

## Resultados no Esperados en un Examen Toxicológico en Orina en un Paciente Hospitalizado Bajo Tratamiento con Dosis Altas de Morfina

Gary M. Reissefeld,<sup>1</sup> Chris W. Chronister,<sup>2</sup> Bruce A. Goldberger,<sup>2,3</sup> y Roger L. Bertholf<sup>4a</sup>

### DESCRIPCION DEL CASO

Una Mujer Afroamericana de 41 años de edad fue ingresada en un hospital con cáncer cérvicouterino en estado avanzado no operable. La paciente presentaba dolor severo debido a invasión extensa del tumor a nivel local, metástasis óseas pélvicas, y úlceras sacras de decúbito. Su dolor fue tratado con un esquema de dosis progresivas de sulfato de morfina hasta que se obtuvo una analgesia satisfactoria con dosis de una combinación de sulfato de morfina de liberación prolongada (MSContin<sup>®</sup>, Purdue Pharma LP) 400 mg cada ocho horas por vía oral, y sulfato de morfina de liberación rápida (MSIR<sup>®</sup>, Purdue Pharma LP) 180 mg cada cuatro horas por vía oral, por la necesidad de controlar el dolor. (en promedio 2 a 3 dosis por día). La paciente presentó varios episodios de sangrado transvaginal

severo por lo cual fue hospitalizada para transfusiones de glóbulos rojos y embolizaciones de la arteria hipogástrica de ambos lados ella pasó las doce últimas semanas de su vida hospitalizada.

Aproximadamente tres semanas antes de su muerte, la paciente fue sometida a una recolección de orina para análisis de morfina y sus metabolitos. El análisis reveló la presencia de morfina como tal y pequeñas cantidades de hidromorfona.

### DISCUSION

Durante las dos últimas décadas la terapia crónica analgésica con opiáceos (TCAO) para el manejo del dolor crónico no maligno ha aumentado su aceptación clínica. Como consecuencia imprevista, la prescripción de opiáceos en forma más liberal ha repercutido en un incremento dramático en el abuso y diversificación de estas drogas.

De acuerdo al más reciente estudio a nivel nacional sobre abuso de drogas y salud (1), el número de nuevos adictos de opiáceos prescritos fue de 2, 147,000 más que el número de nuevos adictos a cualquier otra droga ilícita. Más aun, la mayoría de estos adictos se presentaron con prescripciones médicas válidas. Para el 2002, la prescripción de opiáceos sobrepasó a la cocaína y a la heroína como la principal causa de envenenamiento por drogas reportada en certificados de defunción (2).

Este abuso potencial de opiáceos y su diversificación es una preocupación para los médicos que prescriben estas drogas. Como consecuencia, el análisis de orina para estas drogas se ha convertido en una parte común en el plan de manejo de los pacientes bajo tratamiento con TCAO para dolor crónico.

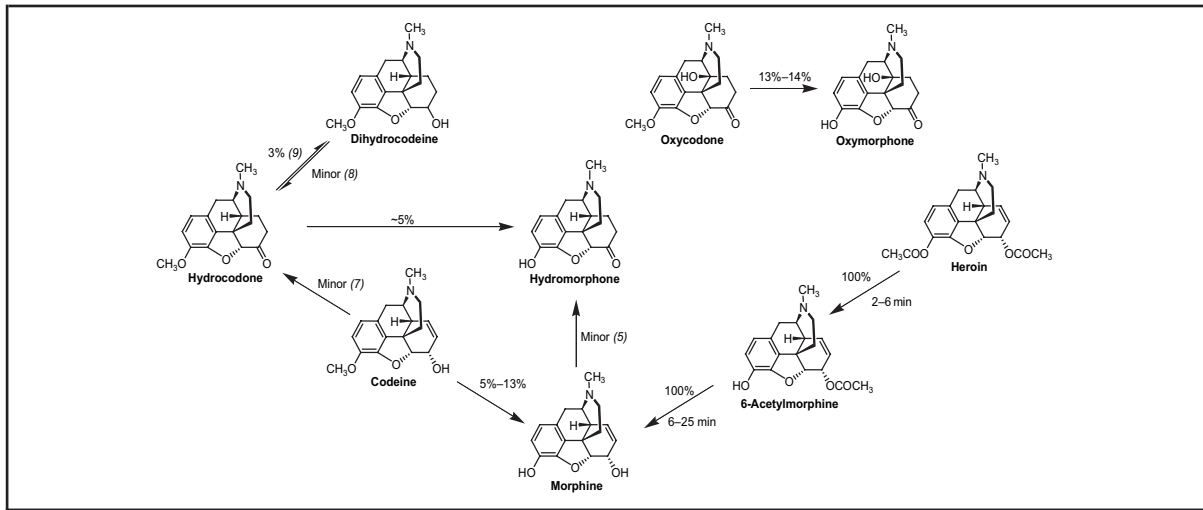
El conocimiento del metabolismo de los opiáceos es muy importante para la interpretación correcta de los análisis urinarios positivos para estas drogas en estos pacientes. Algunos opiáceos prescritos producen metabolitos que son por sí mismos, parte de estas sustancias por lo que la presencia de un metabolito en la orina puede reflejar o bien la conversión in vivo del opiáceo prescrito o el uso no autorizado de un opiáceo diferente (figura 1). Alternativamente algunas drogas, como la heroína, no se detectan en la orina por su rápido metabolismo; la administración de heroína so-

### CONSIDERACIONES

- ¿Por qué los médicos utilizan el monitoreo de la droga en orina en pacientes que reciben analgésicos opiáceos?
- ¿Cuáles son los metabolitos de la morfina que normalmente esperan encontrar?
- ¿Tuvo también, esta paciente bajo una terapia con altas dosis de morfina, abuso de hidromorfona?
- Ante la presencia de hidromorfona positiva en orina en una paciente a la que se le administraba únicamente morfina, ¿cómo se podría distinguir entre adicción a la morfina y una administración no autorizada de hidromorfona?

Departamentos de <sup>1</sup> Salud comunitaria y Medicina Familiar; y <sup>4</sup>Patología, Centro de ciencias de la salud de la Universidad de Florida, Jacksonville, FL; <sup>2</sup> Departamento de Patología, Inmunología y Laboratorio Médico; y Departamento de Psiquiatría, Colegio de Medicina de la Universidad de Florida, Department of Pathology, Immunology, and Laboratory Medicine; and <sup>3</sup> Department of Psychiatry, University of Florida, Gainesville, FL.

<sup>a</sup> Correspondencia al autor al: Department of Pathology, University of Florida Health Science Center/Jacksonville, 655 West 8th Street, Jacksonville, FL 32209. Fax 904-244-4290; e-mail roger.bertholf@jax.ufl.edu.



**Figura 1. Metabolismo de la codeína, morfina y sus derivados.**

La desmetilación de la codeína y sus derivados es catalizada por la enzima CYP2D6. La heroína es desacetilada en forma secuencial a morfina. Inicialmente se hidroliza a 6-acetilmorfina por colinesterasas séricas principalmente butiril colinesterasa, e hidrolizada de manera posterior a morfina, principalmente por esterasas hepáticas. Las enzimas responsables de la conversión de morfina a hidromorfona, codeína a hidrocodona, e hidrocodona a dihidrocodeína se desconocen. Alrededor del 75% de la morfina es conjugada por la enzima uridin-difosfato glucuronil transferasa. Los números en los paréntesis se refieren a las citas siguientes: Cone y cols. (5) Hall y cols. (7); Chronister y cols. (8) Oyer y cols (9)

lamente se puede determinar por la detección de metabolitos 6-acetilmorfina y morfina. Ya que la presencia de metabolitos puede ser interpretado como el uso no autorizado de opiáceos y puede resultar en acciones punibles incluyendo pérdida de los privilegios para la prescripción de opiáceos y sanciones para el ejercicio médico, es esencial que los médicos interpreten de manera correcta los resultados en los análisis urinarios de estas drogas. Encuestas de médicos que ordenan estas pruebas urinarias en pacientes bajo TCAO revelan sin embargo, que muy pocos médicos tienen el conocimiento de estas conversiones metabólicas. (3)

Los metabolitos de la morfina más frecuentes de los analgésicos opiáceos son los glucuronidos 3 y 6 farmacológicamente activos catalizados UGT2B7 con algunos metabolitos inactivos presentándose en pequeñas cantidades. El posible metabolismo de morfina a hidromorfona se reporto por primera vez en 2006 por Cone y colaboradores quien realizo un estudio en el cual la hidromorfona se detecto en 10 de 13 pacientes a los cuales se les había prescrito morfina. (la relación hidromorfona:morfina varió de 0.015 –0.024 (4). Recientemente el mismo grupo demostró otra vez esta conversión metabólica en 34 de 34 pacientes a los cuales se les administro una alta dosis de morfina no especificada (relación hidromorfona: morfina urinarias 0.002–0.020) (5). Adicionalmente, Wassan y colaboradores (6) en forma reciente reportaron los re-

sultados de un estudio retrospectivo de 32 pacientes bajo prescripción de morfina. Estos investigadores recolectaron muestras urinarias para hidromorfona con una detección límite de 50 microgramos por litro. De los 32 pacientes 21 produjeron hidromorfona (rango hidromorfona:morfina 0.01–0.06) (Ajay Wasan en una comunicación personal del 17 de octubre del 2008) Adicionalmente estos investigadores realizaron pruebas de soluciones con morfina a concentraciones de morfina de hasta 25 000 mcg por litro para determinar cuando la hidromorfona se podía formar durante el proceso cromatográfico de separación. En estas soluciones no fue detectada la hidromorfona. Sin embargo ambos grupos, notaron la posibilidad de que la naturaleza provisional de sus hallazgos fuera posiblemente atribuida al uso no autorizado de este opiáceo.

#### RESOLUCION DEL CASO

El régimen opiáceo de este paciente se manejo totalmente a nivel hospitalario por uno de los autores (GMR) Durante al menos los seis meses finales de la vida de esta paciente, ella no recibió más opiáceos que el sulfato de morfina. También le fueron suministrados inhibidores desconocidos o sustratos del citocromo P4502D6 o UGT2B7. Se debe tomar en cuenta que nuestra paciente requirió una terapia con altas dosis de opiáceos mayores de 1500 mg de morfina diariamente. A pesar de que no existen requerimientos típicos de

terapia analgésica con morfina sobretodo en el manejo de pacientes terminales, un estudio en pacientes hospitalizados encontró que el 90 % fueron tratados con menos de 300 mg al día de equivalentes de la morfina por vía oral (7)

Aproximadamente tres semanas antes de su muerte, se recolecto orina de una de sus sondas de nefrostomía para la determinación de concentración de morfina e hidromorfona. La orina fue recolectada en un vaso recolector estándar sin preservativos y fue almacenado entre 2 y 4 °C para su análisis. Al tiempo que fue recolectada la orina, los indicadores de la función renal y hepática estaban dentro de los límites de referencia.

Una parte de la muestra urinaria se sometió a una extracción en fase solida sin hidrólisis enzimática o acida, seguida por un análisis por GC-MS. Las cantidades de morfina e hidromorfona se midieron bajo estándares internos deuterados y una curva de calibración de 5 puntos. El espectrómetro se opero en un modo de monitoreo de iones, y la identificación de la morfina y la hidromorfona fue realizada bajo medida iónica. (8) La concentración de morfina en la muestra urinaria fue de 171 000 mcg por litro y la concentración de hidromorfona de 104 mcg por litro, la relación hidromorfona: morfina fue 0.006. Se requirió la dilución de la muestra de orina (500×) para que la concentración de morfina bajara dentro del rango lineal.

En esta paciente se sostiene la posibilidad de que la hidromorfona urinaria fuera un contaminante en la producción farmacéutica del sulfato de morfina más que un producto que haya sido una conversión in vivo de morfina a hidromorfona. Para determinar la pureza de la droga que fue administrada, se disolvieron tabletas de MS Contin (sulfato de morfina de liberación prolongada) y MSIR (sulfato de morfina de liberación inmediata) en una solución salina al 0.9 %, nosotros obtuvimos una muestra y analizamos la droga usando el mismo procedimiento empleado en la muestra de orina. Se debe hacer notar que la presencia de grandes cantidades de morfina como las encontradas en estas píldoras dificulta la cuantificación de los restos de cantidades de hidromorfona debido a la sobrecarga cromatográfica y su impacto en la identificación y la resolución analítica. El límite de detección para hidromorfona confirma que el sulfato de morfina de liberación rápida (tabletas de 30 mg) contiene menos de 0.0125 mg de hidromorfona y las de sulfato de morfina de liberación prolongada (tabletas de 100 mg) contienen menos de 0.125 mg de hidromorfona estos límites máximos de contaminación de hidromorfona corresponden a los rangos urinarios de hidromorfona: morfina de 0.00042 y 0.00125 para la de liberación inmediata y la de liberación prolongada respectivamente.

A pesar de que estos hallazgos, no se elimina la posibilidad de que la presencia de hidromorfona en la

## PUNTOS A CONSIDERAR

- Pacientes a los que se les administra morfina pueden producir pequeñas cantidades de hidromorfona generalmente sin exceder el 6% de la concentración urinaria de morfina. Concentraciones más altas generalmente reflejaran administración de hidromorfona.
- Conversiones metabólicas similares han sido reportadas para otros opiáceos tales como:
  - Codeína- Morfina.
  - Codeína- Hidrocodona (9)
  - Hidrocodona- Hidromorfona
  - Oxycodona- Oximorfona
- Las semillas de amapola contiene pequeñas cantidades de opiáceos y pueden dar positivo en los exámenes de orina para morfina y codeína.
- La heroína (diacetilmorfina) se metaboliza rápidamente a 6 acetilmorfina y después a morfina. La morfina puede ser el único opiáceo detectado en la orina de adictos a Heroína, sin embargo también existen pruebas de detección para la 6 acetilmorfina.
- Muchos de los médicos que ordenan exámenes de orina desconocen el metabolismo de los opiáceos para interpretar correctamente los resultados que arrojan éstos. La falta de conocimiento de las conversiones metabólicas de estas opiáceos pueden resultar en falsas acusaciones de abuso de estas sustancias.

orina de esta paciente se haya debido a la contaminación de la tableta de liberación prolongada, nosotros creemos que este escenario no es el más adecuado por las razones siguientes: a.- Nosotros no detectamos hidromorfona en ninguna de las dos presentaciones de morfina. b.- Nosotros no pudimos identificar ningún reporte publicado de contaminación por hidromorfona en los compuestos farmacéuticos de morfina y c.- El rango máximo posible hidromorfona:morfina de 0.00125 aunque mayor que el rango encontrado en nuestro paciente fue menor que el rango reportado en todas las demás publicaciones que abarcan datos de más de 60 individuos.

## CONCLUSIONES

Esta caso ilustra la aparición de la hidromorfona como un producto metabólico menor de morfina en la orina de una paciente bajo una terapia crónica con altas dosis de morfina sin acceso a la hidromorfona. Nuestros hallazgos confirman los hallazgos de Cone y cols. (4, 5) y Wassan y cols. (6). En pacientes bajo terapia crónica con morfina las pruebas urinarias en donde se encuentra morfina y pequeñas cantidades de hidromorfona

deberán ser interpretadas con precaución porque la hidromorfona puede ser un producto metabólico de la morfina más que un indicador de un uso no autorizado del opiáceo.

**Contribuciones de Autor:** Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de esta publicación y han reunido los 3 requisitos: (a) contribuciones significativas para la concepción y diseño, búsqueda de información, o análisis e interpretación de datos; (b) elaboración de un borrador o revisión del artículo en su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

**Declaración de los Autores de posibles conflictos de intereses:** Ningún autor declaró algún posible conflicto de interés.

**Papel del patrocinador:** Las organizaciones que patrocinan jugaron un papel importante en el diseño, estudio, selección de pacientes, revisión e interpretación de información, o preparación y aprobación del manuscrito.

## Referencias

1. Administración de Abuso de sustancias y servicios de salud mental. (SAMHSA). Resultados de la encuesta Nacional en uso de drogas y Salud para el año 2007: Descubrimientos nacionales 2008: 209 p. SAMHSA, Oficina de

Estudios aplicados en Rockville (MD). NSDUH Serie H.34, DHHS Publicación No. SMA08-4343.

2. Pulozzin LJ, Budnitz DS, Xi Y. Incremento de Defunciones debido a analgésicos opiáceos en los Estados Unidos. *Drogas Pharmacoepidemiológicas Saf* 2006; 15:618-27.
3. Reisfeld GM, Bertholf R, Barkin RL, Webb F, Wilson G. Interpretación de Exámenes de Orina: ¿que saben los doctores? *J. Manejo de Opiáceos* 2007; 3:80-6.
4. Cone EJ, Heit HA, Caplan YH, Gourlay D. Evidencia del metabolismo de la morfina a hidromorfona en pacientes con dolor crónico tratados con morfina. *J Anal Toxicol* 2006; 30:1-5.
5. Cone EJ, Caplan YH, Moser F, Robert T, Black D. Evidencia que la morfina se metabolizó en hidromorfona pero no en oximorfona. *J Anal Toxicol* 2008; 32:319-23.
6. Wasan AD, Michna E, Janfaza D, Greenfield S, Teter CJ, Jamison RN. Interpretando los exámenes de droga en orina: prevalencia del metabolismo de morfina a hidromorfona en pacientes con dolor crónico tratados con morfina. *Pain Med* 2008; 9:918-23.
7. Hall S, Gallagher RM, Gracely E, Knowlton C, Wescules D. El paciente terminal de cancer: efectos de edad, género, y lugar primario del tumor en la dosis de opiáceos. *Pain Med* 2003; 4:125-34.
8. Chronister CW, Gund AL, Goldsberg BA. Detección rápida de opiáceos en el humor vítreo por la enzima de immunoassay. *J Anal Toxicol* 2008; 32:601-4.
9. Oylar JM, Cone EJ, Joseph RE, Jr, Huestis MA. Identificación de la hidrocodona en orina humana después de administrar controladamente codeína. *J Anal Toxicol*; 24:530-5.

## Comentarios

Larry A. Broussard

El papel del laboratorio en el manejo del dolor combina aspectos clínicos y de toxicología en el lugar de trabajo (detección de drogas en la orina) y monitoreo de la droga terapéutica (midiendo las concentraciones de la droga en pacientes atípicos, explicando resultados inusuales, en su caso). Las recomendaciones contenidas en los lineamientos de la Sociedad Americana del Dolor, la Sociedad Americana de Medicina del Dolor, y la Sociedad Americana de Médicos del dolor incluyen el uso del examen de droga en la orina para monitorear pacientes y confirmar el correcto uso y detección de drogas ilícitas o drogas sin prescripción médica. (1, 2). El científico de laboratorio puede jugar un papel clave en el desarrollo y la selección de paneles de droga. Las consideraciones incluyen la medicina tomada (opiáceos/opioides), potencialmente abuso de medicamentos no prescritos (metadona, oxicodona, fentanil, benzodiazepinas, barbitúricos) drogas ilícitas (anfetaminas, derivadas del cannabis, cocaína, fenciclidina), agentes encubridores, metodologías disponibles (in-

muno ensayo, confirmación cromatográfica), y consideraciones técnicas (sensibilidad y especificidad, interferencias y concentraciones límite) Para abordar estos temas los laboratorios ofrecen diferentes paneles para drogas contra el dolor.

La interpretación de los resultados de las pruebas para drogas es parte clave para el científico de laboratorio en el manejo del dolor. La interpretación requiere a menudo el conocimiento del metabolismo de la droga, como se ilustra en el caso presentado por Reisfeld y cols., en el cual ellos demostraron la aparente conversión metabólica de morfina a hidromorfona, como un metabolito menor. Un ejemplo de un tipo de pensamiento analítico crítico que el científico de laboratorio puede contribuir para el manejo del dolor en este caso, es la eliminación de dos fuentes potenciales alternativas de hidromorfona: contaminación de la morfina ingerida y generación durante el proceso de extracción/detección. El conocimiento de la farmacocinética, farmacodinámica, farmacogenética, y los parámetros analíticos de los métodos de medición en el laboratorio son todos, herramientas importantes que son usadas cuando se interpretan los resultados.

Departamento de ciencias de laboratorio clínico, Universidad Estatal de Louisiana Centro de Ciencias de la Salud, Nuevo Orleans, LA.

<sup>a</sup> Domicilio del Autor: Departamento de Ciencias de Laboratorio Clínico, LSU Centro de Ciencias de la Salud, 1900 Gravier St. 10 o. piso, Nueva Orleans, LA 70112-2262. Fax 504-568-6761; Correo electrónico: lbrouss@lsuhsc.edu.

**Contribuciones del Autor:** Los autores confirman que han contribuido al contenido intelectual de este artículo y han seguido los tres

requerimientos siguientes: (a) contribuciones significativas a la concepción y diseño, obtención de datos, o análisis e interpretación de los datos; (b) elaboración del borrador o revisión del artículo en su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.

**Declaración de los Autores de posibles conflictos de intereses:** A la entrega del manuscrito todos los autores completaron el formato de la revelación de posible conflicto de interés. Conflictos de Interés potenciales:

**Trabajo o dirección:** Ninguno declarado

**Consultor o Asesor:** Ninguno declarado

**Propietario de existencias:** Ninguno declarado

**Honorarios:** Ninguno declarado

**Fondo para Investigación:** Ninguno declarado

**Testimonio de expertos:** L.A. Broussard, Southern Nuclear, Birmingham, AL.

## Comentario

Douglas Gourlay<sup>1,2a</sup> y Howard A. Heit<sup>3</sup>

Este caso presenta algunas preguntas interesantes acerca del papel de las pruebas urinarias para detección de drogas. Primero, es importante distinguir entre el examen clínico del paciente, el cual es realizado con el consentimiento informado, y la prueba forense para la droga, la cual es muy rara vez hecha al paciente. De manera clara la estrategia de prueba es diferente en estas dos situaciones.

La discusión de este caso versa sobre los dos retos más familiares de los cuidados en un paciente terminal como fue el caso de una mujer joven con cáncer cervicouterino muy avanzado. A pesar de que la historia de su caso es incompleta, es claro que a ella le fue administrado un esquema agresivo de morfina de efecto rápido y de liberación prolongada para controlar su dolor. La razón para realizar la prueba de la droga no está clara, sin embargo los restos de hidromorfona en la muestra de orina se presentan en conflicto con el plan de tratamiento paliativo aplicado. La presencia de hidromorfona no prescrita en la orina de la paciente pudo haber producido preocupación en el equipo de médicos tratantes. El diagnóstico diferencial que pudo contribuir a tales resultados incluye un error en la medicación, variaciones de ésta en la paciente y la administración de drogas ilícitas por parte de amigos o familiares. A pesar de que los autores han tratado de interpretar este hallazgo como un metabolito menor de

**Papel del Patrocinador:** Las organizaciones patrocinadoras no participaron en el diseño de estudio la elección de los pacientes admitidos, revisión e interpretación de los resultados obtenidos, ni aprobación del manuscrito.

## Bibliografía

1. Chou R, Fanciulo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, y cols. Guías Clínicas para el uso crónico de terapia opiáceos en pacientes no cancerígenos con dolor crónico. *J Pain* 2009; 10:113–30.
2. Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL, Hansen HC, Deer TR, Abdi S, y cols. Lineamientos para el manejo de opiáceos en el manejo de pacientes no cancerígenos con dolor crónico. *Pain Physician* 2006; 9:1–40.

la morfina como ocurrió en el primer reporte de Cone y cols. En el 2006 (1) los autores también se hacen importantes preguntas sobre los retos éticos de realizar pruebas para drogas de forma general y en pacientes moribundos en particular. Desafortunadamente, la falta de información con respecto a la historia clínica e historia familiar acerca del paciente excluye una medición del riesgo del mal uso de drogas y la adicción. Aun en el contexto de un cuidado paliativo estos asuntos son importantes. Un enfoque de “Medidas Universales” en el manejo de riesgo puede haber contestado muchas de estas preguntas (2). Por ejemplo, una historia de mala administración de drogas, particularmente cuando se involucran opiáceos, pudo haber hecho más difícil la interpretación de los resultados de los exámenes de orina. Es importante recordar que el mal uso de las drogas y la adicción se pueden presentar en un escenario de manejo paliativo, aun en el contexto controlado de un hospital. A pesar de que tal comportamiento puede tener retos éticos con respecto al uso de sustancias controladas, aun al final de la vida estos asuntos son a menudo pasados por alto.

En el caso de un dolor crónico de origen no cancerígeno, los resultados de estas pruebas en orina hubieran llevado a la interrupción del medicamento opiáceo en el mejor de los casos, o bien descartar tratar al paciente, las cuales son acciones basadas ampliamente en la falta de apreciación de los comportamientos básicos de metabolitos opiáceos. El descubrimiento de un comportamiento menor de metabolito podría haber hecho notar la presencia de restos de hidromorfona y esto solo por un análisis detenido del contexto clínico, ilustrando así la importancia del estudio del paciente, por todo el equipo que lo atiende. Nosotros recomendamos a los lectores a que traten los exámenes droga en

<sup>1</sup> División para adicciones químicas y dolor, Centro para el dolor Wasser Hospital Monte Sinai, Toronto, Ontario, Canadá; <sup>2</sup> Centro para adicciones y salud mental Toronto, Ontario, Canadá; <sup>3</sup> Escuela de Medicina de la Universidad de Georgetown, Washington, D.C.

<sup>a</sup> Dirección para correspondencia de este autor: Centro para adicciones y salud mental, 33 Russell Street, Toronto, Ontario, Canadá. M5S2S1. Facs. 416-595-6821; correo electrónico: Doug\_gourlay@camh.net.

orina en una forma que considere al paciente en todos sus aspectos (3).

---

**Contribuciones del Autor:** *Los autores confirman que han contribuido al contenido intelectual de este artículo y han seguido los tres requerimientos siguientes: (a) contribuciones significativas a la concepción y diseño, obtención de datos, o análisis e interpretación de los datos; (b) elaboración del borrador o revisión del artículo en su contenido intelectual; y (c) aprobación final del artículo publicado.*

**Declaración de los Autores de posibles conflictos de intereses:** *A la entrega del manuscrito todos los autores completaron el formato de la revelación de posible conflicto de interés. Conflictos de Interés potenciales:*

**Trabajo o dirección:** Ninguno declarado.

**Consultor o Asesor:** D. Gourlay, PharmacoFor; H.A. Heit, Purdue Pharma, Laboratorios Abbot, Farmacéuticos King, Ortho-Mc Neil-Jansen, Cephalon y Farmacéuticos Endo.

**Propietario de existencias:** Ninguno declarado

**Honorarios:** D. Gourlay, Farmacéuticos King, Cephalon, y Purdue; H.A. Heit, Purdue Pharma, Laboratorios Abbot, Farmacéuticos King, Ortho-McNeil-Jansen, y Cephalon.

**Fondo para Investigación:** Ninguno declarado.

**Testimonio de expertos:** Ninguno declarado.

**Papel del Patrocinador:** Las organizaciones patrocinadoras no participaron en el diseño de estudio la elección de los pacientes admitidos, revisión e interpretación de los resultados obtenidos, ni aprobación del manuscrito.

## Bibliografía

1. Cone EJ, Heit HA, Caplan YH, Gourlay D. Evidencia del metabolismo de la morfina a hidromorfona en pacientes con dolor crónico tratados con morfina. *J Anal Toxicol* 2006;30:1–5.
2. Gourlay D, Heit HA, Almahrezi A. Precauciones mundiales en medicina de dolor: un enfoque racional al tratamiento del dolor crónico. *Pain Med* 2005; 6:107–12.
3. Heit HA, Gourlay D. Pruebas de Orina para la detección de drogas en medicina del dolor. *J Pain Sympt Manage* 2004; 27:260–7.