

Alivio del dolor en el cáncer

SEGUNDA EDICION

Con una guía
sobre la disponibilidad
de opioides



Organización Mundial de la Salud
Ginebra
1996

Catalogación por la Biblioteca de la OMS

Alivio del dolor en el cáncer con una guía sobre la disponibilidad de opioides - 2a ed.

1. Neoplasmas - quimioterapia 2. Dolor - quimioterapia
3. Narcóticos - provisión & distribución 4. Narcoterapia

ISBN 92 4 354482 9 (Clasificación NLM: QZ 200)

La Organización Mundial de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones. Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse a la Oficina de Publicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

© **Organización Mundial de la Salud 1996**

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 en la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OMS letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SPAIN

96/10818 - FER - 7000

Indice

Prefacio	v
Nota de agradecimiento	vi
Parte 1. Alivio del dolor en el cáncer	1
Introducción	3
Causas del dolor	5
Evaluación del dolor	8
Estrategia de tratamiento	12
Uso de analgésicos	14
«Administración por vía oral»	14
«Administración "reloj en mano"»	14
«Escalera analgésica»	15
«Administración según el sujeto»	16
«Atención al detalle»	16
Elección del analgésico	17
Analgésicos no opioides	17
Analgésicos opioides	19
Medicamentos contra dolores neuropáticos	29
Medicamentos coadyuvantes	31
Resumen	36
Parte 2. Disponibilidad de opioides	39
Introducción	41
Indicaciones generales	41
Nuevos conocimientos, nuevas esperanzas	41
Factores que dificultan el alivio del dolor en el cáncer	42
Estrategia de la OMS	42
Dificultades para la obtención de opioides	43
Los participantes en la cadena de distribución de medicamentos	45

ALIVIO DEL DOLOR EN EL CANCER

La Convención Unica sobre Estupefacientes	47
Descripción y objeto	47
Excepciones	48
El sistema de distribución de medicamentos	48
Previsiones nacionales de las necesidades de opioides para fines médicos	49
Comunicación entre el personal de salud y las autoridades de reglamentación	50
Obtención de opioides	51
El sistema de notificación	54
¿Funciona bien el sistema internacional?	55
Reglamentación aplicable al personal de atención sanitaria	57
Abuso de drogas frente a necesidades clínicas	57
Directrices sobre reglamentación aplicable al personal profesional de salud	58
Referencias	60
Bibliografía complementaria	61
Anexo 1. Glosario de términos	62
Anexo 2. Modelo de certificado de importación	63

Prefacio

En casi todo el mundo, la mayoría de los pacientes de cáncer presentan la enfermedad en una fase avanzada. Para ellos, la única posibilidad razonable de tratamiento es el alivio del dolor y la atención paliativa. En la primera edición de esta obra, publicada en 1986, se propuso un método de alivio del dolor del cáncer basado en el uso de unos pocos fármacos relativamente baratos, entre ellos la morfina. Los ensayos realizados en varios países demostraron la eficacia de ese método para la mayoría de los pacientes de cáncer. La primera edición se tradujo a 22 idiomas y de ella se vendieron en total más de medio millón de ejemplares, lo que demuestra la creciente sensibilización ante el problema.

En la segunda edición se tienen en cuenta muchos de los progresos teóricos y prácticos registrados desde mediados del decenio de 1980. El trabajo básico para esta versión revisada se inició en 1989 en el marco de la reunión del Comité de Expertos de la OMS en Alivio del Dolor y Tratamiento Paliativo en el Cáncer¹. Desde entonces, cada parte del libro ha sido objeto de una completa revisión y actualización, y se ha incorporado una sección nueva sobre la disponibilidad de opioides.

Es importante señalar que las medidas de alivio del dolor en el cáncer deben adoptarse como parte de la atención paliativa general². El alivio de otros síntomas y la solución de problemas psicológicos, sociales y espirituales tienen una importancia decisiva. Todo intento de aliviar el dolor haciendo caso omiso de los problemas del paciente que no son de orden físico conducirá probablemente al fracaso y la frustración.

¹ *Alivio del dolor y tratamiento paliativo en el cáncer: informe de un Comité de Expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990 (OMS, Serie de Informes Técnicos N.º 804).

² Véase, por ejemplo: Doyle, D. et al., eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford, Oxford University Press, 1993.

Nota de agradecimiento

La Organización Mundial de la Salud reconoce la valiosa contribución que han hecho a esta obra el malogrado Sr. N. R. Donaldson, que fue consultor principal (Farmacia) de la Dirección de Farmacología, Sección de Protección de la Salud, Departamento de Salud y Asistencia Social, Ottawa, Canadá; el Sr. D. E. Joranson, subdirector de estudios sobre normativa, Grupo de Investigaciones sobre el Dolor, Escuela de Medicina de la Universidad de Wisconsin, Madison, WI, EE.UU.; el Dr. A. Sbanotto, médico consultor, Unidad de Cuidados Paliativos, Instituto Europeo de Oncología, Milán, Italia; la Sra. Noreen Teoh, ex oficial técnico, Cáncer y Atención Paliativa, OMS, Ginebra, Suiza; el Dr. R. Twycross, director, Centro Colaborador de la OMS para Atención Paliativa del Cáncer, Oxford, Inglaterra; y el profesor V. Ventafridda, director, Centro Colaborador de la OMS para el Alivio del Dolor en el Cáncer, Milán, Italia.

PARTE I

Alivio del dolor
en el cáncer

Introducción

El número de casos de cáncer está aumentando en el mundo. De los nueve millones aproximadamente de casos nuevos que se registran cada año, más de la mitad corresponden a países en desarrollo. La mayoría de esos pacientes son ya incurables cuando se diagnostica la enfermedad. Se calcula que la mortalidad por cáncer seguirá aumentando en la mayoría de las regiones del mundo, principalmente debido al envejecimiento de las poblaciones y al aumento del consumo de tabaco.

Los enfermos de cáncer necesitan medidas de alivio del dolor en todas las fases de la enfermedad. El dolor se produce en alrededor de la tercera parte de los pacientes que reciben tratamiento anticanceroso. Para ellos, las medidas de alivio del dolor han de ser paralelas a las de tratamiento. Más de las dos terceras partes de los casos avanzados experimentan dolor, por lo que el alivio de éste y de otros síntomas pasa a ser el objetivo principal del tratamiento.

La base fisiológica de los dolores del cáncer se encuentra en diversos mecanismos. Entre los aspectos psicológicos están la ansiedad, el miedo, la depresión y el sentimiento de impotencia. La finalidad del tratamiento es aliviar el dolor de manera satisfactoria para el paciente, de modo que pueda llevar una vida aceptable y, llegado el caso, tenga una muerte sin sufrimientos.

El alivio del dolor se puede conseguir por diversos medios (cuadro 1). El tratamiento debe ajustarse al individuo, de manera que la medicación y las intervenciones anestésicas, neuroquirúrgicas, psicológicas y psicosociales respondan a las necesidades del paciente. Esta guía se concentra en el tratamiento medicamentoso porque ya existen conocimientos y experiencia clínica suficientes para propugnar su aplicación general a todos los pacientes de cáncer que experimentan dolor.

El tratamiento medicamentoso es la base para el alivio de los dolores del cáncer.

Cuadro I

Tratamientos para el alivio del dolor en los pacientes de cáncer

Métodos psicológicos:

muestra de comprensión

compañía

terapia conductual de orden cognitivo

Modificación de procesos patológicos:

radioterapia

terapéutica hormonal

quimioterapia

cirugía

Fármacos:

analgésicos

antidepresivos

anticonvulsivos

ansiolíticos

neurolépticos

Bloqueo de las vías de transmisión de dolor:

anestésicos locales (lidocaína, bupivacaína)

agentes neurolíticos (alcohol, fenol, clorocresol, frío, calor)

neurocirugía (por ejemplo, cordotomía)

Modificación de la actividad cotidiana

Inmovilización:

descanso

collarete cervical o corset

férulas o cabestrillos de plástico

cirugía ortopédica

La aplicación experimental de estas directrices ha demostrado que los medicamentos son eficaces en un alto porcentaje de los casos, cuando se los usa correctamente, es decir, el fármaco adecuado administrado a los intervalos debidos y en las dosis convenientes. Los fármacos que aquí se mencionan son los utilizados comúnmente para el alivio del dolor en el cáncer. Ciertos estudios con controles han demostrado la inocuidad y la eficacia de esas sustancias y de algunas de sus combinaciones. No todas ellas son obtenibles en algunos países. Por consiguiente, en ciertas circunstancias habrá que recurrir a medicamentos alternativos.

Algunos de los términos utilizados en este libro se definen en el anexo 1.

Causas del dolor

El dolor en los pacientes de cáncer puede ser:

- causado por el propio cáncer (que es, con mucho, el más frecuente);
- relacionado con el cáncer (por ejemplo, calambres, linfedema, estreñimiento, úlceras de cúbito);
- vinculado al tratamiento (por ejemplo, dolor crónico en la cicatriz postoperatoria, estomatitis causada por la quimioterapia);
- causado por un trastorno concurrente (por ejemplo, espondilosis, osteoartritis).

Muchos pacientes con cáncer avanzado sufren múltiples dolores vinculados con varias de esas categorías.

El propio cáncer causa dolor por:

- extensión a los tejidos blandos;
- invasión de las vísceras;
- invasión de los huesos;
- compresión de los nervios;
- lesión de los nervios;
- hipertensión intracraneana.

Durante los 20 años últimos se han descrito series de síndromes específicos del dolor del cáncer (cuadro 2) (1). Para dar un diagnóstico correcto es preciso conocer esos síndromes. También hay que considerar el mecanismo neural subyacente (cuadro 3).

Es importante distinguir entre el dolor urente asociado con la lesión de nervios periféricos (más común) y el dolor urente mantenido por el simpático (menos común). La distinción puede ser difícil porque los rasgos clínicos no son constantes y algunos de ellos son comunes a los dos casos. El dolor asociado a lesiones de nervios periféricos tiene una

Cuadro 2

Síndromes de dolor en los pacientes de cáncer^a

Causados por el cáncer

Invasión tumoral de los huesos:

- metástasis hasta la bóveda craneal y la base del cráneo
- metástasis hasta un cuerpo vertebral
 - fractura del proceso odontoideo
 - metástasis C7-T1
 - metástasis L1
- síndrome sacral

Invasión tumoral de las vísceras

Invasión tumoral del sistema nervioso

- neuralgia craneal
 - trigeminal
 - glosofaríngea
- nervios periféricos
- neuropatía intercostal
- plexopatía braquial
- plexopatía lumbosacral
- radioculopatía
- metástasis leptomeníngea
- compresión de la médula
- metástasis intracraneal

Causados por el tratamiento anticanceroso

Postoperatorios:

- dolor postoperatorio agudo
- síndrome postoracotomía
- síndrome postmastectomía
- síndrome postdisección cervical
- síndrome de miembro fantasma

Postquimioterapia:

- mucositis oral
- espasmos de vejiga
- necrosis aséptica de la cabeza del fémur
- seudorreumatismo esteroideo
- neuralgia postherpética
- neuropatía periférica

Postradioterapia:

- mucositis oral
 - esofaguitis
 - piel urente
 - fibrosis del plexo braquial y lumbar por irradiación
 - mielopatía por irradiación
 - segundo tumor primario por irradiación
-

^a Adaptado de la referencia 1.

Cuadro 3

Clasificación de los dolores según el mecanismo neural

Tipo de dolor	Mecanismo	Ejemplo
<i>Nociceptivo</i>	Estimulación de las terminaciones nerviosas	
Visceral		Dolor de cápsula hepática
Somático		Dolor de huesos
Espasmo muscular		Calambre
<i>Neuropático</i>		
Compresión de nervios	Estimulación de nervi nervorum	
<i>Lesión de nervios</i>		
— periférica ^a	Lesión de nervios periféricos («dolor de deaferentación»)	Infiltración de neuroma o nervio (por ejemplo, plexo braquial o lumbosacral)
— central	Lesión del sistema nervioso central	Compresión de la médula espinal o dolor tras ataque apoplético
— mixta	Lesión periférica y central	Neuralgia postherpética
Mantenido por el simpático ^b	Lesión nerviosa del simpático	Algunos dolores postoperatorios crónicos

^a Caracterizado por sensación urente superficial o lancinante, con pérdida sensorial en un cuadro neurodermatomíal.

^b Caracterizado por sensación urente superficial con una distribución arterial. Algunos dolores correspondientes a lesiones nerviosas tienen un componente simpático (por ejemplo, síndrome de Pancoast).

distribución neurodermatomíal, mientras que el mantenido por el simpático tiene distribución arterial. Además, en éste, las radiografías de las extremidades pueden revelar osteoporosis y en la exploración isotópica de huesos hay a veces «puntos calientes» que se pueden confundir con la metástasis.

Cuando se sospecha que el dolor es mantenido por el simpático debe hacerse, de ser posible, un bloqueo para diagnóstico con anestesia local. Eso no sólo sirve para confirmar el diagnóstico, sino que a menudo produce un alivio que dura más que la acción del anestésico local. Si vuelve el dolor puede considerarse la posibilidad de un bloqueo neurofítico lumbar del simpático cuando el dolor se localiza en las extremidades inferiores.

Evaluación del dolor

La evaluación es una primera medida de capital importancia para el tratamiento del dolor en casos de cáncer. Exige un conocimiento no sólo del problema físico, sino también de los componentes psicológicos, sociales y espirituales del sufrimiento del paciente. La evaluación será óptima si se la considera un trabajo en equipo. En efecto, la responsabilidad principal es del médico pero ciertos componentes pueden estar a cargo de otros miembros del personal de salud.

A continuación se describen las principales fases de la evaluación del dolor canceroso. La ignorancia de esas fases es una de las principales causas de los errores de diagnóstico y de los tratamientos inadecuados.

1. Tomar en serio la descripción que haga el paciente

2. Iniciar la conversación acerca del dolor

Para la evaluación inicial, el agente de salud deberá hacer al paciente preguntas específicas sobre el dolor, en vez de basarse en una descripción espontánea. A veces, el paciente puede resistirse a admitir que tiene dolores ante el temor, por ejemplo, a las inyecciones o a la hospitalización forzosa. Si el paciente es incapaz de describir el dolor (por ejemplo, un niño pequeño o un adulto con algún trastorno cerebral) puede recurrirse a lo siguiente para juzgar la intensidad del dolor:

- observaciones de las personas que se ocupan del enfermo, por ejemplo, los padres;
- vocalizaciones, por ejemplo, quejidos;
- expresiones faciales, por ejemplo, fruncimiento de cejas;
- alteración de las respuestas fisiológicas, por ejemplo, subida o bajada de la tensión arterial;
- respuesta a una dosis experimental de analgésico.

3. Evaluar la intensidad del dolor

Es preciso saber si el dolor limita la actividad del paciente y altera su sueño, así como la medida en que la medicación o los métodos analgésicos producen alivio. Las escalas admitidas de grados de intensidad son útiles pero no esenciales. Tanto con los niños como con los adultos es a menudo conveniente ofrecer diversas descripciones para que elijan (por ejemplo, opresión, dolor difuso, quemazón, punzadas) y pedirles que comparen su dolor actual con alguna experiencia pasada, por ejemplo un dolor de muelas. Con los niños de menos de ocho años no pueden utilizarse las mismas escalas o procedimientos verbales que con los adultos. Los niños pequeños pueden expresar la intensidad de su dolor si se les presentan dibujos de caras con expresiones que vayan desde la risa al llanto para que elijan la que mejor responde a lo que ellos sienten. También se les pueden presentar monedas o guijarros para que indiquen cuántas «piezas de dolor» sienten, hasta un máximo de cuatro. Los mismos métodos son utilizables con pacientes que no saben leer ni escribir o con los cuales es difícil la comunicación por falta de un idioma común.

4. Tomar una historia detallada del dolor

Debe tomarse una historia detallada para determinar la localización y la distribución del dolor, sus características y su intensidad, su carácter continuo o intermitente y los factores que lo intensifican o lo alivian. Debe obtenerse asimismo información sobre cualquier tipo de debilidad y disfunción sensorial. De ser posible, la historia se verificará preguntando a algún allegado que pueda facilitar datos que el paciente no puede o no quiere revelar. Eso es particularmente importante en los casos en que el paciente da pocas explicaciones sobre la intensidad del dolor y su repercusión en la vida cotidiana. La información de algún miembro de la familia puede dar una pista sobre la causa del dolor.

5. Evaluar el estado psicológico del paciente

La información sobre enfermedades anteriores, grado actual de ansiedad y depresión, ideas suicidas y grado de discapacidad funcional facilitan la detección de pacientes que pueden requerir un apoyo psicológico más específico. La depresión se produce en el 25% de los casos de cáncer. Los pacientes con dolor presentan asimismo otros síndromes psiquiátricos comunes. La detección de éstos es una parte importante de la evaluación total.

6. Efectuar un examen físico minucioso

Para determinar la causa del dolor e iniciar el tratamiento apropiado a veces basta con una historia minuciosa y un examen clínico detenido.

7. Ordenar y supervisar personalmente todas las investigaciones necesarias

Las investigaciones deben reservarse para los casos en que se abrigan dudas sobre la causa del dolor o en los que toda decisión sobre el tratamiento anticanceroso ulterior depende de la localización precisa de la enfermedad. Aunque la simple radiografía es útil como método de reconocimiento, el resultado negativo no debe ser pretexto para abstenerse del diagnóstico clínico. La radiografía es inadecuada en zonas del cuerpo donde se superponen estructuras óseas, como por ejemplo la base del cráneo, los cuerpos vertebrales C2, C7 y T1, y el sacro.

Aunque la exploración isotópica de huesos puede revelar anomalías antes de que aparezcan en la simple radiografía, dicha exploración no siempre justifica un diagnóstico de metástasis ósea. La exploración también puede dar resultados positivos en los casos de osteoporosis, cuerpos vertebrales colapsados, atrofia por desuso, enfermedad de Paget y osteomielitis. De modo análogo, el resultado negativo de la exploración no descarta la posibilidad de metástasis ósea. Además, en un punto anteriormente irradiado la exploración de huesos es a menudo negativa incluso cuando existe una enfermedad activa.

La tomografía computadorizada (TC) y la obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM) son los métodos más útiles de diagnóstico para la evaluación del dolor en los pacientes de cáncer. La TC permite visualizar con detalle el hueso y los tejidos blandos, e identificar las alteraciones precoces. La IRM es particularmente útil para evaluar la afección de las vértebras, la compresión epidural de la médula y la metástasis cerebral. La TC se usa también para orientar la aguja en las biopsias y para procedimientos de anestesia como el bloqueo del plexo celiaco.

El tratamiento con analgésicos suele mejorar mucho la capacidad del paciente para someterse a las investigaciones necesarias. Como el alivio del dolor no dificulta el diagnóstico, los analgésicos no se deben retirar mientras se determina la causa del dolor.

8. Considerar otros métodos del control del dolor

Aunque los fármacos son el elemento principal en el tratamiento de los dolores del cáncer, la consideración de otros métodos posibles es muy

ventajosa en algunos casos. Por ejemplo, en los pacientes con metástasis ósea dolorosa se consigue generalmente un alivio considerable o incluso completo mediante radioterapia paliativa. Si el dolor proviene de una fractura patológica del fémur o el húmero, el tratamiento óptimo suele ser la fijación ortopédica con vástago.

9. Observación de los resultados del tratamiento

La evaluación y el tratamiento continuos exigirán un trabajo en equipo y dependerán en gran medida de las observaciones del agente de salud que dispensa la asistencia. El médico y sus ayudantes deben establecer métodos regulares y específicos de intercambio de información sobre los efectos del tratamiento, de manera que, de ser preciso, puedan introducirse cambios con rapidez. Eso presupone una atención continua.

Después de la evaluación, el médico deberá saber si el dolor

- es causado por el cáncer o por otro trastorno;
- representa un síndrome específico de dolor del cáncer;
- es nociceptivo, neuropático o de ambos tipos;
- está asociado con un grado significativo de tensión psicológica;
- tiene consecuencias negativas para la familia o las personas que se ocupan del paciente.

Estrategia de tratamiento

El tratamiento debe empezar por una explicación directa al paciente sobre las causas de su dolor. En muchos casos, éste se puede combatir con una combinación de quimioterapia y otras medidas. Sin embargo, los analgésicos y algunos otros fármacos son la base del tratamiento del dolor del cáncer (cuadro 4). Ese tratamiento se puede administrar al mismo tiempo que el del cáncer propiamente dicho. Algunos dolores responden bien a una combinación de opioides y no opioides. En otros, el alivio se consigue combinando un corticosteroide y un opioide. Los dolores neuropáticos muestran a menudo escasa respuesta a los analgésicos opioides o no opioides pero se pueden aliviar mediante antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos. El reconocimiento de que los dolores neuropáticos se resisten a menudo a los opioides es importante para una farmacoterapia óptima.

Los enfermos de cáncer padecen a menudo miedo y ansiedad, y a veces también depresión. Cuando esas manifestaciones son graves habrá que añadir al analgésico un fármaco psicotrópico apropiado. Si no se hace así, es posible que el dolor persista.

Cuadro 4

Lista de medicamentos básicos para el alivio del dolor en el cáncer

Categoría	Medicamentos básicos	Alternativas
No opioides	ácido acetilsalicílico (AAS) paracetamol ibuprofeno indometacina	trisalicylato magnésico colina diflunisal naproxeno ciclofenac
Opioides para dolores de leves a moderados ^a	codeína ^b	dihidrocodeína dextropropoxifeno opio estandarizado tramadol
Opioides para dolores de moderados a agudos ^a	morfina	metadona hidromorfona oxicodona ^c levorfanol petidina buprenorfina ^c
Antagonista opioide	naloxona	
Antidepresivos ^d	amitriptilina	imipramina
Anticonvulsivos ^d	carbamazepina	ácido valproico
Corticosteroides ^e	prednisolona dexametasona	prednisona betametasona

^a A efectos prácticos y basándose principalmente en el uso que de ellos suele hacerse, los opioides se dividen en dos grupos: contra dolores de leves a moderados y contra dolores de moderados a agudos.

^b La codeína y algunos otros opioides contra dolores de leves a moderados *no* están clasificados como fármacos en la mayoría de los países. Ello puede facilitar su disponibilidad.

^c La buprenorfina es un agonista parcial (es decir, tiene un «techo» farmacológico). A dosis bajas (0,2 mg cada ocho horas) es un sustitutivo de la codeína. A dosis más altas (hasta 1 mg cada ocho horas) es equivalente a alrededor de 30 mg de morfina oral cada cuatro horas.

^d Los antidepresivos y anticonvulsivos son los fármacos apropiados contra los dolores neuropáticos.

^e Útiles contra el dolor causado por compresión de nervios o de la médula; también es eficaz contra la cefalalgia ocasionada por hipertensión intracraneal. En caso de ostealgia pueden ser alternativos o complementarios de un antiinflamatorio no esteroide. Si se usan con un fármaco de este tipo aumenta la probabilidad de efectos gástricos adversos y retención de líquidos.

Uso de analgésicos

Existe un método relativamente económico y sin embargo eficaz para aliviar el dolor del cáncer en el 70-90% de los casos. Durante el decenio de 1980 se lo ensayó en diversos centros de algunos países y quedó demostrada su eficacia. El método se puede resumir en cinco frases:

- «administración por vía oral»
- «administración "reloj en mano"»
- «escalera analgésica»
- «administración según el sujeto»
- «atención al detalle»

«Administración por vía oral»

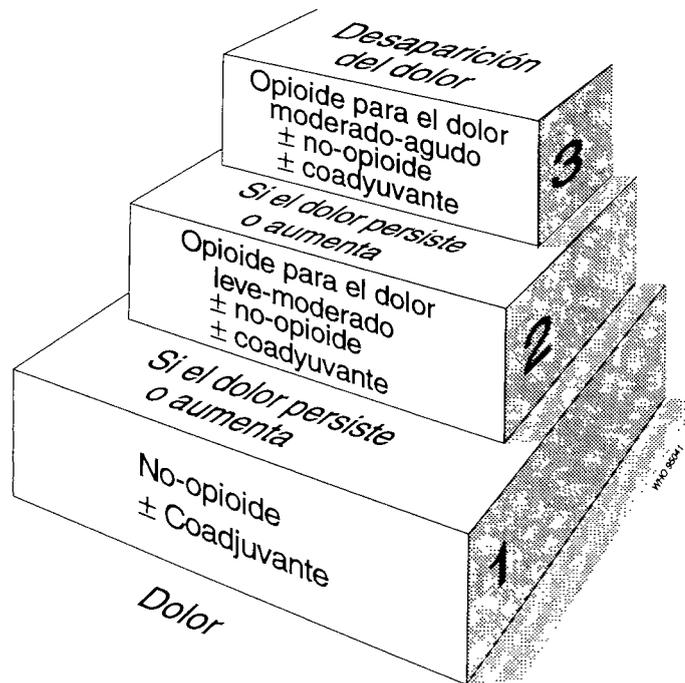
De ser posible, los analgésicos se deben administrar por vía oral. Los supositorios son útiles para los casos de disfagia, vómito incontrolado u obstrucción gastrointestinal. La perfusión subcutánea continua es una vía alternativa. Existen bombas de perfusión portátiles que pueden ser mecánicas o accionadas por pilas.

«Administración "reloj en mano"»

Los analgésicos se deben administrar «reloj en mano», es decir, a intervalos determinados. La dosis dependerá del grado de dolor del paciente; en otras palabras, se aumentará gradualmente hasta que éste se sienta aliviado. La dosis siguiente se administrará antes de que haya desaparecido el efecto de la precedente. De esa forma se puede conseguir un alivio continuo del dolor.

Algunos pacientes necesitan dosis de «auxilio» contra el dolor incidente (intermitente) y el penetrante. Esas deben equivaler al 50-100% de la dosis regular administrada cada cuatro horas y serán adicionales.

Fig. 1. Escalera analgésica de tres peldaños



«Escalera analgésica»

En la figura 1 se muestra el uso secuencial de los medicamentos. El primer «peldaño» consistirá en usar un medicamento no opioide. Si éste no alivia el dolor habrá que añadir un opioide contra el dolor de leve a moderado. Si esa combinación no surte efecto habrá que utilizar un opioide para el dolor de moderado a agudo. No hay que usar al mismo tiempo más de un medicamento de cada grupo. Cuando esté específicamente indicado se administrarán medicamentos coadyuvantes (véase la página 31).

Si algún medicamento deja de ser eficaz no se debe recurrir a otro de potencia análoga (por ejemplo, pasar de la codeína al dextropropoxi-

feno), sino prescribir un producto que sea claramente más potente (por ejemplo, la morfina).

«Administración según el sujeto»

No hay dosis estándar para los opioides. La dosis «acertada» es la que alivia el dolor del paciente. Por ejemplo, los límites para la morfina por vía oral se sitúan desde sólo 5 mg hasta más de 1000 mg cada cuatro horas. Los medicamentos contra el dolor de leve a moderado tienen en la práctica un límite máximo debido a su composición (por ejemplo, combinados con ácido acetilsalicílico o paracetamol, que son tóxicos a dosis elevadas) o al aumento desproporcionado de efectos adversos cuando se aumenta la dosis (por ejemplo, la codeína).

«Atención al detalle»

Debe destacarse la necesidad de una administración regular de los medicamentos contra el dolor. La morfina oral se administrará cada cuatro horas. La primera y la última dosis del día coincidirán con el momento en que el paciente se despierta y el momento en que se acuesta. Las horas más acertadas para dosis suplementarias son en general las 10.00, las 14.00 y las 18.00. De esa forma se obtiene un equilibrio entre la duración del efecto analgésico y la intensidad de los efectos adversos.

Lo ideal es facilitar al paciente y a su familia el régimen medicamentoso **completo por escrito** para que se atengan a él, incluyendo los nombres de los medicamentos, la razón de usarlos (por ejemplo, «para el dolor», «para el vientre»), la dosis (número de ml, número de tabletas) y el número de veces al día. Deberá prevenirse al paciente de la posibilidad de efectos secundarios adversos.

Elección del analgésico

Analgésicos no opioides

Entre los analgésicos no opioides están el ácido acetilsalicílico (AAS), otros antiinflamatorios no esteroideos (ANE) y el paracetamol. En la *Lista modelo de medicamentos esenciales* (2) están incluidos el AAS, el paracetamol, el ibuprofeno y la indometacina. Los ANE pueden obtenerse en la mayoría de los países; la elección dependerá de factores tales como la disponibilidad local y el costo.

Los ANE, inclusive el AAS, son particularmente importantes para el tratamiento del dolor causado por la metástasis ósea. A menudo existe una alta concentración localizada de prostaglandinas en el hueso, producida por las células tumorales, y los ANE actúan en parte bloqueando la biosíntesis de la prostaglandina. A los pacientes con dolores óseos e intolerancia al AAS se les puede administrar otro ANE (cuadro 4).

Los productos no opioides son también particularmente eficaces contra el dolor causado por infiltración de tejidos blandos y músculos. Los fármacos de ese grupo tienen un «techo», es decir, que el aumento de la dosis por encima de un nivel dado no produce mayor alivio. Cuando eso ocurre debe administrarse un opioide.

Empleo de analgésicos no opioides

Las recomendaciones sobre dosis para los analgésicos no opioides se indican en el cuadro 5.

Para reducir al mínimo el riesgo de manifestaciones alérgicas debe preguntarse al paciente de antemano si puede tolerar el AAS y los compuestos análogos. En caso de efectos adversos se cambiará la medicación por otro producto no opioide. Si persisten esos efectos se recurrirá a un opioide. Para los pacientes que tienen alterada la función plaquetaria se empleará paracetamol o salicilato no acetilado, por ejemplo, trisalicilato magnésico de colina o diflunisal. Ahora bien, las dosis de diflunisal superiores a 1 g al día pueden alterar la función plaquetaria.

Cuadro 5

Medicamentos no opioides para el alivio del dolor en el cáncer

Medicamentos	Dosis estandarizada	Efectos adversos
Acido acetilsalicílico (AAS)	500-600 mg cada 4-6 horas	Irritación gástrica – dispepsia y sangre en heces
	<p>Los efectos gástricos adversos se pueden mitigar tomando el AAS con leche, después de las comidas o con algún antiácido. La administración de más de 4 g/día puede tener efectos tóxicos que se manifiestan en tinnitus, sordera y otros síntomas de salicilismo.</p> <p>Algunos medicamentos citotóxicos (por ejemplo, el metotrexato) están muy ligados a las proteínas y serán desplazados en parte por los salicilatos. El resultado será un aumento de la toxicidad, a menos que se ajuste debidamente la dosis.</p> <p>Nota: Se puede administrar en forma de supositorio.</p>	
Paracetamol	650-1000 mg cada 4-6 horas	Toxicidad hepática y renal
	<p>Deberá emplearse con precaución en casos de afección hepática. La dosis diaria total no excederá de 6 g.</p> <p>Nota: Se puede administrar en forma de supositorio.</p>	
Ibuprofeno	400 mg cada 4-6 horas	Menos probabilidad de efectos gastrointestinales adversos
	<p>El efecto antidoloroso aumentará con dosis de hasta 3 g al día.</p>	
Indometacina	25 mg cada 6 horas	Mayor probabilidad de efectos gastrointestinales adversos
	<p>La dosis máxima recomendada es 200 mg al día.</p> <p>Nota: Se puede administrar en forma de supositorio.</p>	

La **hipersensibilidad** puede producirse ocasionalmente como reacción especial. El síndrome se desarrolla al cabo de minutos de haber ingerido el fármaco. Las manifestaciones van desde rinitis vasomotora con secreción acuosa profusa, edema angioneurótico, urticaria y asma bronquial, hasta edema laríngeo y bronquioconstricción, hipotensión, choque, inconsciencia y colapso vasomotor completo. Esa reacción puede darse en respuesta a incluso pequeñas cantidades de AAS y otros ANE.

Cuando un medicamento no opioide deja de ser eficaz contra el dolor habrá que combinar su administración con la de un analgésico opioide.

Analgésicos opioides

A efectos prácticos, los analgésicos opioides se pueden dividir en dos grupos: los empleados contra el **dolor de leve a moderado** y los empleados contra el **dolor de moderado a agudo**. Esa distinción es arbitraria y se basa en la existencia de un «techo» y en la manera en que se suelen prescribir esos medicamentos.

Los analgésicos opioides por vía oral proporcionan un alivio efectivo del dolor en la mayoría de los casos y son fáciles de administrar. Para un uso inocuo y racional de esos productos es preciso comprender su farmacología clínica.

El uso de analgésicos opioides se asocia con el desarrollo de dependencia física y tolerancia. Esas son respuestas farmacológicas normales al uso continuo de tales medicamentos. La dependencia física se caracteriza por síntomas de privación cuando se interrumpe bruscamente el tratamiento o cuando se inocula un antagonista. La tolerancia se caracteriza por una disminución del efecto y de la duración de éste, por lo que es preciso aumentar la dosis para mantener la acción analgésica. En la práctica, la dependencia física y la tolerancia no impiden hacer un uso eficaz de esos medicamentos. Los pacientes con una enfermedad estabilizada pueden mantenerse con una dosis invariable durante semanas o meses.

La dependencia psicológica o «drogodependencia» (3) se caracteriza por una apetencia irreprimible de la sustancia y una preocupación constante por obtenerla. El empeño excesivo en evitar la dependencia psicológica ha inducido a médicos y pacientes a emplear dosis insuficientes de opioides. La experiencia clínica demuestra con creces que en los pacientes de cáncer no se produce dependencia psicológica por recibir dosis de opioides para el alivio del dolor. Esa afirmación es válida tanto para niños como para adultos.

Ha de destacarse la posibilidad de poner término a la administración de opioides cuando la causa del dolor queda eliminada por el tratamiento anticanceroso (por ejemplo, radioterapia o quimioterapia). Para evitar los síntomas de privación conviene reducir la dosis gradualmente. Cuando la

reducción del dolor es repentina (por ejemplo, tras bloqueo nervioso o neuroablación) la dosis se debe disminuir hasta el 25% de la original. Si los efectos de la operación se mantienen se procederá a nuevas reducciones de dosis cada 2-3 días y se suprimirá completamente si no hay recrudescencia del dolor. De esa forma se evitarán los síntomas de privación.

Para un uso eficaz de los opioides hay que tener en cuenta varios factores, a saber:

- la exposición precedente a esas sustancias;
- la intensidad y la naturaleza del dolor;
- la edad del paciente;
- la difusión del cáncer, particularmente la invasión hepática y renal;
- la existencia de enfermedad concurrente.

Como en cada paciente la respuesta es distinta, se impone escoger el medicamento más apropiado y administrarlo en las dosis que más convengan al sujeto. No existe ninguna dosis estándar recomendada. Las personas de edad deben empezar con dosis bajas porque quizá en ellas la respuesta sea mayor debido a los cambios de la farmacocinética de los opioides. Las dosis iniciales para niños deben estar basadas en el peso corporal.

La mayoría de los analgésicos opioides son metabolizados sobre todo en el hígado y su eliminación depende por tanto de la función hepática. Sin embargo, la enfermedad hepática no representa una contraindicación para su uso. Se ha observado que en los casos de cirrosis la biodisponibilidad sistémica oral (fracción de una dosis tomada por esa vía que llega a la circulación sistémica o general) aumenta para el dextropropoxifeno y la petidina (cuadro 6). Al mismo tiempo, disminuye la velocidad de eliminación del medicamento en la sangre y aumenta la intensidad y la duración del efecto de aquél. Eso puede conducir a una intensificación de los efectos de la sustancia a dosis relativamente bajas.

Los metabolitos de la mayoría de los fármacos se excretan por el riñón. La disfunción renal provoca así una acumulación de metabolitos (cuadro 6). Eso es particularmente importante en el caso de la morfina porque la M6G (morfina-6-glucuronida) es un metabolito activo.

La media vida de la M6G en el plasma varía entre 2,5 y 7,5 horas y producirá depresión central, es decir, sedación y depresión respiratoria, a

Cuadro 6

Alteraciones de la farmacocinética de los opioides inducidas por enfermedades^a

Enfermedad	Opioide	Efecto
Cirrosis	Dextropropoxifeno	Biodisponibilidad aumentada, eliminación disminuida
	Petidina	Biodisponibilidad aumentada, eliminación disminuida
Fallo renal	Dihidrocodeína	Eliminación disminuida
	Dextropropoxifeno	Aumento de norpropoxifeno (un metabolito tóxico)
	Morfina	Aumento de morfina-6-glucuronida (un metabolito activo)
	Petidina	Aumento de norpetidina (un metabolito tóxico)

^a Adaptado de la referencia 4.

menos que se reduzca la dosis de morfina. La petidina se metaboliza como norpetidina, que tiene normalmente una media vida de 12-16 horas. La norpetidina produce mioclonía y convulsiones cuando la concentración es alta. En consecuencia, no conviene usar petidina en casos de disfunción renal e incluso la morfina debe emplearse con precauciones.

Algunas enfermedades hepáticas y renales se asocian con niveles bajos de albúmina. Eso puede reducir la fijación de proteínas plasmáticas y, por tanto, intensificar la respuesta a los opioides. La malnutrición grave puede alterar la distribución y la disponibilidad de esos medicamentos en el organismo, modificando así sus efectos. La falta de datos sobre la administración de opioides a enfermos malnutridos apunta a la necesidad de proceder con cautela. Ello no obstante, el uso de opioides no está contraindicado cuando existe malnutrición.

Para los recién nacidos, la duración prolongada de la media vida en plasma puede explicar la persistencia de la acción de la morfina. Sin embargo, a partir de un mes de edad el metabolismo de la morfina es idéntico o incluso más rápido que en los adultos.

Empleo de analgésicos opioides

En la *Lista modelo de medicamentos esenciales (2)* figuran dos opioides, la codeína y la morfina, mientras que la petidina se encuentra en la lista

complementaria. En muchos países pueden encontrarse otros opioides. Aunque la petidina es útil para el tratamiento del dolor intenso agudo, presenta algunos inconvenientes cuando se administra con regularidad a los pacientes de cáncer. Conviene no utilizarla si existen otras alternativas.

Codeína por vía oral

La codeína se puede administrar por vía oral en dosis de 30-120 mg cada cuatro horas. Por encima de esa dosis, los efectos adversos tienden a agravarse desproporcionadamente en relación con el alivio conseguido. Esos efectos adversos son esencialmente comunes a todos los opioides (véase la página 26).

Morfina por vía oral

La morfina se puede administrar en las siguientes formas:

- una sencilla solución acuosa de sulfato o clorhidrato cada cuatro horas (puede añadirse un agente conservador antimicrobiano);
- tabletas cada cuatro horas;
- tabletas de efecto prolongado cada 12 horas.

La dosis analgésica eficaz de morfina varía considerablemente, ya que va desde sólo 5 mg hasta más de 1000 mg cada cuatro horas. En la mayoría de los casos el dolor se controla con dosis de 10-30 mg cada cuatro horas. Las diferencias se deben en parte a las variaciones individuales de la biodisponibilidad sistémica. **La dosis correcta es la que surte efecto.** El medicamento debe administrarse «reloj en mano» y no sólo cuando el paciente se queja de dolores. El empleo de la morfina debe estar condicionado por la intensidad del dolor y no por la expectativa de vida.

Si el paciente tiene un ataque repentino de dolor agudo se deberá administrar en seguida una dosis de refuerzo y repetirla al cabo de una hora, si es necesario. Una vez aliviado el dolor, se analizará la dosis regular y se la aumentará si procede.

Las tabletas de acción prolongada son obtenibles en algunos países en concentraciones de 10 mg a 200 mg. Generalmente, esas tabletas se deben administrar sólo a intervalos de 12 horas.

Otros analgésicos opioides

En la mayoría de los casos en que se necesita un opioide contra el dolor de moderado a agudo se suele optar por la morfina, que es a la vez eficaz y aceptable. Si el paciente presenta intolerancia a la morfina habrá que buscar una alternativa.

Opio estandarizado

El opio estandarizado es prácticamente morfina diluida. El contenido en morfina varía pero suele corresponder a un 10% del peso del polvo de opio. En algunos países se combina el opio con AAS en forma de tableta de dosis fija.

Tramadol

El tramadol es un analgésico sintético de acción central que reúne propiedades de los opioides y de los no opioides. Es absorbido rápidamente por el tracto gastrointestinal, con un 70% de biodisponibilidad. Aunque todavía no hay unanimidad respecto a su potencia por comparación con la codeína y la morfina orales, parece ser que es el doble que la de la codeína y la quinta parte de la de la morfina. Administrado por vía parenteral, la potencia del tramadol es alrededor de una décima parte de la de la morfina. La biotransformación produce un metabolito activo que es de 2 a 4 veces más potente que el tramadol y tiene una media vida en el plasma de alrededor de seis horas. La dosis normal es 50-100 mg cada 4-6 horas. El tramadol produce menos estreñimiento y depresión respiratoria que otros opioides en dosis equianalgésicas. Como el riesgo de dependencia es escaso, el fármaco no está controlado.

Hidromorfona

Administrada por vía oral, la hidromorfona es alrededor de ocho veces más potente que la morfina, pero sólo seis veces más potente cuando se inyecta. Su efecto dura entre tres y cuatro horas. La dosis inicial suele ser 1-2 mg por vía oral o 1 mg por vía subcutánea. Cuando se inyecta, la mayoría de los pacientes necesitan entre un tercio y la mitad de la dosis oral que era satisfactoria.

Metadona

La metadona es un analgésico opioide sintético con efectos generalmente análogos a los de la morfina. Administrado por vía oral, su eficacia es aproximadamente la mitad que cuando se administra por inyección subcutánea. Su media vida en el plasma varía de 8 a 80 horas. Los nive-

les de estabilización se pueden conseguir al cabo de 7-14 días. Eso debe tenerse en cuenta, ya que de otro modo pueden producirse problemas debidos a la acumulación, especialmente en personas débiles o de edad avanzada. La dosis analgésica eficaz es idéntica a la de la morfina. La analgesia que produce dura de 6 a 12 horas.

Con la metadona hay que tener más cuidado que con la morfina, sobre todo al principio, cuando aún no se conoce bien la respuesta del paciente. Todavía hay que tener más cuidado cuando se administran al mismo tiempo medicamentos psicotrópicos.

La rifampicina, un antibiótico antituberculoso, acelera el metabolismo de la metadona y puede a veces precipitar los síntomas de privación.

Levorfanol

El levorfanol es alrededor de cinco veces más potente que la morfina y proporciona alivio durante unas seis horas. Al igual que la metadona, puede acumularse en la sangre y producir sedación al repetir la dosis. Normalmente, la dosis inicial es de 2 mg cuatro veces al día por vía oral. Si se administra por inyección habrá que reducir la dosis a la mitad.

Petidina

La petidina es un analgésico opioide de síntesis cuyos efectos son en general análogos a los de la morfina. También tiene efectos anticolinérgicos. No es tan eficaz como la morfina para el alivio del dolor agudo, pero en dosis altas es bastante más eficaz que la codeína. Por lo general tiene un efecto más breve que el de la morfina y la analgesia útil dura hasta tres horas.

La petidina *no* reemplaza por completo a la morfina. A veces es necesario administrarla cada tres horas a los cancerosos con dolores intensos a causa de su acción más breve. Las dosis de petidina y de morfina con efectos analgésicos equivalentes producen también una incidencia similar de efectos adversos.

Con la petidina, la incidencia de alteraciones del sistema nervioso central (temblor, espasmos, agitación y convulsiones) aumenta considerablemente a dosis de más de 100 mg cada tres horas. La petidina no debe administrarse en los siguientes casos:

- enfermos con función renal alterada, ya que están más expuestos a los efectos adversos en el sistema nervioso central;

- enfermos a los que se administran inhibidores de la monoamina oxidasa, ya que en ellos existe la posibilidad de crisis hipertensivas o hipotensivas.

El fenobarbital y la clorpromazina aumentan la toxicidad de la petidina.

Oxicodona

La oxicodona es un derivado sintético de la tebaína estructuralmente análogo a la codeína. El hidrocloreto de oxicodona por vía oral tiene una biodisponibilidad satisfactoria (aproximadamente 50-70%) y parece ser tan potente como la morfina. El efecto analgésico dura de tres a cinco horas. Todavía no se sabe a ciencia cierta si existe una dosis límite. Al igual que el pectinato, la oxicodona se puede administrar por vía rectal, con lo que se consigue prolongar algo la analgesia. Los efectos secundarios son análogos a los de la morfina.

Buprenorfina

La buprenorfina es un agonista parcial; tiene efectos análogos a los de la morfina pero con un techo de 3-5 mg al día. Así pues, no es un sustitutivo completo de la morfina. Administrado al mismo tiempo que la morfina u otro opioide potente en dosis altas existe la posibilidad de un efecto analgésico *mitigado*, debido a que el agonista total (morfina) es desplazado de los receptores de opioides por el agonista parcial (buprenorfina).

El efecto comienza al cabo de unos 30 minutos de la administración y alcanza su nivel máximo a las tres horas. La duración del efecto útil es de unas 6-9 horas. En la mayoría de los pacientes se consigue un control satisfactorio del dolor administrando el fármaco cada ocho horas. La buprenorfina debe tomarse por vía sublingual o parenteral (0,4 mg por vía sublingual es equivalente a 0,3 mg por inyección). Por vía oral, el efecto queda muy reducido por el metabolismo hepático de «primer paso».

Comparada con la morfina oral, la buprenorfina sublingual es unas 60 veces más potente, es decir, que 0,2 mg de buprenorfina sublingual cada ocho horas es equivalente a 6 mg de morfina oral cada cuatro horas. En los pacientes cuyo dolor deja de responder a la buprenorfina hay que reemplazar ésta por sulfato de morfina oral. En este caso, la dosis inicial de morfina se determinará multiplicando por 100 la dosis diaria total de buprenorfina que se estaba administrando. Esta dosis debe convertirse en una pauta apropiada de administración de morfina cada cuatro horas.

Cuadro 7

**Opioides orales contra el dolor de moderado a agudo:
dosis iniciales típicas**

Opioide	Dosis inicial (mg)
morfina	10-15
hidromorfona	1-2
oxicodona	5-15
metadona	5-10
levorfanol	1-2
petidina	50-100

Elección de la dosis inicial

La dosis inicial de un opioide contra el dolor de moderado a agudo depende principalmente de la medicación anterior del paciente. Para los que recibían 60-100 mg de codeína por vía oral, suele ser adecuada una dosis inicial de 10-15 mg de morfina (cuadro 7).

Si después de la primera dosis se observa fuerte somnolencia y alivio del dolor, la segunda dosis se reducirá a la mitad. Si al cabo de 24 horas de la administración del fármaco no es completo el alivio del dolor, se deberá aumentar la dosis inicial. La cantidad adicional necesaria de medicamento servirá como guía respecto a las necesidades del paciente. El aumento típico es del 50%, aunque puede ser más inicialmente. Entretanto, pueden administrarse dosis de apoyo. El paciente debe ser reevaluado al cabo de 24 y de 72 horas, preferiblemente por el médico.

Dosis nocturnas

El fármaco se debe administrar también durante la noche o en dosis más altas a la hora de acostarse, a fin de que su nivel en el plasma se mantenga dentro de los límites de eficacia. Con una dosis doble de morfina a la hora de acostarse, muchos pacientes no necesitan más dosis hasta la mañana siguiente. La dosis doble no es necesaria cuando se usan preparaciones de liberación lenta o sustancias de efecto prolongado como son la metadona y la buprenorfina.

Efectos adversos

Estreñimiento. Es el efecto adverso más corriente. La administración de laxantes se examina en la sección correspondiente a fármacos coadyuvantes (véase la página 33).

Náuseas y vómitos. Se producen en más del 50% de los pacientes de

cáncer que reciben opioides contra el dolor de moderado a agudo. El uso de antieméticos se examina en la sección correspondiente a fármacos coadyuvantes (véase la página 31).

Embotamiento y confusión. Debe advertirse al paciente acerca del embotamiento inicial. Ese efecto desaparecerá generalmente a los 3-5 días de recibir una dosis constante. Lo mismo puede decirse de la confusión, que se observa principalmente en los pacientes de edad avanzada. Ahora bien, en caso de sedación fuerte o confusión muy marcada puede ser necesario reducir la dosis y hacer una retitulación más minuciosa.

Algunos pacientes experimentan una sedación pronunciada y persistente. Excepto en los casos terminales, la causa más frecuente de la sedación persistente es el uso simultáneo de fármacos psicotrópicos (ansiolíticos y neurolépticos). Normalmente se consigue una mejora reduciendo la dosis del psicotrópico o recurriendo a otro menos sedante (por ejemplo, pasando de la clorpromazina al haloperidol). A veces puede ser también útil un psicoestimulante (por ejemplo, metilfenidato). Asimismo, se puede recurrir a un opioide sustitutivo (por ejemplo, pasando de la morfina a la oxycodona, la hidromorfina, el levorfanol o la metadona). Si todo eso falla y no se consigue un buen alivio del dolor habrá que considerar la administración por vía intratecal.

Depresión respiratoria. El dolor es el antagonista fisiológico de los efectos depresivos de los opioides en el sistema nervioso central. En los pacientes de cáncer es rara la depresión respiratoria clínicamente importante, porque la dosis del opioide queda contrarrestada por el dolor subyacente. Sin embargo, los pacientes con sedación muy fuerte a causa del fármaco pueden desarrollar depresión respiratoria. Ello puede producirse durante la titulación inicial o como consecuencia de disfunción metabólica. La depresión respiratoria se puede cambiar de signo inmediatamente con la administración intravenosa de 0,2-0,4 mg de naloxona, un antagonista opioide. En el caso de pacientes que toman fármacos con una vida media prolongada en el plasma, por ejemplo, la metadona o el levorfanol, puede ser necesario administrar naloxona cada 2-3 horas. A veces se necesitan dosis muy elevadas de naloxona (hasta 4 mg) para eliminar la depresión respiratoria causada por la buprenorfina.

Efectos raros. Ocasionalmente, un paciente puede experimentar síntomas psicóticos inducidos por un opioide o síntomas relacionados con la liberación de histamina (prurito, broncoconstricción). A esos enfermos

hay que administrarles otro opiáceo potente en sustitución de la morfina (véase el cuadro 4).

Vías alternativas de administración de la morfina y otros opioides

La mayoría de los pacientes pueden tomar la morfina y otros opioides por vía oral. Sin embargo, en los casos terminales es frecuente que la disfagia haga necesario utilizar otras vías.

Administración rectal

La morfina puede administrarse por el recto; esta vía es tan eficaz como la oral. Está contraindicada en los pacientes neutropénicos con inmunosupresión porque un pequeño traumatismo rectal puede provocar celulitis localizada.

En algunos países existen supositorios de morfina que van de 10 mg a 60 mg. Cuando no existen supositorios, la morfina se puede administrar por enema, diluyendo la dosis en 10-20 ml de agua. Por esa misma vía se pueden también administrar tabletas de liberación retardada y otros opioides. No conviene utilizarla en los pacientes con diarrea o incontinencia fecal.

Administración subcutánea

En los pacientes que no pueden tomar morfina por vía oral o rectal se deberá recurrir a la vía subcutánea. De ser posible se evitarán las inyecciones repetidas porque la mayoría de los enfermos las encuentran desagradables. Es preferible la perfusión continua con dispositivo portátil para la jeringa. Si no se dispone de éste se puede emplear una cánula de mariposa que queda puesta y por la cual se inyecta intermitentemente la morfina. Con la inyección, los pacientes necesitan de la tercera parte a la mitad de la dosis oral que era satisfactoria. La buprenorfina, la hidromorfona y el levorfanol se pueden también administrar por vía subcutánea.

Administración intramuscular

La petidina se debe administrar por vía intramuscular porque produce irritación de los tejidos.

Administración intravenosa

Los opioides se pueden administrar por vía intravenosa, sea de una sola vez o por perfusión continua.

La dosis de morfina u otro opioide es idéntica, independientemente de que se administre por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Administración intraespinal

Las vías epidural e intratecal permiten aliviar el dolor, con pocos efectos adversos. Esas vías son importantes en pacientes que experimentan efectos adversos graves o cuyo dolor responde mal a los opioides. Para la administración intraespinal hace falta personal con experiencia en cateterización, así como material especial, por lo que en muchas situaciones no se podrá utilizar.

Si un paciente ha desarrollado dependencia física de los opioides administrados por vías más corrientes, los síntomas de privación se podrán manifestar al comienzo de la administración por vía intraespinal. Eso se puede evitar si se sigue administrando la cuarta parte de la dosis por la vía antes utilizada y se va reduciendo la cantidad gradualmente en el transcurso de varios días.

Administración transdérmica

Ciertos fármacos con un coeficiente adecuado de separación aceite/agua, masa molecular relativamente baja y potencia suficiente se pueden administrar por vía transdérmica. Últimamente se ha propuesto el citrato de fentanilo como adecuado para administración por esa vía. La aplicación de parches de fentanilo produce un lento aumento de la concentración de la sustancia en el plasma; las concentraciones máximas se consiguen al cabo de 12-24 horas, y una vez levantado el parche queda en la piel un depósito durante 24 horas. Durante las primeras 24 horas puede ser necesaria una medicación de apoyo. Las dosis van de 75 µg/hora a 350 µg/hora. Ese método es generalmente muy bien aceptado por los pacientes, pero de momento no siempre se puede usar debido a su costo y a su escasa disponibilidad.

Medicamentos contra dolores neuropáticos

En los dolores neuropáticos, al igual que en los nociceptivos, el tratamiento medicamentoso es la principal solución. Pueden ser útiles uno o varios de los siguientes grupos de fármacos:

- antidepresivos tricíclicos;

- anticonvulsivos;
- congéneres anestésicos locales (antiarrítmicos de clase I).

Contra los dolores neuropáticos pueden ser útiles los opioides, particularmente en casos de compresión de nervios. Sin embargo, a veces ese tipo de dolor sólo responderá si se añade un corticosteroide. El dolor mixto nociceptivo y neuropático también se puede aliviar con morfina. El dolor urente superficial y el dolor punzante espontáneo asociado con la lesión nerviosa suelen responder de manera óptima a un antidepresivo tricíclico o un anticonvulsivo.

Antidepresivos tricíclicos

Tanto la amitriptilina como la imipramina son fáciles de encontrar. En muchos países existen además otras preparaciones que quizá sean más adecuadas para algunos pacientes. La nortriptilina no tiene efecto sedante; la desipramina también es relativamente poco sedante y tiene efectos anticolinérgicos mínimos.

La dosis inicial dependerá de la edad y el peso del paciente, del uso que haya hecho antes de estos fármacos y de la medicación concurrente. En algunos casos bastará con una dosis de sólo 10 mg, pero en general habrá de ser de 25-50 mg. La dosis se debe aumentar a 30-50 mg a medida que sea tolerable, es decir, que no produzca sedación, hipotensión postural y sequedad de la boca. A partir de ese momento los aumentos serán semanales hasta que el dolor se alivie o hasta que los efectos adversos impidan aumentar las dosis. Excepto en el caso de la nortriptilina, la dosis diaria total se debe tomar a la hora de acostarse, porque la mayoría de los antidepresivos tricíclicos tienen un efecto sedante. Al cabo de unos pocos días de tomar dosis de 50-100 mg, muchos pacientes experimentan un efecto analgésico. Sin embargo, el alivio del dolor no siempre es completo.

Para los niños, la dosis inicial recomendada es de 0,5 mg/kg de peso corporal, que se aumentará a 1 mg/kg de ser necesario.

Anticonvulsivos

Hay una abundante experiencia clínica que justifica el uso de anticonvulsivos como la carbamazepina y el ácido valproico para el tratamiento del dolor producido por lesiones nerviosas, en particular el dolor lancinante.

Carbamazepina

La dosis inicial de carbamazepina es de 100 mg dos veces al día y puede aumentarse a razón de 200 mg cada pocos días. La carbamazepina produce autoinducción de enzimas, estimulando así su propio metabolismo. Esa es una de las razones por las que con el tiempo desaparecen los efectos iniciales adversos (por ejemplo, embotamiento, ataxia). Ocasionalmente, la carbamazepina produce leucopenia.

Este medicamento no se debe administrar a menores de seis años de edad. Para los niños mayores se empezará por 100 mg/día (2-3 mg/kg de peso corporal) y se irá aumentando gradualmente hasta 500 mg/día, de ser necesario. La carbamazepina puede exacerbar una supresión medular preexistente inducida por quimioterapia.

Acido valproico

El ácido valproico tiene una media vida prolongada en el plasma y es sedante. Se puede administrar en una sola dosis al acostarse, empezando por 500 mg ó 200 mg en el caso de pacientes de edad avanzada. La dosis se aumentará en 200 mg, de ser necesario, cada 3-4 días hasta un máximo de 1-1,5 g. A medida que el fármaco se acumula en el organismo es posible que haya que reducir la dosis.

No se debe administrar ácido valproico a los niños de menos de dos años de edad, debido al riesgo de hepatotoxicidad, que puede ser mortal.

Congéneres anestésicos locales

La lidocaína por vía intravenosa y la flecainida y mexiletina por vía oral son fármacos estabilizadores de las membranas, a menudo útiles para aliviar los dolores neuropáticos. La flecainida se administrará en dosis de 50-200 mg dos veces al día, y la mexiletina en 150 mg 2-4 veces al día. Como los antiarrítmicos pueden convertirse en proarrítmicos en determinadas circunstancias, en general *no* es aconsejable administrar flecainida o mexiletina al mismo tiempo que un antidepresivo tricíclico.

Medicamentos coadyuvantes

Los medicamentos coadyuvantes (cuadro 8) pueden ser necesarios para alguno de los siguientes fines:

Cuadro 8

Medicamentos coadyuvantes

	Efecto analgésico	Efecto antidepresor	Efecto ansiolítico	Efecto relajante muscular	Efecto antiemético
Corticosteroides	+ ^a				+
Psicotrópicos:					
diazepam			+	+	
hidroxicina	+ ^b		+		+
haloperidol			+		+
proclorperazina			+		+
clorpromazina			+		+
amitriptilina	+ ^c	+	+		

^a Contra la compresión nerviosa, la compresión medular y la hipertensión intracraneal.

^b Se ha notificado un efecto analgésico cuando es administrada por inyección (100 mg) con morfina.

^c Utilizada como analgésico primario contra dolores neuropáticos.

- combatir los efectos adversos de los analgésicos (por ejemplo, antieméticos y laxantes);
- conseguir un mayor alivio del dolor (por ejemplo, un corticosteroide para el dolor por compresión nerviosa);
- tratar trastornos psicológicos concomitantes, como el insomnio, la ansiedad y la depresión (por ejemplo, sedantes nocturnos, ansiolíticos y antidepresivos).

Antieméticos

Si el paciente siente náuseas cuando se le administra un opioide por primera vez deberá dársele al mismo tiempo un antiemético neuroleptico, por ejemplo, haloperidol, en dosis de 1-2 mg una vez al día, que se aumentarán hasta un máximo de 5 mg. Una alternativa útil es 5 mg de proclorperazina cada ocho horas hasta un máximo de 10 mg cada cuatro horas.

En algún caso aislado, la morfina producirá náuseas y vómitos que no responden a la acción de los neurolepticos, posiblemente como consecuencia del retraso de la evacuación gástrica inducido por el fármaco. De ser así, el neuroleptico se reemplazará por metoclorpramida (10 mg cada ocho horas, hasta un máximo de 20 mg cada cuatro horas). Si el vómito

persiste se podrá recurrir a perfusión subcutánea continua de morfina con metoclorpramida en dosis de 60 mg al día durante varios días.

Si el paciente vomita varias veces al día habrá que administrar el antiemético por inyección, inicialmente durante dos días. A los pacientes con obstrucción intestinal inoperable se les puede dar un antiemético antihistamínico (ciclicina o dimenhidrinato). Para reducir la secreción gastrointestinal puede ser necesario un fármaco análogo a la atropina, por ejemplo hioscina butilbromuro.

Laxantes

Por lo general se prescribirá algún laxante al enfermo que empieza a tomar un opioide. La dosis necesaria de laxante variará considerablemente de un paciente a otro. Hasta encontrar la dosis adecuada pueden pasar de 1 a 2 semanas. Entre la tercera parte y la mitad de los pacientes necesitan supositorios o enemas, además de un laxante oral, particularmente al principio.

En la mayoría de los casos se podrá contrarrestar el estreñimiento inducido por el opioide administrando un estimulante peristáltico, como por ejemplo el sen. La dosis se calculará para cada paciente hasta que se consiga un resultado satisfactorio. Dos tabletas de sen estandarizado dos veces al día es una dosis típica inicial para los pacientes que reciben opioides, que se podrá aumentar a dos tabletas cada cuatro horas, de ser necesario. Algunos pacientes precisarán de un reblandecedor fecal, como el docusato (200 mg, 2-3 veces al día). Cuando al prescribir un opioide el paciente se encuentra fuertemente estreñado habrá que empezar por administrarle supositorios laxantes (por ejemplo, bisacodil) o un enema.

Corticosteroides

Los corticosteroides tienen muchas indicaciones diversas en los casos de cáncer avanzado (cuadro 9). Son útiles para aliviar el dolor causado por compresión nerviosa o medular y la cefalalgia por hipertensión intracraneal. Son eficaces tanto la prednisolona como la dexametasona; 1 mg de dexametasona es equivalente a 7 mg de prednisolona.

La dosis dependerá de la situación clínica. Para el dolor por compresión nerviosa deben prescribirse 20-40 mg de prednisolona o 4-6 mg de dexametasona al día, que se reducirán gradualmente al cabo de una semana

Cuadro 9

Posibles indicaciones de los corticosteroides en el cáncer avanzado^a

<i>Usos generales</i>	<i>Indicaciones específicas</i>
Mejorar el apetito	Compresión medular
Mejorar el bienestar	Compresión nerviosa
Recuperar fuerzas	Disnea:
Tratamiento hormonal:	— neumonitis (tras radioterapia)
— reemplazo	— linfangitis carcinomatosa
— anticáncer	— compresión traqueal/estridor
Alivio del dolor causado por:	Obstrucción de la vena cava superior
— hipertensión intracraneal	Efusión pericardial
— compresión nerviosa	Hemoptisis
— compresión medular	Obstrucción de vísceras huecas:
— artralgia metastática	— bronquios
— metástasis ósea	— uréter
	— intestino
	Hipercalcemia (en el linfoma y el mieloma)
	Inflamación por radiaciones
	Anemia leucoeritoblástica
	Descarga rectal
	Transpiración

^a Fuente: referencia 5.

hasta una dosis de mantenimiento. Esta dependerá de la cantidad que se necesite para aliviar el dolor, pero puede ser de tan solo 15 mg de prednisolona o 2 mg de dexametasona. Ocasionalmente quizá sea necesaria una dosis más elevada para conseguir una ventaja significativa.

Para los pacientes con hipertensión intracraneal será apropiada una dosis diaria inicial de 8-16 mg de dexametasona, que al cabo de una semana se podrá empezar a reducir hasta llegar a una dosis de mantenimiento. Para la compresión medular, en algunos centros se han utilizado dosis incluso más altas, de hasta 100 mg al día inicialmente, reduciéndolas a 16 mg durante la radioterapia.

Los efectos adversos comprenden edema, síntomas dispépticos y, a veces, hemorragia gastrointestinal. También pueden observarse miopatía proximal, agitación, hipomanía e infecciones oportunistas. La incidencia de efectos gastrointestinales adversos puede aumentar si se combinan los corticosteroides con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Fármacos psicotrópicos

Para el alivio del dolor, muchos pacientes de cáncer necesitan algún fármaco psicotrópico (cuadro 8). Para otros, el mejor analgésico contra el dolor causado por lesión nerviosa puede ser un antidepresivo tricíclico. Otros pueden necesitar un antiemético, por ejemplo, haloperidol, contra el vómito inducido por los opioides. En otros se necesitará un ansiolítico, como el diazepam. Este también es útil para los pacientes con espasmo muscular o miofascitis. Algunos pacientes precisarán un sedante para la noche y otros un antidepresivo para la depresión identificable.

El uso simultáneo de dos fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, la morfina más uno o dos psicotrópicos) puede producir un efecto sedante más acusado en los pacientes de cáncer malnutridos que en otros. Contra el dolor del cáncer, la dosis inicial de un fármaco psicotrópico quizá tenga que ser más baja que para pacientes físicamente sanos.

Resumen

1. El dolor del cáncer se puede y se debe tratar.
2. El sistema óptimo para la evaluación y el tratamiento del dolor del cáncer es el de trabajo en equipo.
3. Se empezará por hacer una historia clínica detallada y examinar minuciosamente al paciente con el fin de saber si el dolor:
 - es causado por el cáncer, relacionado con éste, proviene del tratamiento anticanceroso, o tiene su origen en otro trastorno;
 - es parte de un síndrome específico;
 - es nociceptivo, neuropático o de ambos tipos a la vez.
4. El tratamiento empezará por una explicación y combinará intervenciones físicas y psicológicas con tratamientos medicamentosos y no medicamentosos.
5. Es útil preparar una secuencia de objetivos específicos como:
 - aumentar el número de horas de sueño sin dolor;
 - aliviar el dolor cuando el paciente está descansando;
 - aliviar el dolor cuando el paciente está de pie o se encuentra activo.
6. Los medicamentos por sí solos suelen proporcionar un alivio suficiente del dolor del cáncer, siempre y cuando se administre el medicamento apropiado, en la dosis correcta y con los intervalos que correspondan.
7. «Por vía oral»: la vía oral es la preferida para los analgésicos, incluida la morfina.
8. «Reloj en mano»: en los casos de dolor persistente los medicamentos se administrarán «reloj en mano» y no «cuando haga falta».
9. «Escalera analgésica»:
 - Salvo que el paciente tenga dolores agudos, se empezará por

prescribir un fármaco no opioide y se ajustará la dosis, de ser necesario, hasta el máximo recomendado.

- Si ese tratamiento no es eficaz o deja de serlo, se prescribirá un medicamento opioide **además del no opioide**.
 - Si un opioide para el dolor de leve a moderado (por ejemplo la codeína) no es eficaz o deja de serlo, se lo reemplazará por un opioide contra el dolor de moderado a agudo (por ejemplo, la morfina).
10. «Administración según el sujeto»: la dosis adecuada de un analgésico es la que alivia el dolor. La dosis de morfina oral puede ir de sólo 5 mg a más de 1000 mg.
 11. Los fármacos coadyuvantes se deben prescribir de la manera indicada.
 12. Contra los dolores neuropáticos el analgésico óptimo es un antidepresivo tricíclico o un anticonvulsivo.
 13. «Atención al detalle»: es esencial estar al tanto de la respuesta del paciente al tratamiento para asegurarse de que se obtiene el beneficio máximo con el menor número posible de efectos adversos.

PARTE II

Disponibilidad de opioides

Introducción

Indicaciones generales

En esta parte se explica el sistema conforme al cual la morfina y otros opioides se facilitan a los pacientes que los necesitan. Se destina a las autoridades de reglamentación farmacéutica y al personal de salud, y tiene por objeto promover la comunicación entre esos dos grupos. La disponibilidad de opioides se examina en relación con el problema del dolor del cáncer y las medidas internacionales para resolverlo. En el anexo 1 se definen algunos de los términos utilizados en los siguientes párrafos.

El texto ha sido revisado por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), órgano encargado de administrar la Convención Unica sobre Estupefacientes (6), instrumento por el que se rige la disponibilidad de opioides en el mundo. También han formulado observaciones sobre el texto las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica de diez países.

Nuevos conocimientos, nuevas esperanzas

Las investigaciones sobre tratamiento de los dolores en el cáncer han aportado nuevos conocimientos sobre el dolor y sobre la manera en que los opioides lo combaten en el organismo. Los analgésicos opioides se han usado tradicionalmente para aliviar el dolor agudo. Se previene contra el uso prolongado de opioides debido al riesgo de tolerancia y dependencia física o psicológica. Ciertos estudios han demostrado que mientras la dependencia física y la tolerancia se producen en pacientes que toman opioides durante mucho tiempo, la dependencia psicológica es sumamente rara. En consecuencia, el riesgo de esta dependencia no debe ser un factor a la hora de decidir sobre el uso de opioides para aliviar el dolor a los pacientes de cáncer.

Otros estudios han demostrado que la morfina y algunos otros opioides no tienen un «techo» en lo que respecta a sus efectos. La morfina se puede administrar sin riesgo en dosis crecientes hasta que se alivie el dolor, sin llegar a la «sobredosis», siempre y cuando se toleren los efec-

tos secundarios. No hay dosis estandarizada de morfina; la dosis correcta es la que alivia el dolor. Esa dosis puede variar de un paciente a otro; son pocos los casos de dolor agudo que requieran varios miles de miligramos de morfina oral al día para conseguir el alivio.

En general, los estudios realizados sobre el uso de opioides como anti-dolorosos en el cáncer indican que tanto el público como los profesionales deberían fijarse objetivos mucho más ambiciosos respecto al alivio de esos dolores.

Factores que dificultan el alivio del dolor en el cáncer

El hecho de que, de momento, no se trate adecuadamente el dolor del cáncer puede obedecer a varias razones (7), en particular:

- falta de políticas nacionales sobre el alivio del dolor en el cáncer y sobre atención paliativa;
- desconocimiento por parte de los agentes de salud, las autoridades normativas, los administradores y el público en general de que en la mayoría de los casos pueden aliviarse los dolores del cáncer;
- escasez de medios económicos y limitaciones de los sistemas de prestación de atención sanitaria y de la disponibilidad de personal;
- preocupación de que el uso clínico de opioides conduzca a dependencia psicológica y abuso de drogas;
- restricciones legales al uso y la disponibilidad de analgésicos opioides.

Estrategia de la OMS

En respuesta a esa situación, la OMS propugna una estrategia cuyos componentes básicos (figura 2) son:

- políticas nacionales o estatales favorables al alivio del dolor del cáncer mediante apoyo oficial a las actividades de educación y la disponibilidad de fármacos;
- programas educativos dirigidos al público, al personal de salud, a las autoridades de reglamentación, etc.;
- reforma de leyes y reglamentos para mejorar la disponibilidad de fármacos, especialmente de analgésicos opioides.

Fig. 2. Medidas básicas para llevar a la práctica programas de alivio del dolor en el cáncer



Esas medidas básicas son importantes para que se apliquen de manera racional los conocimientos existentes. Su costo es muy bajo pero su efecto puede ser significativo (14).

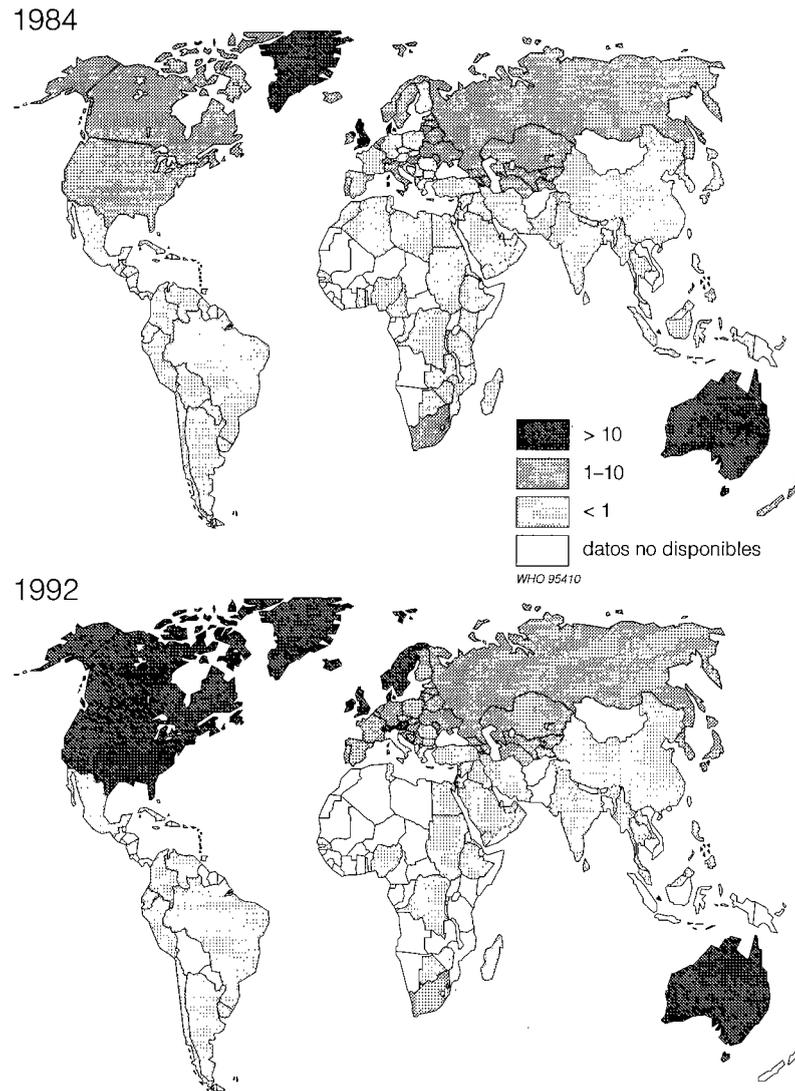
Dificultades para la obtención de opioides

En la figura 3 se indica el consumo mundial de morfina según densidad de población. Como puede apreciarse, ese consumo varía mucho de un país a otro. Las cifras no revelan con exactitud la medida en que se emplean opioides para el tratamiento del dolor de moderado a agudo; sin embargo, constituyen probablemente el mejor indicador singular disponible.

La OMS se mantiene al tanto del consumo de morfina en cada país como índice de la mejora del tratamiento del dolor. El consumo mundial de morfina permaneció relativamente estable hasta 1984, cuando la OMS empezó a destacar la necesidad de utilizarla para el tratamiento del dolor del cáncer. De 1984 a 1992 el consumo mundial se multiplicó por un factor superior a tres.

Muchos países experimentan dificultades considerables para obtener y

Fig. 3. Consumo de morfina, en mg por persona, 1984 y 1992



Fuentes de información: Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes; United Nations Population and Vital Statistics. Mapas reproducidos con autorización del Centro Colaborador de la OMS para evaluación de síntomas en el tratamiento del cáncer, Madison, WI, EE. UU.

distribuir medicamentos contra cualquier tipo de enfermedad. En ellos, la falta de esas sustancias se debe con frecuencia a una combinación de factores, como son la escasez de fondos para los servicios de salud, la falta de una infraestructura de atención sanitaria y la insuficiencia de las instalaciones para almacenamiento y distribución de medicinas.

La OMS intenta resolver esos problemas por conducto de su Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales. Conforme ese programa, se recomienda establecer en cada país una política nacional de medicamentos esenciales, junto con un plan de acción que garantice la disponibilidad, a precios razonables, de un número limitado de fármacos de particular utilidad terapéutica. El objetivo es atender las necesidades de asistencia sanitaria de la mayoría de la población. Hasta ahora, más de 100 países han adoptado listas de medicamentos esenciales.

La lista modelo de medicamentos esenciales (2) comprende tres analgésicos opioides. La codeína y la morfina figuran en la lista principal; la petidina está en la lista complementaria. Sin embargo, en muchos países no hay morfina ni otros opioides, o son obtenibles sólo en condiciones muy estrictas, debido a la existencia de leyes nacionales encaminadas a prevenir el abuso de drogas. Algunas de esas leyes se promulgaron antes del reconocimiento generalizado de que los opioides por vía oral son indispensables para el tratamiento de los dolores del cáncer. En esas circunstancias, es indispensable que el personal de atención sanitaria y las autoridades de reglamentación farmacéutica cooperen con el fin de mejorar la disponibilidad de analgésicos opioides, previniendo al mismo tiempo el abuso de esas sustancias. En el capítulo siguiente, relativo a la Convención Unica sobre Estupefacientes, se exponen las medidas que deben adoptarse a fin de que se pueda disponer de morfina y otros opioides para el tratamiento del dolor, y se hacen sugerencias respecto al modo eficaz de proceder.

Los participantes en la cadena de distribución de medicamentos

Al principio debe destacarse que cada participante en la cadena de distribución debe cumplir todos los requisitos legales. Esa cadena comprende:

- la autoridad nacional de reglamentación farmacéutica
- importadores y exportadores
- fabricantes
- mayoristas
- médicos, enfermeras y farmacéuticos.

La Convención Unica sobre Estupefacientes

Descripción y objeto

La Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961, enmendada por el Protocolo de 1972 (6, 8), es el principal instrumento internacional regulador de la disponibilidad de opioides. Establece una clasificación de éstos y estipula el registro de todos los manipuladores y la estimación de las necesidades para usos médicos. Dicta normas sobre producción, fabricación y distribución, y requiere la preparación de informes estadísticos. La Convención Unica determina la manera en que ha de efectuarse el transporte de opioides entre países, conforme a un sistema de aprobación de importaciones y exportaciones. También indica en cierta medida los requisitos para la distribución sin riesgo dentro de un país.

Los Estados que son parte en la Convención Unica acuerdan ajustar sus leyes y reglamentos a los requisitos de la Convención. La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes actualiza y publica anualmente una lista de partes en la Convención (9). Es frecuente que los países que no son parte sigan los procedimientos básicos establecidos en ese instrumento.

En el preámbulo de la Convención Unica sobre Estupefacientes (6) se reconoce que «el uso médico de los estupefacientes continuará siendo indispensable para mitigar el dolor» [y] «que la toxicomanía constituye un mal grave».

Así, el objetivo, en sentido amplio, del instrumento es prevenir el abuso de estupefacientes u opioides, y garantizar al mismo tiempo su disponibilidad para uso médico.

La Convención Unica clasifica los opioides en cuatro listas, según el potencial toxicomanígeno de cada sustancia, el riesgo de abuso y la utilidad terapéutica. Esas listas no siempre corresponden con las de la legislación nacional. En la Lista I figuran los analgésicos opioides más potentes, como el fentanilo, la morfina, la hidromorfona y la oxicodona. La codeína y sus derivados, objeto de un control menos estricto, están en la Lista II.

La Lista III contiene preparaciones específicas de codeína y de dextropropoxifeno que están exentas de ciertos requisitos. En la Lista IV están los opioides considerados como particularmente susceptibles de uso indebido.

Excepciones

Codeína

Quedan exentas de ciertas medidas de control con arreglo a la Convención Unica las preparaciones que no contengan más de 100 mg de codeína, con uno o varios ingredientes más por dosis, y las que tengan una concentración no superior al 2,5% en preparaciones indivisas, como los jarabes.

Buprenorfina y pentazocina

Estos fármacos están controlados por el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971.

El sistema de distribución de medicamentos

Un país obtiene los opioides que necesita para fines médicos importándolos de otro país, fabricándolos él mismo o por ambos procedimientos. Seguidamente, esos opioides son distribuidos por los fabricantes o los mayoristas entre los hospitales y farmacias, y ulteriormente suministrados a los pacientes por el personal de atención sanitaria.

La Convención Unica exige que todos los particulares y empresas del sistema de distribución tengan licencia u otro tipo de autorización, y que las transferencias de opioides únicamente se efectúen entre partes debidamente registradas. Los pacientes sólo pueden utilizar opioides por prescripción facultativa. Deberá llevarse registro de ciertos comprobantes y se enviarán informes sobre el consumo al organismo nacional de reglamentación para su archivo. Esa documentación, junto con las medidas de seguridad y las inspecciones, permitirán detectar toda «fuga» o «desviación» del sistema legítimo de distribución de fármacos.

Previsiones nacionales de las necesidades de opioides para fines médicos

Es fundamental que la disponibilidad de opioides en un país permita atender la demanda para tratamiento del dolor. La JIFE ha reconocido que los opioides no se usan en medida suficiente para el tratamiento del dolor, especialmente el del cáncer, y ha pedido a los gobiernos que reevalúen sus necesidades.

Cada año, las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica establecen una previsión de la cantidad de opioides de la Lista I que necesitará el país durante el año siguiente. La previsión se debe someter a la JIFE con seis meses de antelación al período a que se refiere. Con arreglo a la Convención Unica, la cantidad de opioides fabricados o importados en un país no deberá exceder de la previsión oficial de la cantidad necesaria.

Según la Convención, la JIFE habrá de confirmar la previsión nacional antes de que el gobierno de que se trate pueda permitir la importación o la fabricación de opioides. De esa forma se evita la fabricación o la importación excesiva y se reduce al mínimo el riesgo de desviación hacia usos no médicos.

El instrumento estipula asimismo que la JIFE procurará que se disponga de opioides suficientes para usos médicos y confirmará lo antes posible las previsiones. Si una previsión anual resulta ser insuficiente, la autoridad nacional de reglamentación farmacéutica puede, conforme a la Convención, enviar una enmienda a la JIFE: ésta confirmará las enmiendas lo antes posible.

La determinación de la cantidad de opioides necesaria para atender las necesidades médicas de un país incumbe exclusivamente al gobierno, y en particular al organismo de reglamentación farmacéutica. Los países pueden seguir distintos métodos para efectuar el cálculo, pero la JIFE deberá ser informada respecto al método y a cualquier modificación que se introduzca. Lo corriente es que las estimaciones guarden cierta relación con la cantidad de cada opioide consumida en años precedentes.

Comunicación entre el personal de salud y las autoridades de reglamentación

La comunicación entre el personal de salud y las autoridades de reglamentación farmacéutica es esencial para que comprendan mutuamente los fines que persiguen. Es importante que los expertos en tratamiento del dolor y las asociaciones médicas sepan cómo funciona el sistema de distribución de opioides en el país, conozcan las previsiones nacionales de las necesidades de opioides y estén al tanto de los fines que persiguen las autoridades de reglamentación. El abuso de opioides es una realidad, y el personal de salud debe cooperar en las campañas para prevenir la desviación de esas sustancias hacia fines no médicos.

Las autoridades de reglamentación deben asimismo saber la importancia que tiene el alivio del dolor tanto para los pacientes como para la salud pública en general. La información sobre el dolor del cáncer, sobre la manera en que se trata a los pacientes y sobre el adiestramiento del personal de salud será de utilidad a las autoridades de reglamentación, cuyo cometido es velar por la integridad del sistema de distribución. Si esas autoridades saben que es preciso aumentar el uso de opioides introducirán los cambios apropiados en las previsiones anuales.

El personal de atención sanitaria debe asegurarse de que las autoridades de reglamentación están al tanto de ciertos hechos importantes en lo que se refiere al alivio del dolor, por ejemplo:

- La dependencia psicológica es rara entre los pacientes de cáncer que reciben opioides para el tratamiento del dolor.
- Es preferible usar morfina por vía oral, ya que de ese modo el paciente puede permanecer en su propia casa sin someterse a inyecciones dolorosas. Sin embargo, la dosis oral habrá de ser de 3 a 6 veces más alta que la administrada por inyección para conseguir el mismo grado de alivio. Eso quiere decir que la cantidad total de morfina necesaria aumentará considerablemente; ese hecho debe tenerse en cuenta al preparar las previsiones nacionales.
- La petidina, a menudo utilizada para el tratamiento del dolor agudo, no es recomendable para pacientes con dolor crónico porque puede producirse acumulación de un metabolito tóxico causante de mioclonía y crisis convulsivas. La morfina y otros opioides son preferibles y se los debe incluir en la previsión nacional.

El personal de salud debe indicar con exactitud a las autoridades de reglamentación los opioides que se precisan, incluso las dosis y las formas farmacéuticas, a fin de asegurarse de que la previsión es adecuada y responde a las necesidades de los pacientes.

Obtención de opioides

Una vez confirmada la previsión por la JIFE, el país puede importar los opioides o fabricarlos. Tanto en uno como en otro caso, los participantes en la cadena de distribución habrán de asegurarse de que el suministro es fiable. Las interrupciones de éste son inquietantes tanto para los pacientes como para sus familias y deben evitarse.

Fabricación nacional

Algunos o todos los opioides necesarios pueden ser fabricados por empresas del propio país, pertenecientes al Estado o controladas por éste. La reglamentación de la fabricación de productos opioides comprende la concesión de licencia, los requisitos de información y registro y el control de la calidad. Habrá que disponer de los medios necesarios para llevar un registro, conseguir instalaciones fiables y mantener condiciones de seguridad desde la fase de adquisición de materia prima hasta la de distribución del producto acabado, a fin de evitar que éste sea desviado hacia otros fines.

La disponibilidad en un país puede limitarse a los opioides y las formas farmacéuticas aprobadas para comercialización por la autoridad nacional de sanidad.

El fabricante puede distribuir el producto acabado directamente entre farmacias autorizadas u hospitales, o hacerlo por conducto de un mayorista. Estos también deben tener una licencia de la autoridad nacional de reglamentación farmacéutica y deben respetar las reglas de seguridad y registro.

El sistema de importación/exportación

A menudo, algunos o todos los opioides que necesita un país han de ser importados. Seguidamente se indican en líneas generales los requisitos que a ese respecto impone la Convención Unica, de modo que los participantes en el sistema de distribución de opioides sepan lo que debe ha-

cerse para que el proceso sea rápido. Los requisitos específicos pueden variar de un país a otro.

La Convención Unica determina el proceso gradual para asegurarse de que el transporte de opioides entre países se produce sólo con permiso de las autoridades de reglamentación farmacéutica y que las cantidades que se importan coinciden con las previsiones aprobadas del país importador. Los certificados de importación y exportación son prueba de que los productos se transfieren legalmente. Esos certificados deben estar aprobados y acompañarán a cada expedición. No existe un modelo uniforme de certificado pero la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas ha establecido un modelo para la importación (anexo 2).

El certificado de importación

En el certificado de importación deben figurar los siguientes datos:

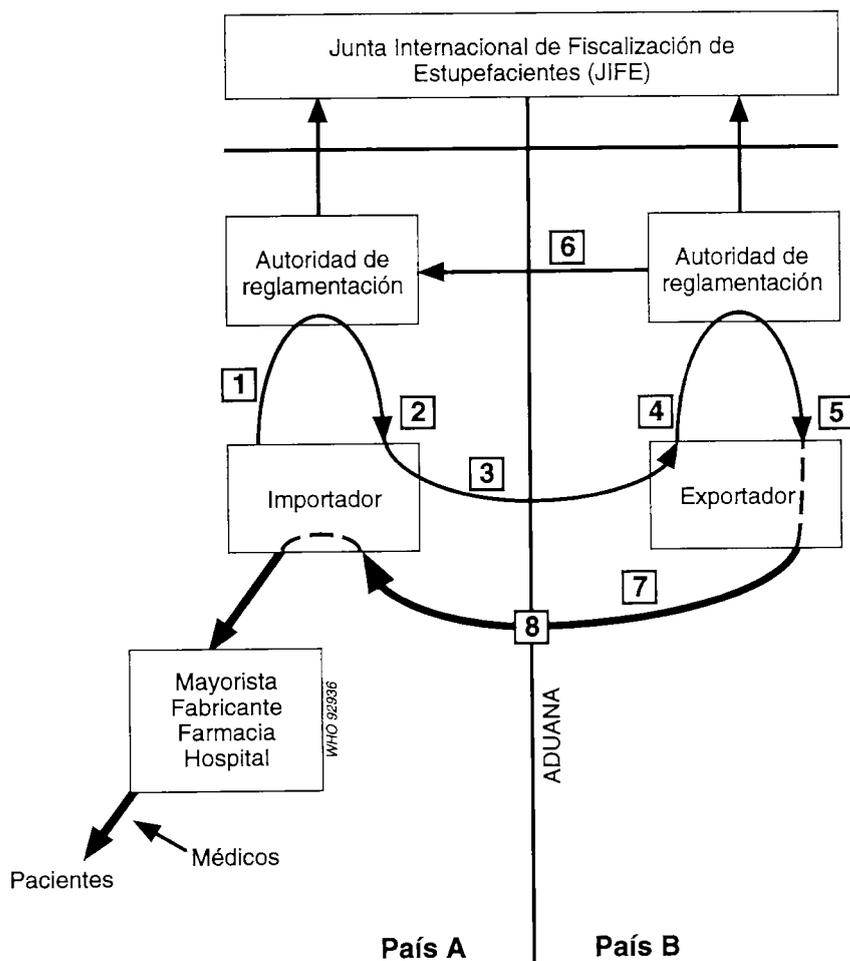
- número del certificado,
- nombre del fármaco,
- denominación internacional común del fármaco (10),
- descripción exacta y cantidad del fármaco importado, incluso potencia y forma farmacéutica,
- nombre y dirección del importador,
- nombre y dirección del exportador,
- plazo de validez del certificado.

Fases del proceso de importación/exportación

En los párrafos que siguen y en la figura 4 se indica en líneas generales el proceso de importación/exportación. Debe señalarse que muchos países cuentan también con un procedimiento de certificación para evitar la venta de productos farmacéuticos mal etiquetados, falsificados o de calidad inferior (11).

1. La entidad que desea importar una sustancia controlada por la Convención Unica solicita de la autoridad reguladora un certificado de importación.
2. La autoridad reguladora verifica si la compañía tiene la debida licencia y si la cantidad de fármaco queda dentro de las previsiones nacionales; en caso afirmativo, expide un certificado de importación con original y copia.

Fig. 4. Fases de la importación de opioides



3. El importador envía el original del certificado de importación a la entidad que vaya a exportar la sustancia.
- 4.. El exportador solicita un certificado de exportación de la autoridad de reglamentación farmacéutica de su país.
5. La autoridad de reglamentación del país exportador comprueba si se

ha expedido un certificado de importación y si el exportador posee la debida licencia; si aprueba la solicitud, expide un certificado de exportación.

6. La autoridad de reglamentación del país exportador envía copia del certificado de exportación a la autoridad competente del país importador.
7. El exportador envía los fármacos al importador, junto con los originales del certificado de exportación y el de importación.
8. La mercancía pasa la inspección de aduanas.
9. El importador envía los dos certificados a su autoridad de reglamentación.

Para reducir al mínimo la duración de las distintas fases del proceso es importante que la comunicación entre los participantes sea completa, exacta y rápida.

El sistema de notificación

Las autoridades nacionales de reglamentación farmacéutica deberán notificar trimestralmente a la JIFE todas las importaciones y las exportaciones de opioides. También habrán de hacer un inventario anual y notificar la cantidad total de opioides fabricados, consumidos y en reserva. El inventario anual no comprenderá las existencias de las farmacias que, a efectos oficiales, se consideran como cantidades consumidas.

A base de esos datos, la JIFE, a su vez, prepara informes y controla la producción y el consumo mundiales de opioides. Los informes estadísticos de la JIFE (9) pueden ser de utilidad al personal de salud que quiera saber la cantidad de opioides consumidos en el país en años precedentes. Esas estadísticas ofrecen además un cuadro del consumo mundial de morfina. A efectos estadísticos se ha calculado una «dosis diaria definida» (DDD) para permitir una comparación aproximada del consumo de fármacos de distinta potencia en los diferentes países. La DDD para la morfina es 30 mg. Ha de destacarse que la DDD no sirve para usos médicos ni tampoco para establecer previsiones de las necesidades de opioides; representa sólo un instrumento para analizar diferencias del consumo en el mundo.

Los informes anuales de la JIFE contienen datos útiles sobre la labor de

ésta, las características del uso para fines médicos y la desviación de opioides para otros usos. La JIFE prepara además informes periódicos especiales para señalar a la atención asuntos de importancia crítica, como fue el caso del informe especial de 1989 sobre la *Demanda y oferta de opiáceos para las necesidades médicas y científicas* (12), en el que se pedía a los gobiernos que reevaluaran las necesidades de opioides para atención médica.

¿Funciona bien el sistema internacional?

En los últimos años, la JIFE ha informado al Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas que el sistema internacional de fiscalización funciona satisfactoriamente (13).

La desviación de estupefacientes del comercio lícito al tráfico ilícito sigue siendo relativamente rara y las cantidades involucradas son pequeñas por comparación con el volumen de las transacciones. Eso es válido tanto para los fármacos objeto de comercio internacional como para los que se mueven en los circuitos nacionales de venta al por mayor.

La JIFE ha señalado asimismo que se esfuerza por mejorar la disponibilidad de opioides para el tratamiento del dolor. En el informe especial precitado (12), la JIFE, en consulta con la OMS, examina la disponibilidad de opioides para fines médicos y científicos y llega a la conclusión de que las necesidades médicas no se atienden debidamente, sobre todo en lo que respecta al alivio del dolor del cáncer. La JIFE formula recomendaciones a los gobiernos, a la OMS, a las asociaciones profesionales y al personal docente de medicina advirtiéndoles de la necesidad de:

- mejorar los métodos de determinación de las necesidades para fines médicos;
- establecer un sistema de control que permita saber si se atienden las necesidades de opioides para fines médicos y que indique las medidas correctivas apropiadas;
- identificar los factores que dificultan el uso apropiado de los opioides y aumentar la disponibilidad de éstos para el tratamiento del dolor agudo;
- establecer normas y directrices nacionales sobre el uso médico adecuado de los opioides;

- asegurarse de que el personal profesional de salud conoce bien el uso de los opioides y el problema de la drogodependencia;
- encarecer al personal docente de medicina y a las asociaciones médicas profesionales la conveniencia de promover el uso racional de los opioides para fines médicos y de adoptar las medidas necesarias para que no se haga de ellos un uso abusivo.

Reglamentación aplicable al personal de atención sanitaria

La Convención Unica reconoce que cada gobierno debe determinar la reglamentación aplicable a las personas directamente involucradas en el despacho de opioides, es decir, farmacéuticos, médicos y enfermeras. Sin embargo, expone varios principios que deben respetarse:

- podrán despachar opioides las personas que tengan una licencia para la práctica profesional o una licencia especial al efecto;
- los envíos de opioides sólo podrán tener lugar entre partes debidamente autorizadas;
- no se podrán dar opioides a un paciente sin prescripción facultativa.

Abuso de drogas frente a necesidades clínicas

La Convención Unica reconoce que los gobiernos tienen derecho a imponer medidas más restrictivas, si las consideran necesarias para impedir la desviación de opioides hacia usos indebidos. Sin embargo, habrán de tener presente en todo momento la obligación que les incumbe de garantizar la disponibilidad de opioides para usos médicos.

A la hora de decidir sobre el nivel apropiado de reglamentación, los gobiernos deberán tener en cuenta la dualidad de fines de la Convención Unica. La JIFE ha observado que en algunos países el temor al abuso de drogas ha conducido a la promulgación de leyes y reglamentos, o interpretaciones de los mismos, que hacen excesivamente difícil la obtención de opioides para uso en medicina.

Las medidas de prevención aplicadas a la disponibilidad de opioides para usos médicos no garantizan la prevención del abuso de las sustancias de ese tipo obtenidas ilícitamente. En fin de cuentas, las medidas abiertamente restrictivas pueden tener simplemente como resultado privar a la mayoría de la población de medicamentos a base de opioides (12).

El Comité de Expertos de la OMS en Alivio del Dolor y Tratamiento Pali-

tivo en el Cáncer (7) se ha referido a los programas especiales para prescribir medicamentos en recetas con copias múltiples, implantados en algunos países y en varios estados de los Estados Unidos de América. Lo corriente es que esos programas reduzcan en un 50% o más la prescripción de los fármacos a que se refieren. Aunque el Comité de Expertos reconoce que pueden reducir la prescripción arbitraria y el registro simultáneo con varios médicos, señala que:

... también debe estudiarse el grado en que restringen o inhiben la prescripción de opioides a los enfermos que realmente los necesitan.

Es posible que el profesional de la salud se muestre reticente a prescribir, almacenar y dispensar opioides si piensa que existe la posibilidad de que su licencia profesional sea revocada por las autoridades en los casos en que suministre grandes cantidades de opioides a una sola persona, aun cuando pueda comprobarse la necesidad médica de dicha provisión.

Directrices sobre reglamentación aplicable al personal profesional de salud

Es evidente que los requisitos reglamentarios que han de reunir los médicos, las enfermeras y los farmacéuticos para dispensar opioides a pacientes serán distintos de un país a otro. Sin embargo, a la hora de establecer un sistema práctico pueden seguirse los siguientes criterios generales:

1. *Autorización legal.* Los médicos, las enfermeras y los farmacéuticos han de estar autorizados legalmente para prescribir, dispensar y administrar opioides a los enfermos, de acuerdo con las necesidades locales.
2. *Responsabilidad.* Ese personal dispensará los opioides para fines médicos únicamente y asumirá la responsabilidad legal si los dispensa para otros fines.

Debe llevarse un registro adecuado de comprobantes. Si se exige a los médicos que lleven otros registros además de los relacionados con la buena práctica profesional, el trabajo suplementario que ello entrañe será realizable sin que dificulte la acción asistencial. Los hospitales y los farmacéuticos asumirán la responsabilidad legal por el almacenamiento en condiciones de seguridad y el registro de los opioi-

des que reciban y que dispensen.

El trabajo razonable de registro y las disposiciones sobre responsabilidad no harán que el personal de asistencia sanitaria se muestre reticente a prescribir o mantener existencias adecuadas de opioides.

3. *Prescripción en receta.* Las recetas para adquirir opioides deberán contener por lo menos los siguientes datos:
 - nombre y dirección del paciente,
 - fecha,
 - nombre del fármaco, potencia de la dosis, forma farmacéutica y cantidad prescrita,
 - modo de empleo,
 - nombre y dirección profesional del médico,
 - firma del médico.
4. *Disponibilidad para el paciente.* Los opioides se podrán adquirir en sitios que sean accesibles al mayor número posible de pacientes de cáncer.
5. *Decisiones médicas.* Las decisiones sobre el tipo de fármaco adecuado, la cantidad recetada y la duración del tratamiento deben ser adoptadas por personal médico profesional basándose en las necesidades del paciente y no en lo que dispongan los reglamentos.
6. *Dependencia.* La dependencia física que causan a veces los opioides utilizados para aliviar dolores crónicos no se debe confundir con la dependencia psicológica.

Referencias

1. Foley, K. M., Arbit, E. Management of cancer pain. En: DeVita, V. Jr et al., ed. *Cancer — principles and practice of oncology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott, 1989: pp. 2064-2087.
2. *Uso de medicamentos esenciales: sexto informe del Comité de Expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1995 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 850).
3. *Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia, 28° informe*. Ginebra (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 836).
4. Inturrisi, C. E. Management of cancer pain: pharmacology and principles of management. *Cancer*, 1989, 63: 2308-2320.
5. Twycross, R. G. *Therapeutics in terminal cancer*, 3rd ed. Oxford, Radcliffe Medical Press, 1995.
6. *Convención Unica sobre Estupefacientes, 1961 (enmendada por el Protocolo de 1972)*. Nueva York, Naciones Unidas, 1977.
7. *Alivio del dolor y tratamiento paliativo en el cáncer. Informe de un Comité de Expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 804).
8. *Comentarios a la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961*. Nueva York, Naciones Unidas, 1973.
9. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. *Estupefacientes: provisiones de las necesidades mundiales para 1992; estadísticas para 1990*. Nueva York, Naciones Unidas, 1991.
10. *International nonproprietary names (INN) for pharmaceutical substances; cumulative list No. 8 - Dénominations communes internationales (DCI) pour les substances pharmaceutiques: liste récapitulative N° 8*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992.
11. *Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, 31° informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1990 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 790).
12. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. *Demanda y oferta de opiáceos para las necesidades médicas y científicas*. Nueva York, Naciones Unidas, 1989.
13. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. *Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes para 1990*. Nueva York, Naciones Unidas, 1990.
14. *National cancer control programmes: policies and managerial guidelines*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1995.

Bibliografía complementaria

- Doyle, D., Hanks, G. W. C., MacDonald, N., eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford, Oxford University Press, 1993.
- Foley, K. M., Bonica, J. J., Ventafridda, V. eds. *Second International Congress on Cancer Pain*. New York, Raven Press, 1990 (Advances in Pain Research and Therapy, Vol. 16).
- Twycross, R. G. *Pain relief in advanced cancer*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994.
- US Department of Health and Human Services. *Management of cancer pain*. Rockville, MD, 1994 (Clinical Practice Guideline, N° 9).

Glosario de términos

Estupefaciente En esta publicación, el término «estupefaciente» se utiliza sólo en relación con la Convención Unica sobre Estupefacientes, de 1961, en la cual ese término tiene un sentido jurídico, más bien que farmacológico. La Convención Unica abarca sustancias que no son estupefacientes desde el punto de vista farmacológico, como son por ejemplo la marihuana y la cocaína.

Opioide En esta publicación se entiende por opioide la codeína, la morfina y otros fármacos naturales o sintéticos cuyos efectos dependen de receptores específicos de los sistemas nerviosos central y periférico.

Tolerancia Disminución del efecto normal de un fármaco debida al uso continuo y prolongado de éste.

Dependencia física Se entiende por «dependencia física» la neuroadaptación del organismo a la presencia en él de un opioide, y se caracteriza por la aparición de síntomas y signos agudos de privación si se deja de administrar el opioide o se administra un antagonista.

Dependencia psicológica Se entiende por «dependencia psicológica» el cuadro conductual caracterizado por un deseo irreprimible de sentir los efectos de un fármaco que altera el estado anímico y una preocupación exclusiva por obtenerlo y usarlo.

Modelo de certificado de importación

IMPRESO MODELO DE CERTIFICADO DE IMPORTACION
Certificado de aprobación oficial de la importación N° (fecha)

CONVENCION INTERNACIONAL DEL OPIO DE 1925
CONVENCION UNICA SOBRE ESTUPEFACIENTES, 1961

- | | |
|---|---|
| 1. Cumplimentar sin excepción. | 1. Certifico que [nombre de la autoridad], como responsable de la aplicación de la ley relativa a los fármacos incluidos en las convenciones de 1925 y 1961, ha aprobado la importación por |
| (a) Nombre, dirección y negocio del importador. | (a) |
| (b) Descripción y cantidad exactas de los fármacos que se importan, incluyendo su denominación común internacional, si la tienen. | de (b) |
| (c) Nombre y dirección de la empresa del país exportador de la que se obtiene el fármaco. | expedidos por (c) |
| (d) Condiciones especiales que habrán de observarse, por ejemplo, abstenerse del envío por correo. | con las siguientes condiciones:
(d) |
| 2. Cumplimentar sólo si la remesa se destina a fines que no sean de orden médico o científico. | 2. Véase la nota <i>infra</i> . |
| 3. Plazo de validez. | 3.
Firmado en nombre de [nombre de la autoridad] |
| | Firma |
| | Cargo oficial |
| | Fecha |

ALIVIO DEL DOLOR EN EL CANCER

Nota: Deberá indicarse para cuál de los siguientes fines se necesita la mercancía importada:

- (a) para preparar un aromatizante, en el caso de las hojas de coca;
- (b) para fines legítimos en el caso de la paja de adormidera;
- (c) i) para fumar, en el caso del opio; ii) para fines casi médicos y no médicos distintos de fumar, en el caso del opio; iii) para mascar, en el caso de las hojas de coca; iv) para fines no médicos en el caso de la cannabis, la resina, los extractos y las tinturas de cannabis y sus preparaciones (Artículo 49 de la Convención de 1961).