

Sulfato de morfina oral de liberación inmediata en pacientes con dolor por cáncer

Gustavo Montejo-Rosas,* Ramiro Flores-Siordia,** Celina Castañeda-de la Lanz,*** Armando Zavala-Sánchez,**** Adriana Nápoles-Echauri*****

Resumen

Se describe la experiencia con sulfato de morfina oral de liberación inmediata para el tratamiento del dolor por cáncer, en 52 pacientes referidos a un servicio especializado para la atención de síntomas en cáncer avanzado

La morfina se utilizó durante 3399 días de tratamiento con un promedio de 65 días por paciente. El control del dolor (medido por una Escala Visual Análoga (EVA)) fue adecuado, pues disminuyó de intensidad severa (EVA promedio 8.7) a leve (EVA promedio 1.9) en un 96% (n=50) de los pacientes. La dosis diaria promedio fue de 95.6 mg. Sólo un 50% de los pacientes requirió incremento en la dosis. Las reacciones secundarias fueron mínimas y controlables.

La administración de morfina se recomienda cada 4 horas, pero en un 83% de nuestros pacientes al inicio se logró control con la administración cada 6 horas.

Este estudio confirma al sulfato de morfina como un excelente fármaco para el control del dolor por cáncer, con un mínimo de dosis y efectos secundarios. Las necesidades reales de la morfina en nuestro país son mayores que el consumo actual, debe darse a conocer con mayor amplitud a fin de tratar el dolor por cáncer.

Palabras clave: Cuidados paliativos, morfina, reacciones secundarias, dolor por cáncer, analgésicos opioides.

Summary

In this article, we describe our experience with oral morphine for the treatment of patients with cancer pain who were referred to a Palliative Care Unit.

Morphine was used in 3,399 days of treatment with an average of 65 days per patient. In 50 patients (96%), there was a decreased intensity of pain from severe (Visual Analogue Scale average (VAS) 8.7) to mild (VAS average 1.9). Daily average dose was 95.6 mg. Only 26 patients (50%) required an increase in dosage. The side effects were minimal and controllable.

Even though most authors recommend morphine q4h, in our population q6h was enough to achieve pain control in 83% of patients.

It should be known by the medical population that morphine is essential therapy for pain in cancer patients. This study confirms that morphine is an excellent drug for the control of pain in cancer patients with minimal dosages and controllable side effects.

Key words: Palliative care, morphine, side effects, cancer pain, opioid analgesic.

* Médico Anestesiólogo, Jefe de la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) Nuevo Hospital Civil de Guadalajara (NHCG).

** Médico investigador Voluntario a la UCP del NHCG.

*** Médico Anestesiólogo Adscrito a la UCP del NHCG.

**** Médico Anestesiólogo Adscrito a la UCP del NHCG.

***** Licenciada en Psicología Adscrita a la UCP del NHCG.

Correspondencia y solicitud de sobrescritos: U. Cuidados Paliativos, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, Salvador Quevedo y Zubieta Núm. 750, 44340 Guadalajara, Jal. Tel. 01-3 618 9362, Fax: 01-3 617 7177.

Introducción

En países desarrollados, un 67% de los hombres y un 60% de las mujeres morirán por cáncer una vez diagnosticados, y en países en desarrollo estas cifras son aún mayores.^{1,2} El cáncer, la segunda causa de muerte después de las cardiopatías en México, es un grave problema de salud;³ después del D.F. y el Estado de México, Jalisco ocupa el tercer lugar a nivel nacional por tumores malignos con un atasa anual de 63.1 por 100 mil habitantes, en 1995 y con una tendencia al aumento en los últimos cinco años.⁴

Conforme avanza la enfermedad oncológica del 60-90% de los pacientes experimentará dolor de importante intensidad.^{5,6} Estas cifras aumentan conforme avanza la enfermedad, con una relación directa con el tipo de cáncer.⁶⁻⁸ No hay estudios nacionales sobre la prevalencia del dolor por cáncer, sólo estudios preliminares del Instituto Nacional de Cancerología que lo reportan hasta en un 89%.⁹

Durante los últimos treinta años, la morfina ha llegado a ser la piedra angular del tratamiento farmacológico en el dolor oncológico; este movimiento fue iniciado en el Reino Unido, por medio de los hospicios. Investigaciones posteriores colocaron a la morfina como una parte esencial en la lista de medicamentos que deberían estar disponibles en todo el mundo para su utilización como el fármaco de elección en el dolor por cáncer.^{1,2}

A pesar de que existen bases científicas bien establecidas^{1,2,10-13} para el tratamiento del dolor por cáncer, que incluye el empleo de analgésicos no opioides, opioides y fármacos adyuvantes y siendo comprobada su eficacia por diversos autores,¹⁴⁻¹⁸ aún predomina un manejo inadecuado para este tipo de pacientes. Esto pudiera deberse a diversos factores, entre los que se encuentran: una falta de disponibilidad de fármacos opioides, escasez de conocimientos por parte de los trabajadores de la salud, así como mitos sobre la adicción y las reacciones secundarias producidas por este tipo de fármacos.^{10,19-21}

Se han realizado avances desde la donación del grupo de Wisconsin al Instituto Nacional de Cancerología de 72 mil tabletas de morfina que lograron introducir al país en el año de 1988 y con la firma oficial de la Declaración Mexicana para el Alivio del

Dolor de Cáncer en el año de 1990,²² pues existe disponible en el comercio desde inicios de 1996 morfina oral de liberación inmediata, pero se carece aún de otras presentaciones, como la parenteral o la espinal.

Desde 1992, la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) del Nuevo Hospital Civil de Guadalajara (NHCG),²² inició sus funciones que han consistido en un abordaje multidisciplinario (médicos, enfermeras, psicólogos, trabajadoras sociales y voluntarios), a pacientes -y sus familiares- con cáncer, que ya no tienen expectativas de curación. Esto por medio de cualquiera de nuestras modalidades de atención: a) Visita Domiciliaria, b) Consulta Externa, c) Hospitalización y d) Atención Vía Telefónica.

El objetivo del presente estudio es exponer nuestra experiencia con el sulfato de morfina oral en 52 pacientes que ingresaron con dolor oncológico a la UCP del NHCG.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes que recibieron morfina de liberación inmediata en la UCP del NHCG. Se incluyeron todos aquellos pacientes que fueran admitidos al programa de la UCP y que sufrieran de dolor por cáncer, y en quienes el primero y segundo peldaño de la escalera analgésica, propuesta por la OMS, no fuera suficiente para controlar el dolor. Excluimos los que la hubieran recibido por una etiología distinta a la oncológica, aquellos en que se administró por un período menor a 7 días, y en quienes no se obtuvo la información total requerida. Recopilamos dicha información directamente de los expedientes clínicos. Para su descripción se utilizaron las siguientes variables: sexo, edad, diagnóstico oncológico, motivo de inicio al tratamiento con morfina, medicación opioide previa, días tratamiento con morfina, dosis diaria, vía de administración, tratamiento coadyuvante, reacciones secundarias, EVA para evaluar el dolor y motivo de abandono o suspensión del tratamiento morfínico. La información se capturó en una base de datos relacional computada, enlistándose las variables cuantitativa y cualitativamente, graficándose en orden descendente de frecuencia.

Resultados

La morfina fue requerida por 78 pacientes que ingresaron a la UCP del NHCG, del 1 de junio de 1992 hasta el 31 de octubre de 1996. Se excluyeron 26 pacientes: por padecer dolor no oncológico 6 casos, por haberse administrado la morfina durante un periodo menor a 7 días 5 y en 15 no se obtuvo la información total requerida. Restando al final 52 pacientes que fueron nuestra población de estudio. De los 52 pacientes 29 (55.7%) correspondieron al sexo femenino y 23 (44.3%) al masculino, con un margen de edad de 18-80 años, un promedio de 51 años y una $DS \pm 16$ años.

Los diagnósticos oncológicos principales en orden descendente correspondieron a Cáncer de Mama con 10 casos (19.2%), CACU con 9 casos (17.3%), seguido por el Gastrointestinal con 8 casos (15.3%), en cuarto lugar el de próstata con 7 pacientes (13.4%); el pulmonar con 5 (9.6%), el osteomuscular, el primario desconocido y otros tipos compartieron 3 casos (5.7%) cada uno.

La morfina se utilizó en 3399 días tratamiento. El promedio de días tratamiento con morfina por paciente del periodo estudiado fue de 65 días, con una $DS \pm 56$ días, margen de 7-261 días. La dosis diaria promedio por paciente fue de 95.6 mg durante el transcurso del tratamiento, correspondiendo a la dosis diaria promedio inicial 77.6 mg, a los 7 días con 93.17 mg y siendo en el último día de 116.25 mg, figura 1.

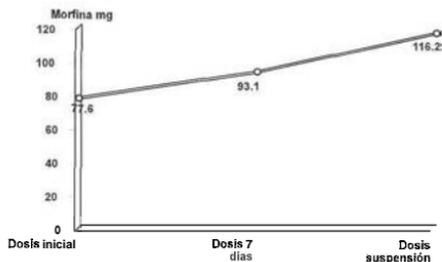


Figura 1. Incrementos en la dosis diaria promedio utilizada por paciente durante el transcurso del tratamiento, en 3 puntos específicos: al inicio, a los 7 días y en la última dosis ingerida por el paciente.

La principal vía de administración del sulfato de morfina fue la vía oral, sólo 2 pacientes requirieron la administración por vía rectal, utilizando el sulfato de morfina de liberación inmediata disuelto en supositorios de glicerina; la causa del cambio en la vía fue por disfagia en uno y en el otro por la presencia de fistula gastrocutánea en un paciente con cáncer gástrico. En 2 de los pacientes (masculino con osteosarcoma y femenino con cáncer de mama), se les administró además morfina peridural (5 mg cada 8 horas), en ambos casos, el motivo fue un consumo de 360 mg, o más de sulfato de morfina al día logrando de esta manera disminuir la ingesta oral a 180 mg en 24 horas.

En la utilización de medicamentos adyuvantes concomitantes al uso de morfina oral en cualquier periodo del tratamiento, sobresalió el uso de analgésicos no opioides y/o laxantes en un 92.3% ($n=38$) de los casos cada uno, seguido por los antieméticos en un 73% ($n=38$), los antidepresivos tricíclicos en un 42.3% ($n=22$) y los esteroides en un 32.7% ($n=17$).

Todos los pacientes ya estaban siendo tratados con analgésicos opioides, correspondiendo a la Buprenorfina un 38% ($n=20$), mientras que el Dextropropoxifeno un 31% ($n=16$), la Nalbufina un 25% ($n=13$), la codeína en 2 pacientes (4%) y por último uno de ellos (2%) ya estaba consumiendo morfina de liberación prolongada, figura 2.

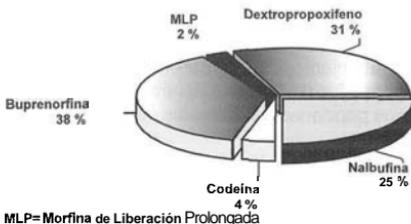


Figura 2. Fármacos opioides previos al inicio de morfina de liberación inmediata; la mayoría (98%) ya había sido tratada con opioides débiles. (2° paso de la escalera analgésica).

El motivo principal de inicio del tratamiento con morfina en un 67% de los casos (n=35) fue por mal control del dolor, seguido por el factor económico en un 23% (n=12), quedando en último lugar aquellos casos de cáncer pulmonar en que la disnea fue el síntoma predominante (más que dolor) con un 10% (n=5). Tal y como se indica en la figura 3.

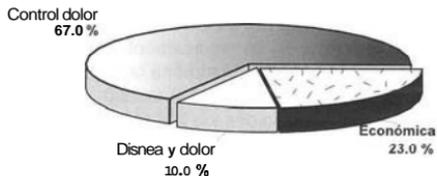


Figura 3. Situaciones que motivaron el inicio con morfina al de liberación inmediata, ocupando en un gran porcentaje el mal control del dolor que fue seguido por el factor económico.

Un 86% (n=45) de los pacientes respondió satisfactoriamente al disminuir la intensidad del dolor de severo (EVA promedio 8.7) a leve (EVA promedio 2.09) a los 7 días de iniciado el tratamiento y al final del tratamiento un 96% (n=50) de los pacientes lo refería de tal intensidad. (EVA promedio 1.9). Figura 4

Durante el curso del tratamiento, la dosis se incrementó en un 50% de los pacientes (n=26 casos) mientras que el otro 50% (n=26 casos) permaneció sin ningún cambio. El promedio de días tratamiento por paciente en los que se aumentó la dosis fue de 84 días, mientras que en aquellos en que permaneció la dosis sin incremento fue de 46 días.

La dosis diaria al inicio de la morfina había sido fraccionada cada 6 horas (4 veces al día) en un 83% (n=43) de los casos, este porcentaje disminuyó a un 73% (n=38) a los 7 días de instaurada la morfina y al final sólo un 63% (n=33) de los pacientes conservaba este fraccionamiento en la dosis.

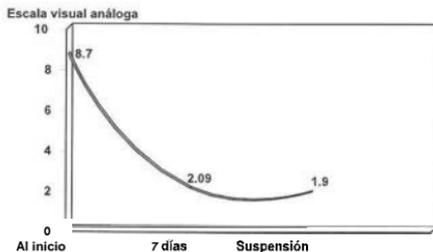


Figura 4. Intensidad promedio del dolor referido por los pacientes disminuyó notablemente desde un EVA de 8.8 hasta 2.1 a los 7 días de iniciado el tratamiento y permaneció en meseta (EVA 1.9) hasta el final de este.

La dosis en 24 horas se fraccionaba cada 4 horas (6 veces al día) en un 5.7% (n=3), a los 7 días de tratamiento aumentó a un 92.3% (n=38) y a la última dosis se incrementó a 30.7% (n=16).

Las reacciones secundarias registradas con aparición en cualquier punto del tratamiento se describen en el cuadro I.

Un 67.3% de los pacientes analizados logró tener a su disposición, morfina hasta el momento de su muerte; un 21.1% aún estaba activos al momento del corte de este estudio y en el 11.5% restantese suspendió, consistiendo en lo siguiente: un 3.8% (n=2) por pérdida de todo contacto con ellos; un 5.7% (n=3) por su estado de inconsciencia y un paciente (1.9%) mostró aversión al medicamento.

Cuadro I. Reacciones secundarias que aparecieron en cualquier punto durante el tratamiento con sulfato de morfina oral

Reacción	N	%
Constipación	38	73.0
Nausea/vómito	18	34.6
Resequedad de boca	16	30.7
Somnolencia	15	38.8
Confusión	13	25.0
Alucinaciones	7	13.4
Prurito	4	7.7

N= Número de *pacientes*

% = Porcentaje del total de la población

Discusión

Los presentes resultados muestran la experiencia en el manejo de morfina de un equipo asignado de manera especial para la atención de pacientes con enfermedad oncológica terminal.

Los casos aislados en donde la administración de morfina fue a través de la vía rectal se debieron a que el paciente no toleró la vía oral y a la falta de morfina parenteral en nuestra UCP. La experiencia en estos casos fue satisfactoria aun cuando la formulación está indicada vía oral y no rectal. En ocasiones se utilizó la vía de la colostomía derivativa (en lugar de la rectal) obteniendo también buena respuesta. Existen revisiones que apoyan estas vías alternas de administración.²³ Sólo en dos casos utilizamos la morfina vía peridural, con el objeto de disminuir la dosis oral y ante la disponibilidad limitada de morfina oral, se aprovechó un lote de morfina libre de preservativos que había sido donado a la UCP.

Antes de iniciar la morfina, el 100% de nuestros pacientes ya estaba bajo tratamiento con fármacos opioides (figura 2) pero la mayoría (98%, n=51) se encontraba en el segundo paso de la escalera analgésica de la OMS, de éstos, un 63.4% (n=33) se trataban con opioides agonistas-antagonistas (nalbupina) o agonistas parciales (buprenorfina), a pesar de que la *American Pain Society*²⁴ no recomienda su uso por poseer un efecto de techo analgésico y ser incompatibles con los agonistas opioides puros; esto se debe a que la disponibilidad de los opioides fuertes está muy limitada en nuestra población médica, lo que no les permite iniciar el tercer paso de la escalera analgésica, obligándolos a continuar con este tipo de opioides débiles, o bien, recurrir a técnicas analgésicas invasivas.

La razón que motivó al uso de la morfina (Figura 3) en su mayoría (67%, n=35) fue por un mal control del dolor. Pero por otro lado, destaca que en un 23% (n=12) de los pacientes, a pesar de que gozaban de un adecuado control del dolor con los medicamentos opioides débiles, se les inició morfina, ya que el costo era menor (salto del segundo paso al tercero de la escalera analgésica de la OMS).

El control del dolor con morfina mostró una excelente eficacia (Figura 1), al manifestarse con un descenso de su intensidad a leve (EVA promedio 1.9) hasta en un 96% de los pacientes. Como

era de esperarse de acuerdo a la ya conocida efectividad de la morfina.^{5-7,11-15,18}

Las reacciones secundarias registradas (Cuadro 1) que se presentaron en cualquier punto del tratamiento fue lo esperado^{21,26,27} y controladas de acuerdo a lo reportado en diversos estatutos internacionales.^{21,25-27} Por desgracia en algunas de ellas no se logró determinar si la morfina tuvo un efecto directo o fue una combinación de complicaciones oncológicas concomitantes.

Sólo en un 50% de los pacientes se requirió un aumento gradual en la dosis, pues el otro 50% se mantuvo estable durante el transcurso del tratamiento, dato muy similar a lo reportado por Schug y cols. El promedio de días de tratamiento en los pacientes que los mantuvimos con una dosis estable fue menor (46 vs. 84 días) a aquellos que requirieron aumento, todo esto podría indicar un cierto grado de tolerancia que se desarrolló conforme transcurrió el tratamiento, o puede obedecer simplemente a una evolución metastásica del proceso oncológico con una mayor estimulación nociceptiva como Schug y cols., lo reporta en su estudio. Sin embargo, se puede inferir que la tolerancia en nuestros pacientes fue menor a lo ya antes descrito por dos motivos: 1) la dosis diaria promedio durante el transcurso del tratamiento aumentó sólo en un 49% (de 77.6 mg al inicio hasta 116.2 mg a la última dosis) a diferencia del 60% que reporta Schug y cols. y 2) el promedio de días de tratamiento por paciente fue mayor (65 días) a los descritos en otros estudios (Schug 35 días, Ventafrida 41 días). Es decir, a pesar de que nuestros pacientes estuvieron ingiriendo la morfina por períodos más largos de tiempo, no lograron desarrollar el grado de tolerancia que se reporta en estudios similares.^{7,15} De cualquier manera, en comparación con otras investigaciones (Cundiff 146 mg, Thirlwell 184 mg, Kalso 204 mg, Goughnour 220 mg, Sjogren 248 mg, Gourlay 378 mg, Newmann 401 mg), la dosis promedio que prescribimos fue menor. Las causas exactas las desconocemos, pero cabe proponer las siguientes posibilidades: a) una utilización adecuada de los medicamentos coanalgésicos y coadyuvantes,²⁵ b) a que la mayoría de la población en nuestro medio es virgen a tratamiento opioide potente con una exposición tardía a la morfina en el curso de su enfermedad.³⁵⁻³⁶

Aún cuando la literatura internacional recomienda el uso de morfina de liberación inmediata cada 4 horas^{5,11-13} (ya que su vida media plasmática oscila entre 1.2 a 4.9 horas)^{15,40} en nuestros pacientes atendidos observamos que la administración cada 6 horas fue suficiente en el 83% (n=43) al inicio, en un 73% (n=38) a los 7 días y en un 63% (n=33) al final del tratamiento, esto es debido quizá a diferencias étnicas en la farmacodinamia de la morfina,³⁷⁻³⁹ lo que justifica aún más la individualización en la dosificación y frecuencia de administración.

En un 5.7% (n=3) de los pacientes en fases terminales de la enfermedad se suspendió la morfina oral por el estado de inconsciencia, al no tolerar su administración. El no contar con morfina parenteral plantea la probabilidad de que se presenten síndromes de supresión por lo que nos vemos en la necesidad de crear rutas de administración no aceptadas (supositorios de glicerina con morfina oral).

Sería deseable en futuros estudios determinar el tipo de dolor, con el fin de hacer una comparación respecto al grado de analgesia con relación al dolor somático, visceral o neuropático.^{5,6}

Aun cuando este estudio se enfocó sólo a pacientes que recibieron morfina sería interesante que en estudios ulteriores se registre la durabilidad del efecto analgésico en cada uno de los peldaños de la escalera analgésica de la OMS, durante todo el transcurso de la enfermedad oncológica.

Conclusiones

El sulfato de morfina es un excelente fármaco analgésico para el control del dolor por cáncer, mostrando ser seguro y efectivo. Si se requiere un cambio en la vía de administración, las alternativas (rectalo por colostomía derivativa) que utilizamos, fueron una buena opción (aun siendo la formulación para administración oral) cuando no se cuenta con opioides parenterales potentes que las sustituyan.

La obtención de los analgésicos opioides potentes se ve limitado por complicados trámites burocráticos. Futuros estudios pudieran encaminarse a medir el impacto del mejoramiento de la calidad de vida y disminución en el sufrimiento de los pacientes con cáncer terminal, que son tratados de mane-

ra oportuna y adecuada con morfina. De esta manera se justificaría la implementación de mayores facilidades para la distribución de morfina y otros opioides potentes en nuestro país.

Las necesidades reales de la morfina en México son mayores que el consumo actual, por lo que debe darse a conocer con mayor amplitud a la comunidad médica como parte terapéutica esencial en el dolor por cáncer.

Referencias

1. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. Geneva 1990.
2. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva, 1986.
3. Secretaría de Salud Jalisco. Estadísticas de morbi-mortalidad 1993-1994.
4. Secretaría de Salud Jalisco. Comité Estatal de Vigilancia Epidemiológica. Tendencias epidemiológicas del cáncer. Jalisco: 1995.
5. Foley KM. The treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1985;313:84-95.
6. Portenoy RK. Cancer Pain. *Epidemiology and syndromes*. *Cancer* 1989;63:2298-2307.
7. Schug SA, Zech D, Grond S, Jung H, Meuser T, Stobbe B. A long-term survey of morphine in cancer pain patients. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:259-266.
8. Vainio A, Auvinen A. Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: an international collaborative study. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:3-10.
9. Allende S, Carvell H. México: Status of cancer pain and palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:121-123.
10. Cleeland Ch, Gonin R, Hatfield A, Edmonson J, Blum R, Stewart J et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994;330:592-596.
11. Jacox AK, Carr DB, Payne R, et al. Management of cancer pain. *Clinical practice guideline no. 9*. Rockville, Md.: Agency for health care policy and research. 1994. (AHCPR publication no. 94-0592).
12. Inturrisi CE. Management of cancer pain. *Pharmacology and principles of management*. *Cancer* 1989;63:2308-2320.
13. Jacox A, Carr D, Payne R. New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. *N Engl J Med* 1994;330:651-655.
14. Grond S, Zech D, Chug S, Lynch J, Lehmann K. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:411-422.
15. Ventafredda, Oliveri E, Caraceni A, Spoldi E, De Conno F, Saita et al. A retrospective study on the use of oral morphine in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1987;2:77-81.
16. Stratton H. Relationship among cultural, educational, and regulatory agency influences on optimum cancer pain treatment. *J Pain Symptom Manage* 1990;5 suppl:37-45.

17. Elliot T, Elliot B. Physician attitudes and beliefs about use of morphine for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:141-148.
18. Collins J, Grier H, Kinney H, Berde Ch. Control of severe pain in children with terminal malignancy. *J Pediatr* 1995;126:653-657.
19. Montejo RG. El enfermo con cáncer incurable y la medicina paliativa en México. *Salud Publica Mex*; 1992;5:69-74.
20. Bruera E, Seifert L, Watanabe S, Babul N, Darke A, Harsanyi Z, et al. Chronic nausea in advanced cancer patients: a retrospective assessment of a metoclopramide-based antiemetic regimen. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:147-153.
21. Portenoy RK, Coyle N. Controversies in the long-term management of analgesic therapy in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:307-319.
22. Cancer Pain Release. Vol. 6 No. 2-3. 1992- Primavera 1993. Pag. 7. El alivio del dolor de cáncer en América Central y Sudamérica: Informe de novedades.
23. Warren D. Practical use of rectal medications in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:378-387.
24. American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain. 3th editorial Skokie: American Pain Society, 1992.
25. Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. En: Doyle D; Hanks, GWC, Maconald N, Eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford, England: Oxford Medical Publications. 1993;187-203.
26. Walsh TD. Prevention of opioid side effects. *J Pain Symptom Manage* 1990;5:362-367.
27. De Stoutz N, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:378-384.
28. Cundiff D, McCarthy K, Savarese JJ, et al. Evaluation of a cancer pain model for the testing of long acting analgesics. *Cancer* 1989; 63:2355-2359.
29. Thirlwell Mp, Sloan PA, Maroun JA, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. *Cancer* 1989; 63:2275-2283.
30. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:639-646.
31. Goughnour B, Arkinsall WW, Stewart JH. Analgesic response to single and multiple doses of controlled-release morphine tablets and morphine oral solution in cancer patients. *Cancer* 1989;63:2294-2297.
32. Sjogren P, Banning A. Pain. Sedation and reaction time during long-term treatment of cancer patients with oral and epidural opioids. *Pain* 1989;39:5-11.
33. Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain* 1986;25:297-312.
34. Newmann PB, Henriksen H, Grosman N, Christensen CB. Plasma morphine concentrations during chronic oral administration in patients with cancer pain. *Pain* 1982;13:247-252.
35. Joranson DE, Smokowski P. Opioid consumption trends in Latin America. Division of policy studies; University of Wisconsin pain research group/WHO collaborating center, Madison, Wisconsin. March, 1996. (Monograph).
36. Bruera E. Palliative care in Latin America. *J Pain Symptom Manag* 1993;8:365-368.
37. Faucett J, Gordon N, Levine J. Differences in postoperative pain severity among four ethnic groups. *J Pain and Symptom Manage* 1994; 9:383-389.
38. Boisvert M, Cohen R. Opioid use in advanced malignant disease: Why do different centers use vastly different doses? A plea for standardized reporting. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:632-638.
39. Lister AN. The influence of culture in pain assessment. *European Journal of palliative care*. Abstracts of the fourth congress of the European Association for Palliative Care; 1995 December 6-9. Barcelona, Spain.
40. Jaffe JH. Analgésicos y antagonistas opioides. En: Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 8ª. Edición. 1990. Editorial Panamericana. Páginas 479-512.