

# Metabolitos de morfina y actividad analgésica

C.C. Faura Giner

Departamento de Farmacología y Terapéutica e Instituto de Neurociencias. Universidad de Alicante.

## Introducción

En el tratamiento del dolor severo, la morfina continúa siendo en la actualidad la alternativa farmacológica de elección<sup>1</sup>. Ningún otro analgésico potente, opiáceo o no, ha demostrado claramente ser más eficaz o seguro que morfina en aquellas situaciones en las que su uso está indicado<sup>2</sup>. Sin embargo, y a pesar de ello, su utilización en clínica no siempre es sencilla y fácil. Además de sus inherentes efectos secundarios, no es excepcional que en ocasiones sea difícil encontrar la dosis óptima, por la gran variabilidad en la relación dosis-efecto de unos pacientes a otros<sup>3-5</sup> y, por otro lado, el posible desarrollo de tolerancia al efecto analgésico de los opiáceos podría complicar la utilización crónica, aunque este hecho en la clínica suele ser difícil de distinguir de la propia progresión de la enfermedad neoplásica<sup>2</sup>.

La diferencia en las dosis analgésicas entre pacientes (de 10 a más de 200 mg/día) podría deberse, además de a las diferencias en la percepción e intensidad del dolor, a diferencias en la farmacocinética de morfina. Un aspecto importante dentro de esta última causa podría ser la variabilidad en el metabolismo de morfina o en las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos.

En el humano, la morfina puede metabolizarse por conjugación con ácido glucurónico en las posiciones 3-fenólica o 6-alcohólica de la molécula, originando respectivamente los metabolitos mayoritarios de morfina, morfina-3-glucurónido (M3G) y morfina-6-glucurónido (M6G)<sup>6</sup>. Se ha sugerido que la producción de estos metabolitos se realiza por vías e isoenzimas diferentes<sup>7,8</sup>.

La importancia de estos compuestos, M3G y M6G, radica en que a pesar de ser metabolitos glucuronos conjugados, tradicionalmente asumidos como compuestos farmacológicamente inactivos, han demostrado actividad farmacológica y ser capaces de cruzar la barrera hematoencefálica<sup>9-13</sup>.

Morfina-6-glucurónido se encuentra en el plasma de pacientes tratados con morfina en una concentración cuatro-nueve veces superior al fármaco no alterado<sup>5,14</sup>, y ha demostrado ser analgésico y más potente que morfina (de dos a 20 veces, dependiendo de la vía de administración) tanto en roedores<sup>9,15,16</sup>, como en humanos<sup>17,18</sup>.

Por otro lado, morfina-3-glucurónido, metabolito mayoritario de morfina, está desprovisto de actividad analgésica<sup>19</sup>, pero estudios recientes sugieren que podría ser el antagonista funcional de los efectos depresores de morfina y M6G sobre la ventilación, y que incluso es capaz de antagonizar la analgesia inducida por M6G<sup>12,20,21</sup> y por morfina<sup>12</sup>, aunque este último antagonismo no se ha demostrado sobre los efectos antinociceptivos espinales de morfina<sup>22</sup>.

Por tanto, existen evidencias de la posible importancia que los metabolitos glucuronos conjugados de morfina podrían tener en el efecto global clínico de morfina, y esta puede ser la razón de que no se haya podido establecer una relación entre dosis o concentraciones plasmáticas de morfina y su efecto analgésico<sup>23</sup>. Sin embargo, sería necesario clarificar de qué factores depende la concentración de estos metabolitos en plasma y, por otro lado, si dichas concentraciones son determinantes en el efecto analgésico obtenido con morfina.

## Factores implicados en la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de morfina y metabolitos glucuronos conjugados

Una causa posible de la importante variabilidad en la dosis analgésica de morfina en pacientes con dolor crónico podrían ser las diferentes concentraciones plasmáticas de morfina y metabolitos que se alcanzan con una dosis dada en distintos pacientes.

En el paciente con dolor oncológico, un gran número de factores podrían contribuir a esta variabilidad: la existencia de alteración renal mo-

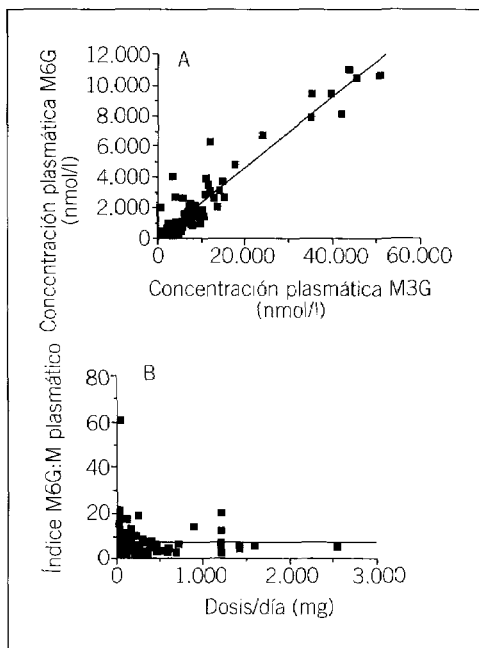


Fig. 1. Correlación para todos los pacientes ( $n=151$ ) entre A: concentración plasmática de M3G y M6G; ecuación de la recta:  $y=0,23x-67$  ( $r=0,955$ ), y B: dosis diaria de morfina e índice de concentraciones plasmáticas M6G: M.

difica la eliminación de los metabolitos glucuroconjugados<sup>24,25</sup>, y cabría suponer que la alteración hepática influyera en la tasa de metabolismo de morfina. Las interacciones farmacológicas podrían ser también una causa potencial de la variabilidad en las concentraciones plasmáticas; estudios *in vitro* han mostrado que el metabolismo de morfina puede ser inhibido por oxazepam y diazepam<sup>26,27</sup>, y otras interacciones sugeridas incluyen a los antidepresivos tricíclicos<sup>28</sup> y a ranitidina<sup>29</sup>.

Estos factores, junto con otros, suelen confluir en la clínica y por ello no sería improbable que la realidad fuese incluso más compleja que lo que se sugiere en estudios *in vivo* o *in vitro* encaminados a observar la influencia de factores aislados.

Algunos resultados obtenidos en un estudio realizado en 151 pacientes con dolor oncológico, y recibiendo morfina oral de forma crónica, confirman dicha complejidad<sup>9</sup>. En este estudio, se determinaron las concentraciones plasmáticas de morfina, M3G y M6G por RIA y RIA

diferencial<sup>30</sup>; se calcularon los índices morfina: metabolitos, y se analizó conjuntamente por GLIM (*generalised linear interactive modelling*)<sup>31</sup>; la influencia de factores como edad, sexo, función renal, función hepática, y el tratamiento concomitante con benzodicepinas, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, cimetidina y ranitidina.

Se pudo observar que existía una gran variabilidad, no sólo en las concentraciones plasmáticas determinadas, sino incluso en los índices morfina: metabolitos, con rangos de valores para M3G:M que oscilaban entre 0,84 y 117, y para M6G:M entre 0,11 y 60,8. Es decir, que con una dosis de morfina la concentración de los metabolitos que aparece en plasma es muy variable de unos pacientes a otros. Sin embargo, la tasa de producción de uno podría ser proporcional a la tasa de producción del otro, tal y como sugiere la excelente correlación ( $r=0,955$ ) entre las concentraciones plasmáticas de M3G y M6G (fig. 1A), aunque ello no quiere decir que la vía metabólica sea común para ambos<sup>7</sup>. Algunos factores implicados en la variabilidad de la tasa de metabolismo de algunos fármacos, tales como la saturación del sistema metabólico o el polimorfismo genético, no parecen ser los responsables de esta variabilidad con morfina. La distribución de los índices M6G:M y M3G:M no está relacionada con la dosis administrada de morfina, incluso con el amplio rango de dosis utilizado en este grupo de pacientes (fig. 1B), lo que sugiere que el sistema de glucuroconjugación no se satura, incluso a dosis altas (2.540 mg/día). Por otro lado, la distribución del índice M6G:M en el subgrupo de pacientes con función renal normal ( $n=95$ ), aunque sigue siendo amplia (1,5-21,5), es mucho menor que el rango descrito para debrisoquina<sup>32</sup>, y presenta una distribución normal de la población, sin confirmar la presencia de grupos diferentes (fig. 2), con lo que no es probable que exista un polimorfismo genético para morfina.

Otros factores estudiados sí parecen estar implicados en la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de morfina y metabolitos. Junto con la dosis, que lógicamente determina en cierta medida la concentración en plasma de morfina alcanzada ( $r=0,594$ ) y metabolitos ( $r=0,740$  para M6G), y que se ha confirmado en otros trabajos<sup>33</sup>, la presencia de insuficiencia renal favorece que las concentraciones de M3G y M6G para una dosis dada sean más del doble que en ausencia de esta enfermedad, influencia que se ha sugerido en otros estu-

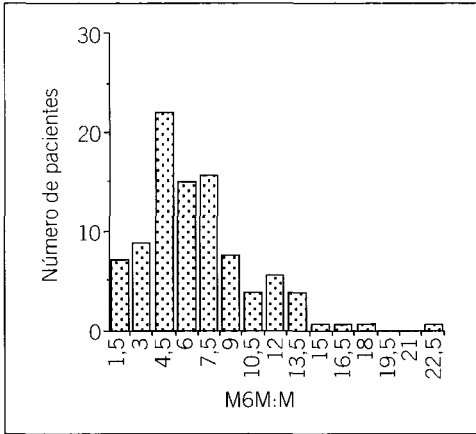


Fig. 2. Distribución del índice de concentraciones plasmáticas M6G: M en 95 pacientes con función renal y hepática normal.

TABLA I  
FACTORES IMPLICADOS EN LA VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE MORFINA, M3G y M6G

Factores	Concentraciones plasmáticas		
	Morfina	M3G	M6G
dM	+	+	+
dM.sexm	-		
dM.Rn	+		
CR↑		+	+
dM.edad↑		+	+
CR↑ y ATC		+	
CR↑ y Rn			+

dM: dosis diaria de morfina; sexm: sexo masculino; Rn: tratamiento con ranitidina; CR↑: creatinina plasmática > 150 μmol/l; edad↑: edad > 70 años; ATC: tratamiento con antidepresivos tricíclicos; (+): incrementa la concentración plasmática; (-) disminuye la concentración plasmática.

dios<sup>25,34</sup>. Y por otro lado, estudios de regresión interactiva lineal múltiple (GLIM), permitieron detectar que otros factores, además, como la edad superior a 70 años, el sexo masculino, y el tratamiento concomitante con ranitidina o antidepresivos tricíclicos, inflúan en las concentraciones plasmáticas de morfina y metabolitos, de forma que podían explicar alrededor del 70% de la variabilidad en las concentraciones plasmáticas (tabla I).

En términos prácticos, la variabilidad de las concentraciones plasmáticas de morfina y metabolitos y, por tanto, la importancia de los factores implicados, adquiriría especial relevancia de existir una relación entre concentraciones plasmáticas y efecto farmacológico, es decir, un rango terapéutico, puesto que permitiría modular las dosis en función de las variables previstas con el objetivo de alcanzar las concentraciones que aseguraban una óptima eficacia. Hasta el momento, no ha podido establecerse dicho rango terapéutico para las concentraciones plasmáticas de morfina<sup>23</sup>.

### Concentraciones plasmáticas de morfina y M6G y rango terapéutico

Si bien es cierto que existen evidencias farmacológicas experimentales de la posible contribución de los metabolitos al efecto global de la morfina<sup>12,16</sup>, así como evidencia clínica directa del efecto analgésico de M6G<sup>17,18</sup>, sería muy

importante dilucidar la contribución precisa y real de M6G y/o M3G al efecto analgésico global obtenido en pacientes que reciben morfina.

En un estudio realizado en 39 pacientes con dolor oncológico y en tratamiento crónico con morfina oral, se intentó clarificar dicha contribución<sup>35</sup>. En estos pacientes que recibían dosis estables (al menos en las últimas 48 h) e individualizadas de morfina según el efecto analgésico (20-1.560 mg/día), se determinaron las concentraciones plasmáticas de morfina y metabolitos por RIA y RIA diferencial<sup>30</sup> en los momentos posdosis y justo antes de la siguiente dosis de morfina, y en esos mismos tiempos se valoró el efecto analgésico (intensidad y alivio del dolor) mediante escala categórica (CAT), visual análoga (VAS) y test de McGill. La concentración plasmática de morfina se incrementa de modo proporcional a la dosis administrada (3,5 nmol/l/mg) y también la de los metabolitos, y paralelamente, tras la administración de morfina el alivio del dolor era significativamente mayor que antes de la administración (p < 0,001). Esta relación temporal concentración plasmática-efecto no es sencilla de detectar en términos estadísticos. Sin embargo, pudo observarse que en los pacientes con un valor bueno o moderado de alivio medio entre dosis, el alivio aumenta al incrementarse la suma de concentraciones predosis de morfina y M6G. En los pacientes con alivio medio moderado, la suma de ambas concentraciones fue menor de

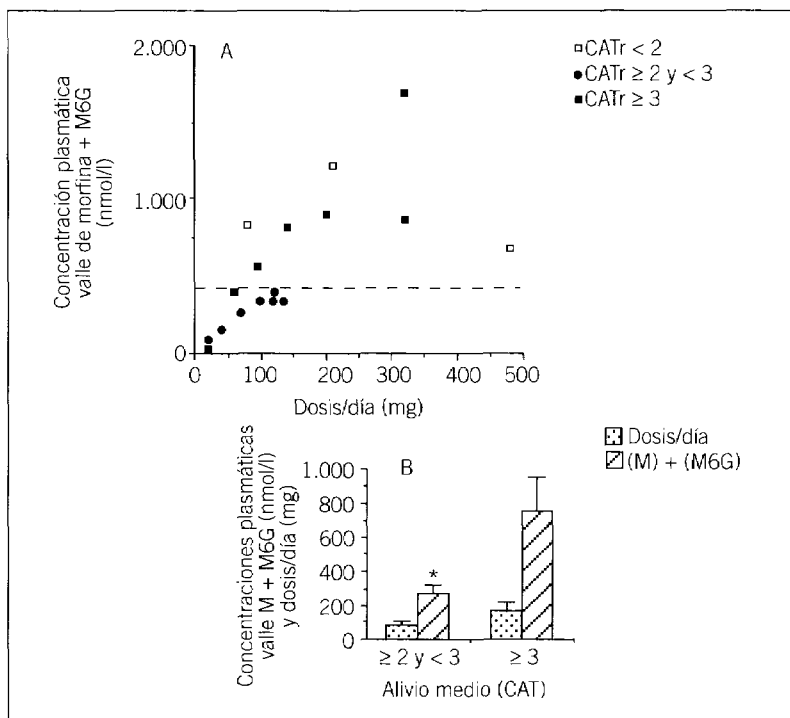


Fig. 3. A: dosis diaria de morfina frente a concentración plasmática valle de morfina + M6G en 17 pacientes que obtuvieron diferente alivio medio entre dosis, bueno (CATr  $\geq 3$ ; n=7), moderado (CATr  $\geq 2$  y < 3; n=7) y malo (CATr < 2; n=3), y B: concentraciones plasmáticas de morfina + M6G y dosis diaria de morfina en pacientes que obtuvieron alivio medio entre dosis (CAT) moderado ( $\geq 2$  y < 3; n=7) y bueno ( $> 3$ ; n=7): \* $p < 0,05$ .

la mitad ( $276 \pm 111$  nmol/l) que en los pacientes con alivio bueno ( $751 \pm 513$  nmol/l), y estadísticamente diferentes ( $p < 0,05$ ). Ningún paciente con alivio moderado alcanzó concentraciones superiores a 405 nmol/l ni recibió dosis de morfina mayores de 150 mg/día (fig. 3). Todo ello permite sugerir la implicación de M6G en la analgesia producida por morfina, bien como responsable, bien como excelente indicador de ella. Dicha implicación, aunque no con la relación estadística del estudio anterior, se ha sugerido también en un estudio experimental en humanos que recibieron una infusión de morfina, ya que los pacientes con índices de concentración molar M6G:M mayores obtenían un alivio medio también mayor durante la infusión<sup>36</sup>. Por otro lado, parece confirmarse la importancia de la dosis: para asegurar eficacia podrían ser necesarias dosis/día de al menos 150 mg. Sin embargo, hay que tener presente la variabilidad farmacocinética de morfina y, por tanto, la conveniencia de confirmar que no se ha alcanzado el probable límite inferior del rango terapéutico de morfina + M6G (400 nmol/l) antes de seguir aumentando la dosis.

Quizás estos datos permitan acortar el tiempo para control, bien al ajustar las dosis en función de la concentración plasmática, o bien al descartar a los pacientes que no responden a morfina, incluso a dosis altas y concentraciones plasmáticas adecuadas, al intentar antes otras estrategias terapéuticas.

### Contribución de M3G a los efectos farmacológicos de la morfina

Sin embargo, la causa de ese relativo control no se conoce, así como tampoco la razón de la resistencia de algunos tipos de dolor (nociceptivos y neuropáticos) a la morfina<sup>37</sup>.

Como posibles causas de estos problemas anteriormente expuestos y de forma hipotética se podría considerar, por un lado, el estado de los receptores opiáceos y, por otro, los factores que modificaran la farmacocinética de morfina y sus metabolitos. En este último aspecto, el papel de M3G debería clarificarse más puesto que, experimentalmente, este metabolito es capaz de antagonizar algunos efectos de morfina y M6G<sup>12,20,21</sup>. En un estudio realizado en 39

pacientes<sup>35</sup>, no pudo detectarse ninguna relación entre concentraciones plasmáticas de M3G y ausencia o disminución del efecto analgésico, pero datos experimentales recientes sugieren que el metabolito M3G producido tras la administración de morfina podría estar antagonizando el efecto analgésico del metabolito M6G producido al mismo tiempo. Al administrar M6G a un ratón que está siendo tratado con morfina, se produce un descenso del efecto analgésico de más del 40% del esperado con esa dosis de M6G, y el pretratamiento con M3G a dosis capaces de reproducir en plasma las concentraciones de M3G obtenidas metabólicamente tras la dosis de morfina empleada habitualmente en estos estudios, desplaza la curva dosis-efecto de M6G paralelamente hacia la derecha, requiriéndose dosis un 30% superiores para obtener el mismo efecto analgésico<sup>21</sup>. Hasta qué punto estos resultados reproducen la realidad, es decir, en qué medida el M3G producido endógenamente a partir de morfina antagoniza el efecto analgésico de M6G de producción también endógena no se conoce, y desde luego requerirá profundizar en ello.

### Conclusión

Aun en nuestros días, la predicción de la dosis eficaz de morfina y la eficacia analgésica con ella obtenida continúan siendo en cierta medida desconocidas. La actividad farmacológica de los metabolitos glucuronos conjugados y su paso a través de la barrera hematoencefálica rompe las teorías farmacológicas tradicionales. Aunque se han demostrado algunos aspectos de la actividad analgésica de morfina y estos metabolitos, muchos otros permanecen aún poco claros; existen evidencias, tanto experimentales como clínicas, de la contribución de M6G a la acción analgésica del fármaco, y de que este efecto podría estar modulado por M3G; así, el efecto analgésico de morfina sería probablemente el resultado no sólo del estado funcional de los receptores opiáceos y las vías analgésicas, y del tipo de dolor, sino también de interacciones complejas del fármaco y sus dos principales metabolitos. Pero, por ahora, la implicación real de M6G y el efecto modulador de M3G en la analgesia y efectos secundarios de morfina siguen sin estar claramente definidos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Takeda F. WHO cancer pain relief programme. En: Bond et al, editores. Proceedings of the Vth World Congress on Pain. Amsterdam, Elsevier, 1991; 467-474.
2. McQuay HJ. Opioids in chronic pain. Br J Anaesth 1989; 63: 213-226.
3. Säwe J. Morphine and its 3- and 6-glucuronides in plasma and urine during chronic oral administration in cancer patients. En: Foley KM, Inturrisi CE, editores. Opioid analgesics in the management of clinical pain. Advances in pain research and therapy (Vol.8). Nueva York: Raven Press, 1986; 45-55.
4. Walsh TD, Grabinski PY, Kaiko RF. Clinical implications of morphine plasma levels in advanced cancer. En: Foley KM, Inturrisi CE, editores. Opioid analgesics in the management of clinical pain. Advances in pain research and therapy (Vol. 8). Nueva York: Raven Press, 1986; 31-35.
5. McQuay HJ, Carroll D, Faura CC, Gavaghan DJ, Hand CW, Moore RA. Oral morphine in cancer pain: influences on morphine and metabolite concentration. Clin Pharmacol Ther 1990; 48: 236-244.
6. Wahlstrom A, Pacifici GM, Lindstrom B, Hammar L, Rane A. Human liver morphine UDP-glucuronyl transferase enantioselectivity and inhibition by opioid congeners and oxazepam. Br J Pharmacol 1988; 94: 864-870.
7. Coughtrie MWH, Ask B, Rane A, Burchell B, Hume R. The enantioselective glucuronidation of morphine in rats and humans: evidence for the involvement of more than one UDP-glucuronosyltransferase isozyme. Biochem Pharmacol 1989; 38: 3.273-3.280.
8. Ishii Y, Oguri K, Yoshimura H. Purification and characterization of a morphine UDP-glucuronosyltransferase isoform from untreated rat liver. Biol Pharmaceut Bull 1993; 16: 754-758.
9. Shimomura K, Kamata O, Ueki S, Ida S, Oguri K, Yoshimura H et al. Analgesic effect of morphine glucuronides. Tohoku J Exp Med 1971; 105: 45-52.
10. Yoshimura H, Ida S, Oguri K, Tsukamoto H. Biochemical basis for analgesic activity of morphine-6-glucuronide-I: penetration of morphine-6-glucuronide in the brain of rats. Biochem Pharmacol 1973; 22: 1.423-1.430.
11. Woolf CJ. Intrathecal high dose morphine produces hyperalgesia in the rat. Brain Res 1981; 209: 491-495.
12. Smith MT, Watt JA, Cramond T. Morphine-3-glucuronide a potent antagonist of morphine analgesia. Life Sci 1990; 47: 579-585.
13. Carrupt P-A, Testa B, Bechalany A, El Tayar N, Descas P, Perrissoud D. Morphine 6-glucuronide and Morphine 3-glucuronide as molecular chameleons with unexpected lipophilicity. J Med Chem 1991; 34: 1.272-1.275.
14. Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide. Clin Pharmacol Ther 1990; 47: 12-19.

15. Paul D, Standifer KM, Inturrisi CE, Pasternak GW. Pharmacological characterization of morphine-6- $\beta$ -glucuronide, a very potent morphine metabolite. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251: 477-483.
16. Sullivan AF, McQuay HJ, Bailey D, Dickenson AH. The spinal antinociceptive actions of morphine metabolites morphine-6-glucuronide and normorphine in the rat. *Brain Res* 1989; 482: 219-224.
17. Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M. Analgesic activity of morphine-6-glucuronide. *Lancet* 1988; 1: 828.
18. Hanna MH, Peat SJ, Woodham M, Knibb A, Furg C. Analgesic efficacy and CSF pharmacokinetics of intrathecal morphine-6-glucuronide: comparison with morphine. *Br J Anaesth* 1990; 64: 547-550.
19. Pastenark GW, Bodnar RJ, Clark JA, Inturrisi CE. Morphine-6-glucuronide a potent  $\mu$  agonist. *Life Sci* 1987; 41: 2.845-2.849.
20. Gong Q-L, Hedner J, Björkman R, Hedner T. Morphine-3-glucuronide may functionally antagonize morphine-6-glucuronide induced antinociception and ventilatory depression in the rat. *Pain* 1992; 48: 249-255.
21. Olaso MJ, Faura CC, Horga JF. Tolerance to morphine and M6G. En: *Congress Abstracts. 7th World Congress on Pain; 22-27 agosto 1993. París: IASP Publications, 1993; 1.193: 208.*
22. Hewett K, Dickenson AH, McQuay HJ. Lack of effect of morphine-3-glucuronide on the spinal antinociceptive actions of morphine in the rat: an electrophysiological study. *Pain* 1993; 53: 59-63.
23. Yokokama N, Hiraga K, Oguma T, Konishi M. Relationship between plasma concentration of morphine and analgesic effectiveness. *Postgrad Med J* 1991; 67 Supl 2: 50-54.
24. Osborne RJ, Joel S, Slevin ML. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. *Br Med J* 1986; 292: 1.548-1.549.
25. Peterson GM, Randall CTC, Paterson J. Plasma levels of morphine and morphine glucuronides in the treatment of cancer pain: relationship to renal function and route of administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 121-124.
26. Pacifici GM, Rane A. Inhibition of morphine glucuronidation by oxazepam in human fetal liver microsomes. *Drug Metab Disp* 1981; 9: 569-572.
27. Rane A, Sawe J, Pacifici GM, Svensson JO, Kager L. Regioselective glucuronidation of morphine and interaction with benzodiazepines in human liver. En: *Foley KM, Inturrisi CE, editores. Opioid analgesics in the management clinical pain. Advances in pain research and therapy (Vol. 8). Nueva York: Raven Press, 1986; 57-64.*
28. Ventafrida V, Ripamonti C, De Conno F, Bianchi M, Pazzuconi F, Panerai AE. Antidepressants increase bioavailability of morphine in cancer patients. *Lancet* 1987; 1: 1204.
29. Jellema JG. Hallucination during sustained release morphine and methadone administration. *Lancet* 1987; 2: 392.
30. Hand CW, Moore RA, McQuay HJ, Allen MC, Sear JW. Analysis of morphine and its major metabolites by differential radioimmunoassay. *Ann Clin Biochem* 1987; 24: 153-160.
31. GLIM System Release 3.77. Royal Statistical Society 1985.
32. Steiner E, Bertilsson L, Sawe J, Bertling I, Sjoqvist F. Polymorphic debrisoquine hydroxylation in 757 Swedish subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 431-435.
33. Somogyi A, Nation RL, Olweny C, Tsigiotis P, Van Crugten J, Milne RW et al. Plasma concentrations and renal clearance of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in cancer patients receiving morphine. *Clin Pharmacokinetics* 1993; 24: 413-420.
34. Portenoy RK, Foley KM, Stulman J, Khan E, Adelman J, Layman M et al. Plasma morphine and morphine-6-glucuronide during chronic morphine therapy for cancer pain: plasma profiles, steady-state concentrations and the consequences of renal failure. *Pain* 1991; 47: 13-19.
35. Faura CC, Moore RA, Horga JF, Hand CW, McQuay HJ. Morphine and Morphine-6-glucuronide plasma concentrations and therapeutic range in cancer pain. *Ther Drug Monitor. En prensa.*
36. Portenoy RK, Thaler HT, Inturrisi CE, Fridlander-Klar H, Foley KM. The metabolite morphine-6-glucuronide contributes to the analgesia produced by morphine infusion in patients with pain and normal renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 422-431.
37. McQuay HJ, Jadao AR, Carroll D, Faura CC, Glyn CJ, Moore RA et al. Opioid sensitivity of chronic pain: a patient-controlled analgesia method. *Anaesthesia* 1992; 47: 757-767.

## DISCUSIÓN

J.E. BAÑOS: Los resultados que ha presentado son interesantes porque como usted acaba de decir rompen con uno de los dogmas clásicos de la farmacología, es decir, la glucuronización como un sistema de detoxificación, de eliminación de fármacos, y no de activación. Respecto a los aspectos clínicos, quiero

comentar un par de evidencias interesantes que pueden apoyar el posible papel del M6G y del M3G. Algunos pacientes que no responden a la morfina y lo hacen en cambio a otros agonistas de los receptores  $\mu$  como metadona o hidromorfona. Existen, además, casos publicados de lo que podría considerarse do-

- lor paradójico inducido por morfina. Concretamente en un caso de dolor paradójico el paciente tenía concentraciones muy bajas de M6G al tiempo que mostraba concentraciones muy altas de M3G. Las dosis de morfina que recibía eran muy altas, incluso se le administraba también heroína sin que el paciente no mostrara ningún alivio. La administración de M6G resolvió su dolor. A pesar de que no existen evidencias farmacogenéticas, cabe la posibilidad de que algunos pacientes metabolicen la morfina más a M3G y no produzcan M6G y, de hecho, el caso descrito sería una prueba, aunque anecdótica, de la importancia de este metabolito en la acción final de la morfina.
- C.C. FAURA: Estoy de acuerdo con lo que ha comentado. Creo que es muy interesante la interacción de los dos metabolitos en el efecto analgésico, y merece un estudio más detallado, especialmente en pacientes con dolores refractarios.
- J.M. BAEYENS: Creo que intentar establecer una correlación entre las concentraciones plasmáticas de morfina y sus metabolitos y el efecto analgésico puede tener sentido en una situación aguda, pero en una situación de tratamiento crónico, donde existe desarrollo de tolerancia de tipo farmacodinámico, creo francamente que no tiene mucho sentido.
- C.C. FAURA: Sí, ese es un aspecto que nos planteamos al principio, pero de todas formas seguiríamos interesados en establecer un hipotético rango terapéutico, independientemente del también hipotético desarrollo de tolerancia en pacientes con dolor oncológico, puesto que en estos casos no se sabe muy bien hasta qué punto es tolerancia y hasta qué punto es progresión de la enfermedad neoplásica.
- S. ERILL: La glucuroconjugación es inducible. ¿Se sabe si la administración de inductores enzimáticos modifica de manera distinta la formación de morfina 6-glucurónido y de morfina 3-glucurónido?
- C.C. FAURA: Sí, se han publicado datos en animales de experimentación, pero en roedores la metabolización es aparentemente bastante distinta de lo que ocurre en humanos, fundamentalmente parece que las proporciones son distintas.
- S. ERILL: Pero sería relativamente fácil hacer un estudio en humanos, en tanto que se puede utilizar como inductor enzimático rifampicina, que es un producto relativamente inocuo, y medir por RIA la formación del metabolito glucuronado.
- J. DE ANDRÉS: En los trabajos de cinética que yo había leído, creo que las determinaciones de metabolitos plasmáticos se habían efectuado con cromatografía líquida (HPLC) pero en sus proyecciones he visto que ustedes han utilizado radioinmunoanálisis (RIA). ¿Afecta a los resultados el tipo de método empleado?
- C.C. FAURA: Hay trabajos que correlacionan los datos por RIA y los datos por HPLC; de hecho en la actualidad estamos trabajando con HPLC.
- J. DE ANDRÉS: Me ha parecido entender que este rango terapéutico lo obtuvo con pacientes ingleses.
- C.C. FAURA: Efectivamente.
- J. DE ANDRÉS: Teniendo en cuenta que yo estuve en la misma unidad que usted en el Reino Unido, quisiera comentar el uso de dosificaciones realmente muy elevadas en Inglaterra, que yo nunca he llegado a utilizar en pacientes españoles. Tengo la impresión de que en nuestro medio con dosis de 250 mg tenemos efectos secundarios mucho antes de alcanzar un techo terapéutico como el que usted plantea.
- C.C. FAURA: Creo que la aparición de efectos secundarios en el paciente oncológico es muy subjetiva. Hay pacientes que no toleran 60 mg al día y pacientes como una señora incluida en mi serie que recibe más de 2,5 g al día. Creo que en España somos un poco temerosos a la hora de utilizar la morfina. Se ha propuesto que no existe, en principio, dosis máxima de morfina, y que el techo viene dado por los efectos secundarios no tratables.
- F. VIDAL: Hay pacientes que no responden a dosis relativamente altas de morfina o incluso a la administración de morfina por vía epidural y, sin embargo, responden bien a la metadona. Esto puede ocurrir también con otros fármacos; se sabe, por ejemplo, que cuando el dolor no responde a tramadol puede que una dosis equivalente de buprenorfina sea efectiva. Evidentemente en este último caso hay claras diferencias farmacológicas pero cuesta mucho más explicar porqué algunos pacientes responden a la metadona y no responden a la morfina. Me gustaría saber si hay alguna explicación coherente.
- J. FLÓREZ: Creo que hay diferencias sutiles en cuanto a la distribución en el sistema nervioso central de la metadona, la morfina y otros fármacos que podrían explicar las diferencias en cuanto a sus efectos, por no hablar de los distintos receptores como se ha sugerido anteriormente. Pequeñas diferencias en los dis-

tintos núcleos tanto espinales como supraspinales, o incluso en los receptores periféricos podrían explicar esas diferencias detectadas en la clínica, lo que ocurre es que esto es muy difícil de demostrar. Creo que hay aspectos muy interesantes en los datos que ustedes han aportado, aunque hay enormes dificultades para establecer un rango terapéutico en el caso de los opiáceos debido a factores exógenos, la tolerancia que es real y que además es muy variable de una persona a otra y el factor dolor que es también extraordinariamente variable.

M.L. MARTÍN: Con respecto a la metabolización de la morfina sabemos que los neonatos, y especialmente los recién nacidos prematuros tienen una inmadurez en los sistemas enzimáticos hepáticos. ¿Influye esto de alguna manera en la proporción de M6G y de M3G? y, si es así, ¿qué efectos cabría esperar sobre la de-

presión respiratoria si la proporción de M3G fuera inferior a la del adulto?

C.C. FAURA: Efectivamente, el metabolismo es bastante distinto del adulto y las proporciones entre metabolitos son muy diferentes. El porcentaje de M3G es bastante menor. De todas formas, no existen estudios que relacionen las proporciones de metabolitos con efecto analgésico y la depresión respiratoria.

J.M. BAEYENS: Quisiera hacer un comentario en relación con la morfina y la metadona; desde el punto de vista experimental la metadona muestra en cuanto a efecto analgésico muchísima más variabilidad que cualquier otro agonista y además tiene una pendiente en la curva dosis-respuesta mayor que los demás agonistas. Me gustaría saber si estas observaciones experimentales tienen implicaciones en la clínica.