

sación (por no decir infracción) de las normas establecidas no justifica en ningún caso una mejora de los resultados obtenidos.

En el trabajo que hoy publicamos en la sección de *Estudios jurídico-administrativos* (abierta a todas las colaboraciones relacionadas con el medicamento y el producto sanitario) se exponen varios interrogantes de los que queremos señalar algunos.

¿Quién puede legalmente convocar un concurso de medicamentos? Hace unas semanas, en una jornada sobre Concursos, preguntábamos a un ponente abogado si una Comunidad Autónoma podía convocar un concurso para adquirir un submarino atómico y contestaba muy acertadamente que opinaba que no por no tener competencias transferidas. En el trabajo mencionamos la posibilidad de un concurso para adquirir un estupefaciente que podríamos concretar en un Ayuntamiento con programa de deshabituación con metadona que convoca un concurso internacional para adquirir sustancia. ¿Puede hacerlo? Opinamos que tampoco porque existen normas que lo atribuyen en exclusiva al Servicio de Restricción de estupefacientes de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Pues bien, está muy clara toda la legislación española en quien puede fabricar medicamentos, quien distribuirlos y quien dispensarlos. Está muy claro el circuito del medicamento, quién puede venderlo y quién adquirirlo. Y está muy claro que la Administración puede hacerlo sólo para casos excepcionales muy concretos. En todos los demás, y es el caso de los hospitales, entendemos que *no puede hacerlo*. Una vez más hemos de proclamar que el medicamento es un bien de consumo muy serio que se aparta de todos los demás y por ello tiene una legislación muy concreta. Todas las administraciones públicas de todos los países incluida la Unión Europea las han establecido y no podemos entender como en la práctica las olvidan para obtener pingües beneficios económicos si es que realmente se obtienen, que lo dudamos, no importando u olvidando que al final del circuito está un enfermo y que una excesiva presión sobre los precios puede conducir a una disminución de la calidad del medicamento que los Servicios de farmacia de los hospitales no pueden comprobar por falta de medios, no de conocimientos.

La Ley de Contratos de las Administraciones públicas es un buen instrumento, siempre mejorable, no es una panacea ni puede en absoluto ser un corsé que perjudique la asistencia al enfermo (retrasos en la tramitación, posibles deficiencias en el proceso de fabricación para adecuarse a unos precios a la baja, compromiso de adquisición de productos que no van a poder utilizarse por aparición de otros que los desplazan o por alternativas médicas siempre respetables,...).

Sinceramente con mucho más fundamento que el que podía tener el ministro de Comercio y Turismo para asegurar que la ley de contratos no se aplicaría al Instituto de Comercio Exterior, según nota de prensa, entendemos que debería excluirse explícitamente su obligatoriedad para los medicamentos. Ahora bien, simultáneamente la Administración sanitaria tendría que exigir el estricto cumplimiento de las normas vigentes, aclarar en el Boletín Oficial del Estado los puntos dudosos y, si fuera necesario, asumir la responsabilidad de modificar lo modificable. Otro modo de actuar nos parecería poco digno de la Administración de un país que quiere ser europeo.

Dr. José M^a Suñé Arbussà
Director

Trabajos de revisión: Medicamentos

Morfina: Presente y futuro en la terapia del dolor

Alvarez-Fuentes J*, Holgado MA**, Fernández-Arévalo M*** y Rabasco AM****

Resumen

Los analgésicos opiáceos son aquellos fármacos caracterizados por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides. Como consecuencia de esta activación, producida a nivel del Sistema Nervioso Central, son fármacos capaces de inducir analgesia de intensidad elevada. Por su capacidad para aliviar el dolor, los analgésicos opiáceos desempeñan un destacado papel dentro de la terapéutica actual.

En la presente revisión se intenta describir y resumir los aspectos fisicoquímicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos más importantes de la morfina, primer analgésico narcótico usado en terapéutica y fármaco prototipo más empleado a la hora de aliviar o suprimir dolores de gran intensidad, cualesquiera que sea su localización.

* Becaria de Formación de Personal Investigador.
** Profesora Ayudante.
*** Profesora Titular.
**** Catedrático.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Recibido: 27 de junio de 1995
Aceptado: 11 de julio de 1995

Finalmente, se describe la evolución de los sistemas de administración de morfina así como la actual tendencia de la investigación farmacéutica en este campo.

Palabras clave: Morfina. Pseudomorfina. Receptores opioides. Morfina-6-glucuronido. Farmacocinética de morfina. Sistemas de liberación controlada.

Summary

Opiate analgesics are drugs having selective affinity to opioid receptors. Because of this activation these drugs may induce high intensity analgesia. Through their capacity for pain relief, opioid analgesics have a very important role in therapeutic.

Present review describes and summarizes the most important physicochemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the first analgesic used in therapeutic, morphine. It is the prototype drug to relieve or eliminate severe pains.

Finally, the evolution of morphine administration systems and the actual tendency of research in this field is described.

Key words: Morphine. Pseudomorphine. Opioid receptors. Morphine-6-glucuronide. Morphine pharmacokinetics. Sustained release systems.

1. Introducción

El alivio del dolor ha sido uno de los principales objetivos terapéuticos a lo largo de la historia de la Humanidad. El descubrimiento de receptores opiáceos en el tejido cerebral por Pert y Snyder (1), así como el efecto analgésico que proporciona la morfina, revolucionaron la terapéutica del dolor. Es cierto que otros compuestos producen analgesia y efectos similares a los de la morfina, pero ninguno ha resultado clínicamente superior para el alivio del dolor (2). Por todo ello, actualmente la morfina es un fármaco ampliamente usado en el tratamiento del dolor severo, empleándose incluso como patrón para medir el efecto de los nuevos analgésicos.

Por otro lado, la implantación en los principales hospitales de las *Unidades del Dolor* para el tratamiento de procesos dolorosos crónicos, siguiendo directivas de la OMS publicadas en 1986 (recomendando la administración regular de morfina vía oral como medicación de elección para el tratamiento de los dolores severos debidos al cáncer, cuando fármacos menos efectivos no son adecuados (3)) ha originado un aumento considerable de las formulaciones constituidas por opiáceos (4).

Esto ha motivado la evolución de las formas de dosificación de este analgésico en función de toda una serie de ventajas e inconvenientes. Así, con objeto de mejorar la calidad de vida del paciente, la tendencia actual es sustituir las dosis parenterales de morfina por administraciones orales del fármaco.

2. Propiedades fisicoquímicas

2.1. Generalidades

La morfina, principal alcaloide del opio, es un derivado fenantrénico de estructura rígida en forma de T (5). Aunque puede sintetizarse en el laboratorio, aún se continúa extrayendo de la cápsula de la semilla no madura de *Papaver somniferum* (2), siendo el primer alcaloide extraído del opio (6). En 1806, Sertürner aisló a partir del opio una sustancia pura a la que denominó morfina (2). Posteriormente, en 1831, Liebig le asignó una primera fórmula química que más tarde sería modificada por Laurent (6). En 1925, Gulland y Robinson (2) propusieron como estructura de la morfina el 7,8-dehidro-4,5-epoxi-3,6-dihidroxi-N-metilmorfinano (Figura 1), pero ésta no se confirmó hasta 1952, cuando se sintetizó en el laboratorio (6).

Se trata de una sustancia básica de escasa

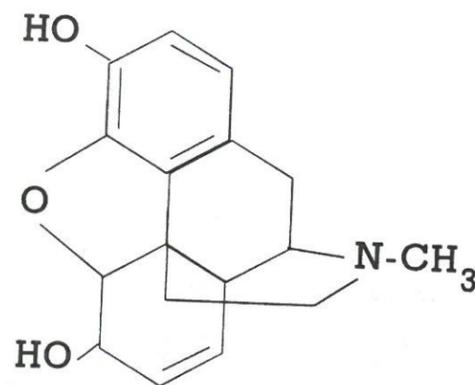


Fig. 1. Fórmula de la morfina.

solubilidad acuosa. La solución acuosa saturada alcanza un valor de pH igual a 8 unidades. Su temperatura de fusión oscila entre 254 y 256 °C, pudiendo variar según se trate de la forma anhidra o del monohidrato (7). Además, el proceso de fusión de este fármaco cursa con descomposición.

Gracias a la presencia de su grupo amino se pueden obtener sales de morfina de mayor solubilidad en agua. Así, el clorhidrato de morfina, que se presenta como un polvo blanco cristalino o como cristales aciculares blancos e inodoros, presenta una solubilidad acuosa entre 40 y 50 mg/ml (7, 8). Es soluble en alcohol y en glicerina e insoluble en cloroformo y éter. Tiene un peso molecular de 375.80 como molécula trihidratada y de 321.81 como forma anhidra (6) y sus soluciones acuosas saturadas proporcionan un pH de 5 unidades, aproximadamente. Por otro lado, el sulfato de morfina, se presenta como cristales blancos, plumosos y sedosos o como un polvo blanco cristalino, siendo el peso molecular de sus formas anhidra y pentahidratada, 668.76 y 758.83, respectivamente (9). En su forma pentahidratada llega a presentar una solubilidad acuosa de 62.5 mg/mL (10).

2.2. Incompatibilidades

Ya que la alcalinidad de algunos recipientes de vidrio puede provocar la precipitación de la morfina base a partir de la correspondiente solución (8), para almacenar soluciones de diversas sales de morfina se hace necesario tomar ciertas precauciones relativas al tipo de envase utilizado.

Con respecto a la posible interacción con otras sustancias, las sales de morfina son in-

compatibles con álcalis, permanganato potásico, ácido tánico, vegetales astringentes, bromuros, yoduros y sales de hierro, manganeso, cobre, cinc, plomo y amonio (8).

Las soluciones acuosas de sales de morfina pierden claridad cuando se mezclan con soluciones de aminofilina y de nitrofurantoína, clorotiazida, heparina, novobiocina, fenitoína, pentobarbital, fenobarbital, amobarbital, tiopental, sulfadiazina, metilicina y meperidina en sus formas salinas (8, 10).

2.3. Estabilidad

El principal producto de degradación de la morfina es la pseudomorfina (Figura 2), de pe-

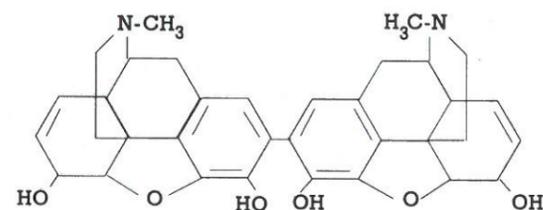


Fig. 2. Fórmula de la pseudomorfina.

so molecular 659 (11). Se trata de una bimolécula resultante de una reacción de oxidación que se ve favorecida en medios alcalinos (7, 12).

Son numerosos los trabajos que intentan dilucidar los parámetros que potencian esta degradación oxidativa, habiéndose demostrado que el primer factor que favorece el proceso es la presencia de oxígeno atmosférico en los envases. Asimismo, la degradación es dependiente del pH, presentando las soluciones ácidas de morfina una estabilidad aceptable. No obstante, la adición de tampones a las soluciones acuosas para conseguir el pH de máxima estabilidad (comprendido entre 3.8 y 4.4) reduce considerablemente la estabilidad de la morfina debido al aumento de la fuerza iónica (11-13).

Por otro lado, las soluciones de morfina se colorean con el tiempo, desconociéndose si se debe a la formación de pseudomorfina (11) o a otros procesos (8). Tanto la degradación oxidativa como la coloración se previenen, o al menos se retrasan, con la adición de metabisulfito sódico a concentraciones entre 0.05% y 0.1% (8).

Respecto al tipo de material utilizado para el envasado de las soluciones, tradicionalmente

se ha aconsejado el uso de cristal topacio. No obstante, se ha demostrado experimentalmente que no existen diferencias significativas en la velocidad de degradación si se utiliza cristal transparente (14).

También se ha observado que la estabilidad de las soluciones acuosas de sales de morfina es independiente de la temperatura, siempre que ésta oscile entre los 4 y 40 °C (12), así como de la concentración y del empleo de soluciones salinas o glucosadas (15). Sin embargo, sí existe una fuerte correlación entre la temperatura y la degradación de la morfina cuando se exponen sus soluciones a temperaturas superiores a 100 °C (8).

Finalmente, la estabilidad aumenta con el uso de mezclas cloroformo-agua en las soluciones de morfina (13, 16).

3. Propiedades farmacológicas

3.1. Receptores opioides

Las vías anatómicas y los neurotransmisores relacionados con el dolor están presentes y disponibles para su funcionamiento a las 24 semanas de gestación. Incluso los bebés prematuros reconocen y se retraen ante un estímulo perjudicial. No obstante, los neonatos difieren de los adultos tanto en las respuestas farmacodinámicas (pueden ser más sensibles a una depresión respiratoria) como en las farmacocinéticas (están reducidos tanto el metabolismo como la circulación hepática) (17).

Existen diferentes tractos nerviosos ascendentes y descendentes implicados en el mecanismo responsable de la transmisión al sistema nervioso central de las sensaciones nociceptivas. Estas vías utilizan un amplio número de mediadores de distinta naturaleza química como mensajeros interneuronales (18). Así, a nivel de modulación de la sensación dolorosa, existen dos vías descendentes que participan en la inhibición del dolor liberando en sus sinapsis serotonina y noradrenalina, respectivamente. De este modo, el mecanismo por el cual los analgésicos opiáceos inhiben la percepción del dolor implica, en parte, la activación de ambas vías y, por tanto, la acción de ambos neurotransmisores (19).

Mención especial merecen los péptidos opioides endógenos, descubiertos por J. Hughes y cols., que movilizados por el SNC cuando se presenta cualquier situación dolorosa, actúan sobre los mismos receptores opiáceos que la morfina. Es por ello por lo que han llegado a ser considerados verdaderos analgésicos

endógenos. No obstante, no puede olvidarse que se trata de sustancias que sufren fácilmente degradación enzimática originando metabolitos inactivos (18).

Se conocen tres categorías principales de receptores opiodes en el SNC: μ , κ y δ (5). Así, un compuesto opioide dado puede interactuar con los tres tipos de receptores y actuar en cada uno de ellos como un agonista puro, un agonista parcial o un antagonista (20).

La activación o inactivación de estos receptores estereoespecíficos se relaciona con las diversas actividades farmacológicas (9). Así, la analgesia inducida por opiáceos se asocia principalmente a la activación de los receptores μ de los sitios suprarrenales, interviniendo en menor grado la activación de los receptores κ .

La morfina es un agonista puro de los receptores opiodes, preferencialmente de los tipos μ . A partir de su estudio y del de otros compuestos opiodes, se descubrió que ciertas condiciones estructurales comunes son necesarias para que exista actividad analgésica narcótica (20). Se trata, concretamente, del anillo piperidínico y del átomo de oxígeno del grupo hidroxil fenólico (Figura 3).

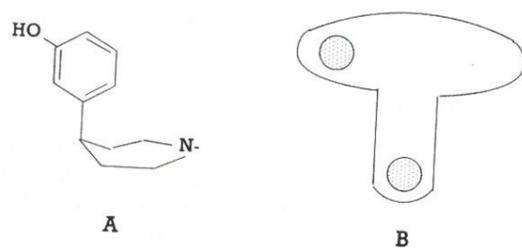


Fig. 3. Relación estructura-actividad analgésica de opioides morfinosímiles.
A: Porción activa de la estructura de morfina
B: Esquema del receptor μ , hipotéticas zonas receptoras

Esta es la razón de que la codeína, al tener metilado ese grupo hidroxilo, presente una potencia analgésica mucho menor. En cualquier caso, una modificación estructural altera la afinidad por los receptores opiáceos y puede hacer que la molécula resultante pierda su actividad analgésica o incluso actúe como un antagonista opiáceo (2).

Otra conclusión de los estudios que relacionan la actividad con la estructura molecular, es la hipótesis donde se propone que el receptor μ tiene forma de bolsa en forma de T irregular

a la que se adaptan los fármacos opiodes de actividad narcótica (5, 20).

3.2. Actividad farmacológica e indicaciones terapéuticas

Sus principales efectos farmacológicos se manifiestan sobre el sistema nervioso central y el sistema digestivo. A nivel central, la morfina induce analgesia sin pérdida de conciencia a las dosis terapéuticas y con mayor selectividad que otros fármacos de acción central al no afectar a otras modalidades sensoriales. También produce somnolencia, alteraciones del estado de ánimo y embotamiento. En ocasiones, los pacientes, además de alivio del dolor, pueden sentir euforia. Dosis altas de morfina pueden provocar rigidez muscular por acción sobre receptores opiáceos del *locus niger* y el cuerpo estriado (2).

Al actuar sobre el centro respiratorio bulbar y disminuir su sensibilidad al anhídrido carbónico, induce depresión respiratoria incluso a dosis terapéuticas. El centro tusígeno bulbar también es inhibido por la morfina que, sin embargo, es capaz de estimular la zona de quimiorreceptores del bulbo y así provocar náuseas y vómitos (2, 6).

Por otro lado, la morfina deprime el centro termorregulador hipotalámico, produciendo hipotermia ligera a dosis terapéuticas únicas y reducción del metabolismo. Su acción sobre la hipófisis se refleja en una disminución de las concentraciones de hormonas hipofisarias y un incremento de los niveles plasmáticos de prolactina y hormona del crecimiento (2).

Dentro de sus acciones sobre el sistema digestivo destaca la reducción de la motilidad gástrica asociada al aumento del tono de la porción antral del estómago, así como la disminución de las secreciones en general, excepto la salivar (2). Al ser esto paralelo a la inhibición del reflejo de la defecación a nivel central, la morfina demora el paso del contenido gástrico hasta 12 horas, retrasando la absorción de otros fármacos administrados por vía oral; y por otro lado, presenta cierta actividad antidiarreica inespecífica y constipativa (2, 6). Además, el incremento del tono de la primera parte del duodeno inducido por la morfina dificulta la intubación terapéutica cuando ésta es necesaria (2).

Por otro lado, la morfina induce retención urinaria gracias a un mecanismo múltiple e interrelacionado. Es capaz de aumentar el tono del esfínter vesical, con lo que puede dificultarse la micción del individuo (en ocasiones, tras una dosis terapéutica de morfina puede llegar a requerirse el sondaje del paciente). No obstante,

la morfina incrementa el tono del músculo detrusor de la vejiga, pero debido a sus efectos a nivel de SNC, el paciente no presta interés por los estímulos originados y se potencia la retención urinaria inducida por este fármaco (2).

Por lo indicado anteriormente, se usa como analgésico, coadyuvante de la anestesia, antitusígeno y antidiarreico inespecífico. Se emplea en dosis pequeñas o moderadas para aliviar el dolor sordo y constante y en dosis mayores para el tratamiento del dolor traumático o visceral. Sólo debe emplearse como antitusígeno cuando la tos se asocia con intenso dolor y no se pueda controlar con fármacos menos susceptibles de abuso (2, 6).

Las indicaciones más frecuentes de la morfina (6, 9, 10) incluyen el dolor agudo, dolor crónico, dolor intenso del infarto agudo de miocardio, analgesia obstétrica, medicación preanestésica, edema pulmonar, disnea y ciertos trastornos gastrointestinales y urinarios.

La morfina puede usarse a dosis altas para inducir anestesia en cirugía cardíaca (2), evitando así el efecto depresor sobre el corazón de la mayoría de anestésicos.

Numerosos fármacos de acción central, así como los IMAO, potencian la acción de la morfina. El alcohol, antihistamínicos, relajantes musculares, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos y sedantes hipnóticos, pueden interactuar con opiáceos intensificando sus acciones interpuestas, depresión respiratoria y efectos anticolinérgicos (6).

Su asociación con anticolinérgicos se emplea para paliar el espasmo biliar provocado por el opiáceo. Sin embargo, esta terapia, en principio beneficiosa, puede acarrear estreñimiento severo y retención urinaria al potenciarse los efectos gastrointestinales y urinarios de la morfina (6).

3.3. Contraindicaciones

El uso terapéutico de la morfina está contraindicado en casos de asma bronquial, depresión respiratoria, mixedema, enfermedad de Addison y cirrosis hepática. Igualmente, deberá emplearse con cautela en aquellos pacientes de edades extremas (lactantes o ancianos), individuos debilitados, pacientes con arritmias cardíacas, colitis ulcerosa crónica, hipertrofia prostática, trastorno funcional renal, *delirium tremens* y psicosis tóxica (2, 6, 8).

Debido a la propia depresión respiratoria, la morfina reduce la ventilación y, así, la hipercapnia originada conduce a una dilatación cerebrovascular con el consiguiente aumento en la presión intracraneal. Por ello, es preciso la máxima prudencia si fuera necesario usar mor-

фина en casos de traumatismos craneoencefálicos, edema cerebral y demás casos con presión intracraneal aumentada (2, 6).

3.4. Reacciones adversas

Los principales efectos secundarios de un tratamiento con morfina se deben a que acentúan la actividad y el tono de la musculatura lisa de los tractos gastrointestinal, biliar y urinario (2, 6, 8). Así, se han registrado vómitos, estreñimiento, espasmo vesicular y retención urinaria. Entre otros efectos indeseables de los opiáceos se encuentran la depresión y el delirio (2, 6). En cuanto a la hipotensión inducida por opiáceos, su aparición depende de la dosis y de la frecuencia de administración (17).

En referencia a la depresión respiratoria asociada a niveles plasmáticos altos de morfina, ésta debe tratarse estableciendo, en primer lugar, una vía aérea adecuada y una ventilación y oxigenación correctas. Paralelamente, se debe interrumpir o ralentizar la infusión y administrar repetitivamente naloxona como antagonista opiáceo. Considerando que la naloxona posee una duración de acción mucho menor que la morfina (17), no debe olvidarse la monitorización durante el tiempo que dure el tratamiento.

4. Farmacocinética

4.1. Absorción

La morfina se absorbe fácilmente desde el tracto gastrointestinal y mucosa nasal y pulmonar (2). Ceptrándonos en la administración oral, la absorción en el tracto gastrointestinal es rápida pero incompleta (6) y sin que existan ventanas de absorción. No obstante, autores como Sävje y cols., Brunk y cols. y Walsh y cols. (3), afirman que el proceso de absorción es casi completo, siendo, no obstante, la biodisponibilidad oral sólo del 30 al 40% en individuos sanos debido al extenso metabolismo hepático de primer paso que sufre la morfina. En este sentido, Sävje y cols. afirman que la biodisponibilidad oral en pacientes cancerosos oscila entre el 15 y el 49% (2).

4.2. Distribución

La morfina presenta un volumen de distribución de 3.3 ± 0.9 l/kg. Según Owen y cols. (2), este valor es mucho menor en ancianos, por lo que en éstos, las concentraciones plasmáticas iniciales son proporcionalmente mayores. Las concentraciones terapéuticas de morfina osci-

lan en torno a 65 ng/ml para pacientes adultos; en pacientes con cáncer, Neumann y cols. (2) asociaron la analgesia satisfactoria de la morfina con niveles plasmáticos que oscilaban entre 16 y 364 ng/ml; en niños se puede conseguir la analgesia con niveles sanguíneos de 12 ng/ml (17).

Su unión a proteínas plasmáticas es del 35%, ligándose fundamentalmente a la albúmina sérica (6). La morfina libre se distribuye rápidamente acumulándose en los tejidos parenquimatosos del riñón, pulmón, hígado y bazo; el músculo esquelético presenta un menor nivel de morfina, pero debido a su masa total es el punto de acumulación más importante de todo el organismo. A pesar de esto, la morfina no permanece en los tejidos y 24 horas después de la última dosis las concentraciones tisulares son muy bajas (2).

En adultos, la semivida biológica de eliminación de la morfina es de 2.5 a 3 horas, pudiéndose reducir en los más jóvenes e incrementarse en los ancianos (2, 9). Tanto la semivida plasmática de eliminación como el aclaramiento de la morfina se aproximan a los valores del adulto aproximadamente al mes de vida (17).

Debido a la débil permeabilidad que presenta la barrera hematoencefálica hacia la morfina (2), sólo pequeñas cantidades llegan al sistema nervioso central; lo mismo ocurre con su metabolito activo, morfina-6-glucurónido. No obstante, a pesar de su alta polaridad, se ha detectado morfina-6-glucurónido después de una administración intracerebro ventricular de morfina, lo que indica que la conjugación con el ácido glucurónico puede existir en el SNC.

La morfina puede atravesar la placenta, por lo que si se administra como analgésico durante el parto deberá tenerse al neonato en observación por si aparecieran signos de depresión respiratoria (2).

4.3. Biotransformación

La morfina sufre un doble e intenso metabolismo de primer paso en mucosa intestinal (3, 9), por lo que antes de su absorción llega a perderse el 45-55% de la dosis inicial y, posteriormente en el hígado, un 25% de la misma. Este doble efecto de primer paso consiste en la formación de morfina-3-glucurónido y morfina-6-glucurónido (2) por conjugación del principio activo con el ácido glucurónico. Es precisamente esta biotransformación la que aumenta la potencia relativa de la morfina administrada vía oral cuando se usa en dosis sucesivas, ya que la morfina-6-glucurónido presenta alta afinidad por los receptores μ . Esto hace que la actividad analgésica del metabolito sea, de-

pendiendo de la vía y forma de administración, de 4 a 45 veces la del principio activo contribuyendo así significativamente a su efecto analgésico (3).

Desde el hígado, y a través de la bilis, dichos glucurónidos pueden llegar hasta el intestino, donde en parte se hidrolizan por la acción de bacterias intestinales liberando morfina que puede volver a absorberse como tal o conjugada a nivel intestinal (2). Por ello, la circulación enterohepática de la morfina se convierte en un proceso que contribuye a potenciar el efecto farmacológico del principio activo (3), aunque de forma secundaria.

4.4. Excreción

En las primeras 24 horas posteriores a la administración de morfina, llega a eliminarse hasta el 90% de la dosis vía renal mediante filtración glomerular: 70% como morfina conjugada (principalmente como morfina-3-glucurónido), y sólo del 6% al 10% en forma libre. Tras la administración de una dosis única, durante el primer día se produce el 90% de la excreción total. La existencia de circulación enterohepática para la morfina explica la presencia de pequeñas cantidades de ésta en la orina varios días después de administrar la última dosis (2, 10).

Entre el 7 y el 10% de la dosis administrada de morfina aparece en las heces en forma de glucurónido, proveniente casi exclusivamente de la bilis (2, 9, 10).

Debido a que la morfina presenta una eliminación bifásica, 24 horas después de una administración oral se observan concentraciones plasmáticas que son el 15% de la máxima. La primera fase de la eliminación, que comprende las 8 o 10 horas iniciales, presenta una vida media de eliminación de 4 horas, que pasa a ser aproximadamente de unas 40 horas en la segunda fase durante la cuál la morfina se elimina más lentamente de sangre (6, 21).

5. Dosificación

La dosis usual de morfina vía oral está comprendida entre 10-30 mg cada cuatro horas (6). Como antidiarreico se usa, asociado a otros fármacos, a dosis más reducidas (1.32 mg) y como antitusivo, dosis de 5-10 mg ya son efectivas (6). En cuanto a la administración vía parenteral, se prefiere la infusión intravenosa porque reduce el riesgo de depresión respiratoria; se evita la administración intramuscular porque ésta es dolorosa y origina efectos impredecibles debido a una absorción variable (17).

La dosis para niños es de 100-200 μ g/kg de peso, administrados vía subcutánea (8) hasta un máximo de 15 mg (2).

Como ya se ha comentado, la morfina puede emplearse para inducir anestesia en cirugía cardíaca a dosis altas con una velocidad máxima de infusión de 10 mg/2 min, hasta pérdida de consciencia, y un máximo de 2 mg/kg de peso corporal. No obstante, en comparación con otros anestésicos, por ejemplo el halotano, aparece más frecuentemente la hipertensión que puede incluso llegar a ser más grave (8).

6. Actualidad y novedades

Partiendo de la premisa de que el dolor ocupa un puesto clave en la generalidad de los procesos patológicos, el desarrollo de nuevos preparados que presenten ventajas frente a los analgésicos ya existentes en el mercado es siempre una meta fascinante para la Industria Farmacéutica y, en concreto, para la investigación galénica (18).

Dentro de la evolución de la terapéutica con morfina, los esfuerzos de la Farmacia Galénica se han dirigido hacia la búsqueda de soluciones válidas para el problema planteado por la reducida semivida biológica del fármaco y que obliga a emplear intervalos de dosificación altamente reducidos. Así, con objeto de mejorar la calidad de vida del paciente, se busca el sustituir las dosis orales sucesivas de morfina por el uso de los denominados Sistemas de Liberación Controlada (S.L.C.).

Todo ello desembocó en una Industria Farmacéutica que centró sus esfuerzos en el desarrollo de S.L.C. capaces de obviar las sucesivas administraciones de morfina, intramuscular u oral, tan incómodas en una terapia prolongada, y mejorar así la calidad de vida de los enfermos con dolor crónico (22).

Fell y cols. consideran viable el uso de S.L.C. de morfina (23). Estos autores, como resultado de su experimentación, afirman que la analgesia postoperatoria producida por comprimidos de liberación controlada de sulfato de morfina (MST Continus[®], 20-30 mg/día) es comparable con la desarrollada tras una administración intramuscular de la misma (50-60 mg/día). Numerosos investigadores proponen la administración de estos comprimidos dos veces al día (20, 24) en el tratamiento de males severos.

En otros trabajos referentes a S.L.C. de morfina (21), Savarese y cols. indican que la administración oral de morfina bajo un S.L.C. (MST Continus[®]) origina una atenuación en las concentraciones plasmáticas máximas respecto a

las obtenidas tras la administración de una solución oral de la misma. Así, la implantación de un tratamiento a base del S.L.C. de morfina, incluso empleando dosis muy superiores, presenta menos riesgos en cuanto a la aparición de efectos indeseables debidos a concentraciones plasmáticas pico. En el citado trabajo se recoge que no existe significación estadística entre las concentraciones plasmáticas originadas por la administración de una solución oral de morfina (15 mg/ 6 h), o por comprimidos de liberación controlada de sulfato de morfina (MST Continus[®], 30 mg/12 h). No obstante, el tiempo en que se alcanzan dichas concentraciones se incrementa hasta tres veces. En resumen, tras esta investigación quedó demostrado que pueden administrarse altas dosis de morfina bajo un S.L.C. sin que se vean afectadas la biodisponibilidad y eliminación de la misma. No obstante, sí existe una relevancia clínica en cuanto a los valores significativamente mayores de T_{max} y $t_{1/2\alpha}$ observados para el S.L.C. de morfina.

En este sentido, nuestro grupo de investigación se encuentra actualmente trabajando en un nuevo sistema de liberación controlada de morfina de administración oral (25, 26), el cual está siendo sometido a estudios preclínicos. Para ello, inicialmente se ha empleado el test de *tail flick* en ratas machos de la raza Wistar (225-250 g) con el fin de comprobar la efectividad del nuevo S.L.C. de morfina. Los primeros resultados de estos trabajos muestran desde los 30 minutos de ensayo un significativo aumento en el tiempo de latencia del grupo de animales tratados con el producto de morfina en estudio, respecto al dato de latencia basal. Por otro lado, la latencia de los animales tratados no se equipara a la de los animales control hasta transcurridas 16 horas de ensayo. Por tanto, el efecto analgésico ofrecido por este nuevo sistema de liberación controlada de morfina se manifiesta a partir de los 30 minutos de su administración oral, y se mantiene de forma efectiva hasta 12 horas después de la misma (27).

Correspondencia:
Dra. J. Alvarez-Fuentes
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia
c/ Profesor García González, s/n
41012 Sevilla

Bibliografía

- 1 Hernández J, Gálvez R, Fernández-Feijoo MA y cols: Estudio de estabilidad de una solución de clorhidrato de morfina en glucosa al 5%, sin conservadores para uso epidural. *Rev Asoc Esp Farm Hosp* 1985; 9:177-180.
- 2 Jaffe JH, Martín WR: Analgésicos y antagonistas opioides en *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (Editores: Goodman A, Nies A S, Taylor P, Rall T W), 8ª edic. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1991; 479.
- 3 Hanks GW, Wand PJ: Enterohepatic circulation of opioid drugs; is it clinically relevant in the treatment of cancer patients?. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17 (2):65-68.
- 4 Sánchez J, Marín MT: Presentación de dos formulaciones de morfina de acción prolongada, de aplicación en las unidades del dolor. *Rev Asoc Esp Farm Hosp* 1987; 11(2):111-118.
- 5 Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A: Fármacos analgésicos opiáceos en *Farmacología humana*, Tomo I, 1ª edic., Ed. EUNSA, Pamplona, 1989; 287.
- 6 Swinyard EA: Analgesics and antipyretics en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Compilador General: Genaro AR), 18th ed. Mack Printing Company, Pennsylvania, 1990; 1097.
- 7 Windholz M (Editor): *The Merck Index*, 11th ed., Merck & Co., Rahway, 1989; 988.
- 8 Reynolds JEF (Editor): *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, 29th ed., The Pharmaceutical Press, London, 1989; 1310.
- 9 Información de Medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989; I:134.
- 10 McEvoy GK (Editor): *Drug Information 85*, 27th ed. American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, 1985; 785.
- 11 Roksvaag PO, Fredrikson JB, Waaler T: High-Performance Liquid Chromatographic assay of morphine and the main degradation product pseudo-morphine. A study of pH, discoloration and degradation in 1 to 43 years old morphine injections. *Pharm Acta Helv* 1980; 55 (7-8):198-202.
- 12 Cauté B, Monsarrat B, Lazorthes Y, y cols: The stability of morphine in isobaric and hyperbaric solutions in a drug delivery system. *J Pharm Pharmacol* 1988; 40:644-645.
- 13 Beaumont IM: Stability of diamorphine in chloroform water. *Pharm J* 1981; 227:41.
- 14 Helliwell K: Kaolin and morphine mixture BP: effects of containers on the stability of morphine. *Pharm J* 1984; 232:682.
- 15 Vecchio M, Walker SE, Iazzetta y col: Stability of morphine intravenous infusion solutions. *Can J Hosp Pharm* 1988; 41:5-9.
- 16 Beaumont IM: Stability study of aqueous solutions of diamorphine and morphine using HPLC. *Pharm J* 1982; 229:39-41.
- 17 Tratamiento del dolor moderado y grave en niños pequeños. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud 1994; 18 (6):145-149.
- 18 Fuentes JA, Ruiz-Gayo M, Otero MJ y cols: Nuevas aproximaciones farmacológicas para la producción de analgesia. *Ind Farm* 1994; (5):51-57.
- 19 Lee CR, McTavish D, Sorkin EM: Tramadol. A preliminary review of its pharmacokinetics properties and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993; 46 (2):313-340.
- 20 Colasanti BK: *Analgésicos narcóticos y antagonistas, en Farmacología Médica*. (Editores: C.R. Craig, R. Stitzel). Nueva Editorial Interamericana, México, 1984; 589.
- 21 Savarese JJ, Goldenheim PD, Thomas GB: Steady-state pharmacokinetics of controlled release oral morphine sulfate in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 1986; 11(6):505-510.
- 22 Twycross RG: Controlled release morphine tablets. *Lancet* 1981; 1:892.
- 23 Fell D, Chmielewski A, Smith G: Postoperative analgesia with controlled release morphine sulfate: comparison with intramuscular morphine. *Br Med J* 1982; 285:92-94.
- 24 Yosselson-Superstine S: Drug treatment of pain in malignancy. *Isr Pharm J*, 1985; 25:3-39.
- 25 Alvarez-Fuentes J, Fernández-Arévalo M, Holgado MA y cols: Morphine polymeric coprecipitates for controlled release: Elaboration and characterization. *Drug Dev Ind Pharm*, 1994; 20 (15):2409-2424.
- 26 Alvarez-Fuentes J, Fernández-Arévalo M, Holgado MA, y cols: Characterization of morphine polymeric coprecipitates. Biopharmaceutical study. *Die Pharmazie* 1994; 49:834-839.
- 27 Alvarez-Fuentes J, Fernández-Arévalo M, Holgado MA y cols: Test tail flick para la evaluación preclínica de morfina de liberación controlada por inclusión en complejos poliméricos. *Libro de Actas del II Congreso de la Asociación de Docentes de Farmacia Galénica*. Sevilla, febrero 1995; 17-24.