3	2	3	3	3	4	4	3	4	4	4	3
3	3	3	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	2	4	3	3	3
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4
4	4	4	4	4	4	4	4	4	5	5	3	4	4	4	3	4	4
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4	4	3	4
3	4	3	3	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	4	3	4
3	3	2	3	3	4	3	2	3	4	3	4	4	3	3	3	2	2
3	3	3	4	3	3	3	3	2	3	3	2	3	2	3	3	3	3
77	78	77	78	87	88	85	82	85	85	82	87	88	80	85	81	84	86
61	66	61	66	75	76	75	73	79	82	76	79	80	71	75	76	78	81
7	7	5	7	7	7	7	6	7	5	7	7	7	7	6	5	7	9
20	20	19	20	24	24	22	22	21	19	23	24	25	22	23	22	23	21
17	17	20	17	18	18	19	18	17	19	16	18	19	17	18	19	17	18
10	10	10	10	9	10	10	10	12	11	10	10	10	10	10	10	11	12
23	24	23	24	29	29	27	26	28	31	26	28	27	24	28	25	26	26
77	78	77	78	87	88	85	82	85	85	82	87	88	80	85	81	84	86

CALIDAD DE VIDA

WHOQOL-BREF

GRUPO FTD

19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
3	3	4	4	4	4	4	3	4	4	3	3	3	2	4	4	3	
3	3	3	3	4	4	4	3	4	3	3	3	2	3	3	3	2	
3	3	3	4	4	4	3	3	3	4	3	3	3	2	3	3	3	
2	2	3	3	2	3	3	3	4	2	2	2	2	2	2	2	2	
4	5	3	4	4	3	3	4	3	3	3	3	3	3	3	4	4	
2	4	4	2	2	3	3	5	4	4	4	4	4	3	3	5	5	
4	4	4	3	3	3	3	4	4	4	3	3	2	2	2	3	3	
3	3	3	4	2	4	4	4	4	3	3	3	3	3	2	3	2	
3	4	3	5	4	4	4	4	3	3	5	4	3	4	3	4	4	
3	4	3	4	4	4	3	4	4	3	4	4	4	3	3	3	3	
3	3	4	3	3	3	3	4	3	3	3	3	3	3	3	4	3	
3	3	3	3	3	3	1	3	4	2	2	3	4	3	3	3	3	
3	3	3	4	4	3	4	3	4	3	3	3	4	4	4	4	4	
3	4	4	4	4	3	3	4	4	4	3	3	3	3	4	4	3	
2	3	3	3	3	4	3	4	4	4	4	4	3	3	4	4	3	
4	4	4	3	4	3	4	4	4	4	4	3	3	3	5	4	4	
4	3	3	3	4	3	4	4	3	3	3	3	3	4	3	4	3	
3	2	3	3	3	3	3	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	
3	3	4	3	3	3	3	2	4	3	3	3	3	3	3	3	3	
3	4	3	3	4	3	3	2	3	3	2	3	4	4	4	4	3	
3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3	3	3	
4	3	4	5	5	4	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	5	
4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	2	4	4	4	5	
4	4	4	4	4	3	3	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	
3	3	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4	
3	3	3	3	2	3	2	2	2	3	3	3	3	3	2	3	2	
82	87	88	90	88	86	83	90	92	85	82	81	80	81	85	93	85	2953
76	75	74	82	82	76	73	84	81	81	77	72	70	74	76	86	74	2643
6	6	7	7	8	8	8	6	8	7	6	6	5	5	7	7	5	
21	21	22	23	24	24	23	26	25	23	23	22	21	20	23	23	21	
19	22	22	18	17	18	17	21	20	20	19	19	18	17	16	22	20	
10	10	10	11	11	10	10	9	10	10	8	9	10	11	11	11	10	
26	28	27	31	28	26	25	28	29	25	26	25	26	28	28	30	29	
82	87	88	90	88	86	83	90	92	85	82	81	80	81	85	93	85	