



ALCP

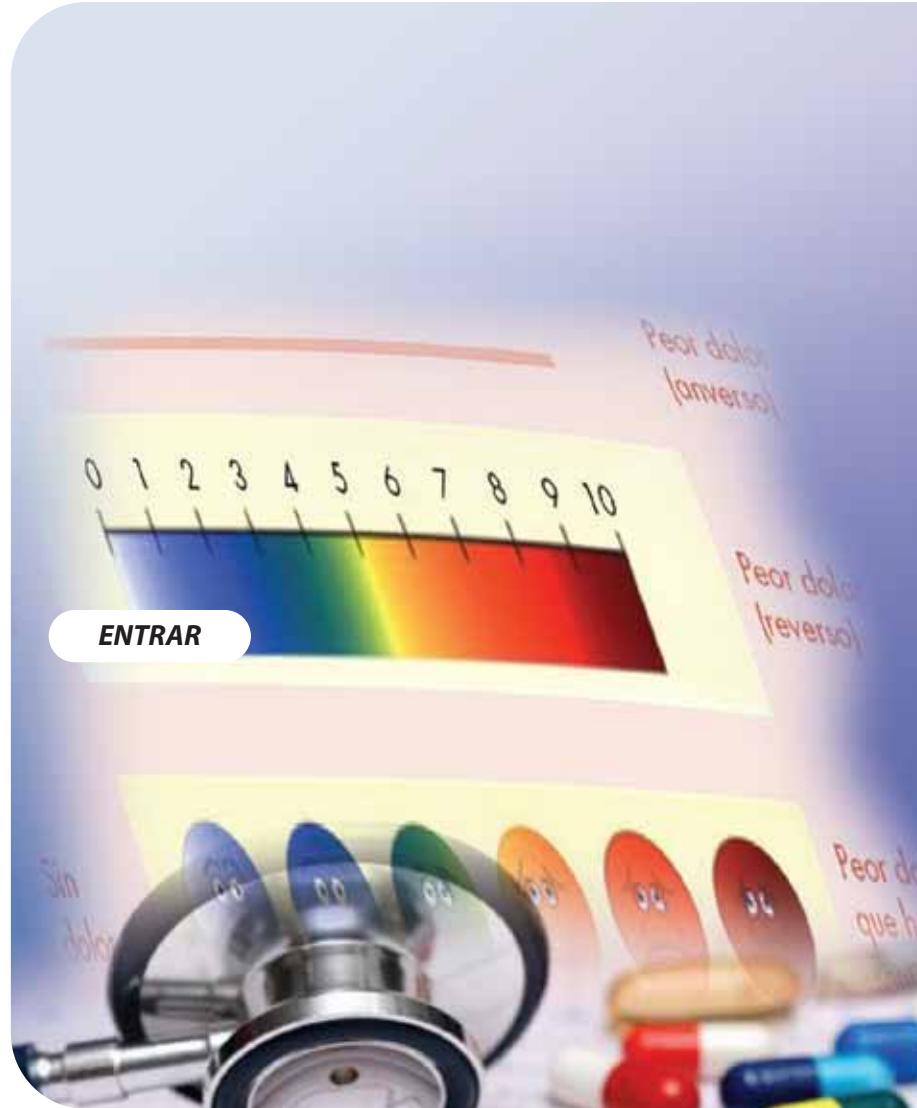
Asociación Latinoamericana  
de Cuidados Paliativos.

# *Uso de Opioides en tratamiento del DOLOR*

*Manual para Latinoamérica*

*La Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos,  
en conjunto con la Sociedad Venezolana de Medicina Paliativa  
y la colaboración de la Asociación Internacional  
de Hospicios Cuidados Paliativos (IAHPC), convocaron  
a especialistas de América Latina con el objetivo  
de desarrollar estas pautas para el manejo de opioides  
en el tratamiento del dolor, adecuadas a esta región.*

**ENTRAR**





# *Uso de Opioides en tratamiento del DOLOR*

*Manual para Latinoamérica*

## **Editores**

Dra. Patricia Bonilla (Venezuela)  
Dra. Liliana De Lima (Estados Unidos)  
Dra. Paola Díaz (Méjico)  
Dra. Marta Ximena León (Colombia)  
Dra. Marcela González (Chile)

**ISBN 978-0-9758525-9-0**

## **Derechos de Autor**

*Los autores y coautores de todos y cada uno de los capítulos de este Manual cedieron sus derechos al International Association for Hospice and Palliative Care.  
IAHPC, 5535 Memorial Drive, Houston, TX 77007, EEUU.*

## **Primera Edición 2011**

*Impreso en Caracas, Venezuela en: Graficas Lauki  
EDITADO por:  
TIPS Imagen y Comunicación 1967 C. A.*

*Prohibida la reproducción parcial o total de este libro,  
por cualquier medio sin permiso escrito de la IAHPC.  
Todos los derechos reservados. IAHPC Press*

## **RECONOCIMIENTOS**

*Gracias a Laboratorios Nolver de Venezuela por el valioso apoyo para que este Manual se hiciera realidad, a las demás filiales de Tecnofarma en América Latina por la publicación y distribución del mismo, a Mundipharma Latinoamérica por financiar la reunión del comité editor en Abril 2010 y a Asofarma por apoyar la reunión de revisión y adopción del Manual en Centroamérica en Agosto 2011.*

*Nuestro agradecimiento a la Asociación Internacional de Hospicios y Cuidados Paliativos (IAHPC) y a la Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos (ALCP) por apoyar el traslado de autores a la reunión inicial de trabajo en Octubre 2009,*

*Las editoras agradecen a los revisores su valioso aporte y contribución al Manual:*

*Dr. Elías Atencio (Panamá); Dr. Enrique Blanco (EEUU); Dra. Eva Duarte (Guatemala); Dra. Carolina Haylock (Honduras); Dr. Rolando Larín Lovo (El Salvador); Dr. Héctor Molina (Guatemala); Dra. Silvia Rivas (Guatemala); Dr. Henry Rivera (Nicaragua); Dra. Yolanda Vargas (Panamá) y Dr. Tulio Velázquez (Honduras).*

*El trabajo, dedicación y apoyo incondicional de todas las personas y entidades que participaron en el desarrollo, edición y financiación, hicieron posible este Manual.*

## **Comité Editorial**

## PREFACIO

*El dolor es una de las complicaciones más devastadoras y temidas de los pacientes con cáncer y otras enfermedades que requieren cuidados paliativos. Asimismo, el dolor es la fuente de mayor sufrimiento para los familiares del paciente paliativo.*

*La gran mayoría de los pacientes puede recibir terapia efectiva para el dolor, pero desafortunadamente en América Latina, un porcentaje muy bajo se beneficia de las opciones terapéuticas disponibles. Una de las causas del tratamiento insuficiente del dolor es la falta de educación de los profesionales de la salud sobre el uso adecuado de los analgésicos, principalmente los opioides.*

*Se cuenta con muy poca literatura en español y adaptada a nuestra farmacopea, que permita la educación y consulta reiterada de material de referencia de calidad para nuestros profesionales.*

*Es por ello que me siento particularmente orgulloso de escribir el prefacio a esta excepcional contribución liderada por la Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos (ALCP) y la Sociedad Venezolana de Medicina Paliativa (SVMP), con la participación de colegas de países de nuestra región, bajo el liderazgo de la Dra. Patricia Bonilla de Venezuela.*

*No es casual que el núcleo de autores de esta obra sea un grupo de venezolanos. En los últimos años, Venezuela ha liderado la región latinoamericana en el desarrollo de programas de cuidados paliativos y cuenta con especialistas capaces de proveer liderazgo clínico y académico para toda nuestra región.*

*Este libro cubre todas las áreas necesarias para que el profesional de la salud se sienta confortable con el uso adecuado de opioides. Sin duda esta publicación ayudará a cambiar la calidad de vida de miles de pacientes con cáncer y otras enfermedades que causan dolor en nuestra región, por ello extiendo mis felicitaciones y mi agradecimiento a la ALCP, la SVMP y a los autores, por su desinteresado esfuerzo.*

**Houston, Octubre de 2009.**

**Dr. Eduardo Bruera, M.D.**  
Professor of Medicine  
*F. T. McGraw Chair in the Treatment of Cancer*  
Department of Palliative Care and Rehabilitation Medicine  
The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center

## INTRODUCCIÓN

Los grandes avances de la medicina han permitido una disminución de la mortalidad por enfermedades transmisibles, resultando en un aumento de las enfermedades crónicas, las comorbilidades y los síntomas como el dolor que producen deterioro físico, emocional y espiritual y un impacto negativo en la calidad de vida. Durante 2007 el cáncer ocasionó casi 8 millones de muertes en el mundo y si las tendencias continúan, se estima que habrá cerca de un millón de personas en fase terminal en Latinoamérica y el Caribe en 2020. El dolor ocurre en el 30% a 40% de los pacientes con cáncer en fase de tratamiento curativo y en el 70% a 90% de los pacientes en fase avanzada de la enfermedad.

De estos, tan solo entre un 10% y 30% reciben tratamiento, incluso en países desarrollados. Aún más preocupantes son las cifras de las enfermedades crónicas no oncológicas: más del 50% de los pacientes con enfermedades crónicas como el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal y secuelas quirúrgicas ocasionan dolor crónico, además del dolor agudo post-traumático y postquirúrgico.

Los pocos pacientes que reciben tratamiento adecuado son atendidos en clínicas de dolor o en unidades de cuidados paliativos, donde la cobertura es insignificante con respecto al número total de personas que sufre dolor a nivel mundial. Esto es especialmente cierto en países en vías de desarrollo, donde los centros especializados son escasos y generalmente de difícil acceso.

Sin embargo entre el 40% y 60% de las consultas en atención primaria son por dolor moderado a severo, para el cual generalmente se prescriben Anti Inflamatorios No Esteroides (AINES).

Esto resulta en un control inadecuado del dolor, aumento en los efectos adversos del tratamiento, disminución en la calidad de vida y un aumento de los costos para el sistema sanitario.

En 1982 la Organización Mundial de la Salud (OMS), al considerar el dolor un problema de salud pública, diseñó un método efectivo y sencillo para el manejo del dolor denominado “La Escalera Analgésica”. Esta consiste en utilizar analgésicos de acuerdo a la intensidad del dolor: a medida que el dolor aumenta, se aumenta también la potencia del analgésico hasta llegar a los opioides potentes. Se estima que entre el 70% y el 80% de los pacientes con dolor puede tener alivio si se trata siguiendo las recomendaciones de la OMS.

La disponibilidad de opioides y el acceso a ellos son, por lo tanto, fundamentales para el tratamiento del dolor moderado a severo, tanto oncológico como no oncológico, y en todas las edades. Sin embargo, la falta de conocimiento acerca de la farmacología, los mitos con respecto a la adicción y los miedos acerca de los efectos adversos, así como las leyes extremadamente restrictivas son algunas de las causas por las cuales la prevalencia del dolor sigue siendo excesivamente alta.

La morfina está incluida en la lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS y dentro del marco de la Convención Única de 1961, por lo que los gobiernos tienen la obligación de garantizar en todo momento su disponibilidad y acceso en todos los niveles de atención y en las cantidades adecuadas para atisfacer las necesidades de la población. Asimismo, el personal de salud está obligado a prescribirla por el derecho que tienen los pacientes al alivio del dolor.

La mayoría de los textos especializados en dolor está dirigida a especialistas en esta área y se olvida de la formación del personal de pregrado y del primer nivel de atención, área con el mayor número de consultas. Esto condiciona a la persistencia del dolor crónico, referencias innecesarias al tercer nivel de atención, sobrecarga de trabajo y mayores costos.

La Sociedad Latinoamericana de Cuidados Paliativos y la Sociedad Venezolana de Medicina Paliativa, preocupadas por la prevalencia de dolor en la región y la falta de herramientas

para profesionales en nivel primario, unieron esfuerzos para elaborar este Manual para el Uso de Opioides en el Tratamiento del Dolor. Está escrito para Latinoamérica y con énfasis en las necesidades y condiciones de la región. Participaron 40 autores de 11 países de Latinoamérica, así como de Estados Unidos y Suiza.

El propósito de este Manual es brindar información actualizada sobre cada uno de los opioides disponibles en el mercado mundial y orientar en el adecuado tratamiento del dolor oncológico, no oncológico, agudo, neuropáxico, en niños, adultos y adultos mayores.

Este manual está dividido en siete secciones: la primera aborda el tema de la disponibilidad de los opioides, la segunda trata la fisiología y farmacología de estos fármacos, la tercera es sobre sus efectos, la cuarta se centra en su uso, la quinta se enfoca en poblaciones especiales, la sexta en educación y la última ofrece información sobre recursos adicionales.

Ha sido diseñado especialmente para ser utilizado en el Nivel Primario de Atención y facilitar el tratamiento de los pacientes con dolor de la mayoría de nuestras poblaciones.

Esperamos que este aporte contribuya al alivio del dolor en toda América Latina.

**Dra. Patricia Bonilla (Venezuela)**

**Lic. Liliana De Lima (Estados Unidos)**

**Dra. Paola Díaz (Méjico)**

**Dra. Marta Ximena León (Colombia)**

**Dra. Marcela González (Chile)**

# INDICE AUTORES Y COAUTORES

## PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES

### 1. DISPONIBILIDAD, ACCESO Y POLITICAS SANITARIAS EN MEDICAMENTOS OPIOIDES EN LATINOAMERICA

**Lic. Karen Ryan**  
Directora Programas de Políticas, Pain and Policy Studies Group, Centro Colaborador OMS, Madison, Estados Unidos.

**Lic. Liliana De Lima**  
Directora Ejecutiva Asociación Internacional de Hospicios y Cuidado Paliativo, Houston, Estados Unidos.

### 2. PROGRAMA DE LA ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD PARA EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS FISCALIZADOS

**Dr. Willem Scholten**  
Director Programa de Acceso a Medicamentos Fiscalizados Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

**Lic. Elizabeth Finney**  
Asistente de investigación Programa de Acceso a Medicamentos Fiscalizados Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 1. MECANISMOS SUPRAESPINALES, ESPINALES Y PERIFERICOS DE LA ANALGESIA OPIOIDE

**Dr. Víctor Tortorici**  
Investigador Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Caracas, Venezuela.

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

**Prof. Rosa Buitrago**  
Farmacología Clínica Universidad de Panamá. Panamá.  
**Dra. Marnie Lozada**  
Anestesiología, Cuidados Paliativos. Centro Rehabilitación. Maracaibo, Venezuela.

**Dra. Gladys Aponte Castro**  
Anestesiología, Dolor. Hospital Manuel Núñez Tovar. Monagas, Venezuela.  
**Dra. Eloymar Rivero**  
Anestesiología, Dolor. Clínica Ávila. Caracas, Venezuela.

**Dr. Enrique Blanco**  
Farmacología Clínica. Mundipharma Latin America. Miami, Estados Unidos.  
**Dra. Nancy Lino**  
Anestesiología, Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marenco". Guayaquil, Ecuador.

**Dr. Mario Toscano Ortega**  
Anestesiología, Dolor. Hospital "Carlos Andrade Marín". Quito, Ecuador.  
**Lic. Liliana De Lima**  
Directora Ejecutiva Asociación Internacional de Hospicios y Cuidado Paliativo, Houston, Estados Unidos.

## TERCERA PARTE: EFFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 1. EFECTOS GASTROINTESTINALES

**Dra. Paola Andrea Díaz Zuluaga**  
Anestesiología, Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". DF, México.

### 2. EFECTOS RESPIRATORIOS

**Dra. Ángela Montañez**  
Medicina Interna, Cuidados Paliativos. Centro de Cuidados Paliativos y Atención Domiciliaria. Caracas, Venezuela.  
**Dra. María Angélica Rodríguez**  
Anestesiología, Medicina Paliativa. Hospital "Kleber Ramírez". Barcelona, Venezuela.

### 3. EFECTOS DE LOS OPIOIDES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y EN EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

**Dr. Joao Batista García**  
Anestesiología, Dolor. Universidad Federal de Maranhão, Hospital Universitário de UFMA y Oficina del Instituto de Terapia Anti-álgicas Maranhense de Oncología Aldenora. Belo. Brasil.  
**Dra. Mirlana Guimaraes Cardoso de Melo**  
Farmacología, Anestesiología, Dolor, Cuidados Paliativos. Centro Fundación para el Control del Cáncer. Amazonas, Brasil.  
**Dra. Paola Andrea Díaz Zuluaga**  
Anestesiología, Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". DF, México.  
**Dr. Antonio C. Tamayo Valenzuela**  
Anestesiología, Dolor Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". DF, México.

### 4. OPIOIDES Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

**Dr. Joao Batista García**  
Anestesiología, Dolor Universidad Federal de Maranhão, Hospital Universitário de UFMA y Oficina del Instituto de Terapia Anti-álgicas Maranhense de Oncología Aldenora. Belo. Brasil.  
**Dra. Mirlana Guimaraes Cardoso de Melo**  
Farmacología, Anestesiología, Dolor, Cuidados Paliativos. Centro Fundación para el Control del Cáncer. Amazonas, Brasil.

### 5. EFECTO ENDOCRINO DE LOS OPIOIDES

**Dra. Belkys Vasquez**  
Medicina Interna, Cuidados Paliativos. Hospital Central de Maracay. Maracay, Venezuela.  
**Dra. María del Rosario Berenguel Cook**  
Anestesiología, Medicina Paliativa, Dolor. Oncosalud. Lima, Perú.

### 6. EFECTOS CUTANEOS DE LOS OPIOIDES

**Dra. María del Rosario Berenguel Cook**  
Anestesiología, Medicina Paliativa, Dolor. Oncosalud. Perú.  
**Dra. Belkys Vasquez**  
Medicina Interna, Cuidados Paliativos. Hospital Central de Maracay. Maracay, Venezuela.  
**Dra. Patricia Bonilla**  
Anestesiología, Dolor y Medicina Paliativa. Instituto Oncológico Dr. Luis Razetti. Caracas, Venezuela.

### 7. HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES

**Dra. Paola Andrea Díaz Zuluaga**  
Anestesiología, Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". DF, México.  
**Dr. Antonio C. Tamayo Valenzuela**  
Anestesiología, Dolor. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". DF, México.

## CUARTA PARTE: USO DE LOS OPIOIDES

### 1. MEDICION DEL DOLOR

**Dra. Marcela González Otaiza**  
Medicina Familiar, Cuidados Paliativos. Complejo Asistencial Sotero del Río y Clínica Familia. Santiago, Chile.

**Dra. Maritza Velasco**  
Anestesiología, Dolor, Cuidados Paliativos. Hospital Militar, Corporación Nacional del Cáncer, Universidad de Chile. Santiago, Chile.  
**Dra. Sandra Florez**  
Anestesiología, Dolor, Cuidados Paliativos. Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

### 2. TITULACION Y ROTACION DE OPIOIDES

**Dra. Marta Ximena León**  
Anestesiología, Dolor y Cuidados Paliativos. Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.  
**Dra. Sandra Florez**  
Anestesiología, Dolor, Cuidados Paliativos. Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

### 3. USO DE OPIOIDES EN DOLOR AGUDO

**Dr. Tulio W. González C.**  
Medicina Familiar, Cuidados Paliativos. Instituto Oncológico Luis Razetti. Caracas, Venezuela.  
**Dra. María Beñén García B.**  
Anestesiología, Cuidados Paliativos. Hospital Universitario de Caracas. Venezuela.

### 4. USO DE OPIOIDES EN DOLOR POR CÁNCER

**Dra. Eva Rossina Duarte Juárez**  
Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), Guatemala  
**Dra. Mariela Hidalgo Hernández**  
Medicina Familiar, Salud Pública, Cuidados Paliativos. Instituto Oncológico Dr. Luis Razetti. Caracas, Venezuela.

### 5. USO DE OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

**Dra. Paola Andrea Díaz**  
Anestesiología, Dolor, Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Mexico City, Mexico.  
**Dra. Marcela González Otaiza**  
Medicina Familiar, Cuidados Paliativos. Complejo Asistencial Sotero del Río y Clínica Familia Santiago de Chile

**Dra. Liliana De Lima**  
Directora Ejecutiva Asociación Internacional de Hospicios y Cuidado Paliativo, Houston, Estados Unidos  
**Dr. John Jairo Vargas Gómez**  
Dolor, Cuidados Paliativos. Instituto de Cancerología, Clínica Las Américas. Medellín, Colombia.

**Dra. Raylma Márquez**  
Medicina Familiar, Cuidados Paliativos. Clínica Popular Nueva Esparta. La Asunción, Venezuela.

**Dra. Gilda Gómez**  
Anestesiología, Dolor. Hospital Central Urquinaona. Maracaibo, Venezuela.

**6. USO DE OPIOIDES EN DOLOR NEUROPÁTICO**

**Dra. Ariadna Rodríguez**  
Anestesiología, Dolor. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas, Venezuela.

**Dr. Marco Antonio Narváez Tamayo**  
Anestesiología, Dolor. Hospital Obrero N° 1, Hospital Materno Infantil CNS. La Paz, Bolivia.

## Dra. Patricia Bonilla

Anestesiología, Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Oncológico Dr. Luis Razetti. Caracas, Venezuela.

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 1. DOLOR AGUDO EN NIÑOS

**Dr. Yuriko Nakashima Paniagua**  
Pediatría, Cuidados Paliativos. Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca". Guadalajara, Jalisco, México.

**Dra. Sandra Florez**  
Anestesiología, Dolor, Cuidados Paliativos. Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia.

**Dra. Silvia Elena Rivas**  
Pediatría, Cuidados Paliativos. Unidad Nacional de Oncología Pediátrica. Guatemala.

### 2. DOLOR CRÓNICO EN NIÑOS

**Dra. Rut J. Kiman**  
Pediatría, Cuidados Paliativos. Hospital Nacional "Prof. Alejandro Posadas". Buenos Aires, Argentina.  
**Dra. María Carolina Kamel Escalante**  
Pediatría, Cuidados Paliativos. Centro Médico Docente La Trinidad. Caracas, Venezuela.  
**Dra. Yoli Carolina Hernández**  
Pediatría, Cuidados Paliativos. Hospital Oncológico de Táchira. Venezuela.

### 3. USO DE OPIOIDES EN EL ADULTO MAYOR

**Dra. Patricia Bonilla**  
Anestesiología, Dolor y Medicina Paliativa. Instituto Oncológico Dr. Luis Razetti. Caracas, Venezuela.

**Dra. Claudia Morón**  
Anestesiología, Cuidados Paliativos. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Caracas, Venezuela.

**Dr. Fernando Quintero**  
Geriatría, Cuidados Paliativos. Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti". Venezuela.

### 4. USO DE OPIOIDES EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS

**Dr. Ricardo Emilio Salazar Arias**  
Terapia Intensiva, Cuidados Paliativos, Dolor. Clínica de Dolor y Cuidado Paliativo Cuidarte Tu Salud IPS. Bogotá, Colombia.

**Dra. Quiomar Aguilar**  
Medicina Familiar, Cuidados Paliativos. Hospital Francisco Antonio Risquez. Caracas, Venezuela.

## SEXTA PARTE: EDUCACION

### 1. EDUCACIÓN Y RECOMENDACIONES PARA GARANTIZAR LA SEGURIDAD EN EL USO DE OPIOIDES EN NIVEL PRIMARIO

**Dra. Paola Andrea Díaz Zuluaga**  
Anestesiología, Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". DF, México.

**Dra. Patricia Bonilla**  
Anestesiología, Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti". Caracas, Venezuela.

## SEPTIMA PARTE: RECURSOS ADICIONALES

# **PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES**

**1 DISPONIBILIDAD, ACCESO Y POLITICAS SANITARIAS EN MEDICAMENTOS  
OPIOIDES EN LATINOAMERICA**

**2 PROGRAMA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD  
PARA EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS FISCALIZADO**

## PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES

### 1. DISPONIBILIDAD, ACCESO Y POLÍTICAS SANITARIAS EN MEDICAMENTOS OPIOIDES EN LATINOAMERICA

KAREN RYAN, LILIANA DE LIMA, MARTHA MAURER

#### Barreras más comunes

Hay un número de barreras que se relacionan con problemas en la disponibilidad y acceso a opioides y se pueden resumir en las siguientes categorías:

1. Falta de conocimiento y actitudes equivocadas acerca del dolor y los opioides.
2. Políticas y legislaciones que regulan los medicamentos fiscalizados excesivamente restrictivas.
3. Barreras y fallas en el sistema de requisición y distribución de medicamentos fiscalizados.
4. Alto costo de algunos medicamentos para el tratamiento del dolor y la falta de cobertura de los analgésicos opioides en los formularios nacionales.

Este Manual aborda en otros capítulos el tema sobre la falta de educación, las actitudes equivocadas acerca del dolor y el uso de opioides, la dependencia y la adicción. Por lo tanto, en esta sección se cubrirán solamente las barreras 2, 3 y 4 mencionadas en la lista precedente.

- Políticas y Legislaciones que regulan los Opioides La OMS (12,13) y la JIFE (14) han reconocido reiteradamente que las leyes y regulaciones demasiado restrictivas impiden una adecuada disponibilidad de medicamentos en algunos países y han hecho un llamado a los gobiernos para que evalúen las leyes y regulaciones de sus países, identifiquen y eliminen aquellos elementos en la ley y regulaciones que pueden estar interfiriendo con el acceso lícito a los pacientes que los necesitan. La principal responsabilidad de los gobiernos es proteger la salud y seguridad públicas, por lo cual es razonable y necesario que se tomen medidas para prevenir el daño causado por la desviación de los analgésicos opioides para uso no médico. Tanto la JIFE como la OMS reconocen que los gobiernos tienen el derecho de implementar políticas más restrictivas que las delineadas en la Convención Única para prevenir el desvío y el uso inadecuado, pero este derecho debe sopesarse continuamente en conjunto con la responsabilidad de garantizar opioides para uso médico.

- Sistema de requisición y distribución de medicamentos fiscalizados En cualquier país, los medicamentos opioides necesarios deben ser aprobados por el gobierno y luego

obtenidos por este o el fabricante privado a partir de un exportador en otro país. En algunos países, los productos terminados son fabricados con materia prima producida internamente a partir del cultivo legal del opio. Un sistema del gobierno regula a los distribuidores o mayoristas que luego distribuyen al sistema de salud, incluyendo farmacias, hospitales, centros para la tercera edad, clínicas, hospicios y programas de cuidado paliativos, donde hay profesionales de la salud registrados que prescriben y dispensan los medicamentos a los pacientes.

El sistema entero de adquisición y desembolso para el cuidado de la salud del gobierno se conoce como el sistema de distribución de medicamentos.

Algunos ejemplos de barreras frecuentes en el sistema de requisición y distribución que pueden interferir con el acceso a analgésicos opioides incluyen: ausencia de acuerdos de requisición para la importación o la fabricación local de los opioides necesarios, retrasos en los procesos de toma de decisiones para la con tratación y requisición, demora en la entrega de los lotes una vez que el lote ha sido inspeccionado y aprobado por aduana, insuficiencia en el estimado enviado a la JIFE sobre la cantidad y el tipo de opioides requeridos, insuficiencia en el número y localización geográfica de profesionales de la salud, número limitado de farmacias e instalaciones que dispensan opioides a los pacientes que los necesitan, restricciones para el uso de opioides fuera del ámbito hospitalario y sistemas inseguros para el transporte y la transferencia desde los mayoristas a los minoristas.

- Costo de los analgésicos opioides El costo de los analgésicos opioides es relevante durante el proceso de requisición así como a lo largo del proceso de distribución al detal, a través del cual son dispensados a los pacientes. El costo al detal de los analgésicos opioides en particular ha sido identificado por organizaciones internacionales e investigadores como una barrera para su acceso y disponibilidad (15-18).

Una encuesta acerca del tratamiento del dolor por cáncer en países de Latinoamérica reveló la incapacidad de los pacientes para pagar por los medicamentos opioides como una de las razones centrales por las cuales estos medicamentos no son prescritos; su precio tiende a ser una gran proporción del ingreso mensual de una familia latinoamericana (19).

#### Desviación

De acuerdo a la Convención Única y las leyes nacionales, todas las entidades que manipulen medicaciones controladas deben ser debidamente autorizadas (excepto pacientes para quienes la prescripción es la vía legal que los autoriza a poseer medicamentos fiscalizados).

Además, se deben conservar registros y diligenciarse reportes del consumo con la autoridad regulatoria nacional. Ello, junto a procedimientos de manipulación segura y medidas de seguridad para los depósitos e inspecciones, permite la detección de la "desviación" de medicamentos fiscalizados del sistema legítimo de distribución.

Cuando estas responsabilidades se implementan y administran de manera eficiente, el sistema de distribución de medicamentos permite un flujo expedito de opioides para satisfacer la demanda médica determinada por las prescripciones entregadas a los pacientes, a la vez que previene y detecta la presencia de desviación.

#### Avances en la Región

Varios líderes de la región en los distintos países han trabajado desde hace mucho tiempo en mejorar la situación. Durante muchos años, los esfuerzos se focalizaron en la educación de profesionales sanitarios como parte de un programa de especialización y postgrado.

Gran parte de esta labor fue hecha a través del esfuerzo de los capítulos de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés) que se focalizó en la educación clínica y en el reconocimiento de la disciplina del tratamiento del dolor como especialización.

A través de otras organizaciones, en los últimos años se han logrado avances en el tema de disponibilidad, legislaciones y eliminación de barreras administrativas y normativas.

Dos programas que están encaminados al tema de disponibilidad y acceso están siendo desarrollados e implementados por el Grupo de Estudio de Políticas y Dolor de la Universidad de Wisconsin (PPSG por sus siglas

en inglés) y por la IAHPG. Ambas organizaciones están desarrollando una estrategia regional para eliminar las barreras en el acceso a los medicamentos opioides, que tiene como objetivo a largo plazo, trabajar en todos los países.

A la fecha de la publicación de este Manual, se han diseñado e implementado estrategias en Guatemala, Panamá, Colombia, Perú y Chile. Algunos países han reportado avances importantes, como es el caso de Panamá y Colombia, donde varias barreras fueron eliminadas y se adoptaron normas para facilitar el acceso a los medicamentos fiscalizados.

En Panamá recientemente se adoptó un programa nacional de cuidados paliativos y se modificó la ley existente, gracias a lo cual, por ejemplo, se aumentó el número de días autorizados para prescribir opioides no parenterales de 10 a 15 días para médicos generales y de 20 a 30 días para anestesiólogos, oncólogos y paliativistas (20).

En Colombia se aumentó el número de días autorizados para prescribir opioides potentes, de 10 a 30 días, se creó un grupo de expertos asesores al Fondo Nacional de Estupefacientes conformado por personas que trabajan en dolor y cuidados paliativos, se creó una línea directa al Fondo Nacional de Estupefacientes a donde los pacientes pueden llamar sin costo desde cualquier lugar del país y se creó una norma dirigida a todas las Secretarías de Salud de los distintos departamentos para asegurar que en cada uno de ellos exista un sitio donde se dispensen opioides 24 horas al día durante 7 días a la semana (21).

## PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES

### 1. DISPONIBILIDAD, ACCESO Y POLITICAS SANITARIAS EN MEDICAMENTOS OPIOIDES EN LATINOAMERICA

KAREN RYAN, LILIANA DE LIMA, MARTHA MAURER

#### Conclusión

Asumiendo que los opioides se han desplazado a través del sistema de distribución de drogas hasta el punto donde están disponibles en la entidad sanitaria, es responsabilidad de los médicos autorizados, farmaceutas y otros profesionales de salud autorizados (incluyendo enfermeras especializadas en algunos países), prescribir, dispensar y administrar los opioides al paciente dónde y cuándo lo necesite, incluyendo sus hogares.

#### Estos profesionales deben:

- *Evaluar y manejar el dolor, lo cual incluye optimizar el alivio y minimizar los efectos secundarios y los riesgos relacionados con el uso de medicamentos fiscalizados.*
- *Reconocer que la dosis “correcta” para un paciente es la dosis que alivia el dolor de ese individuo en particular. No hay una dosis correcta común a todos los pacientes. Las dosis pueden incrementarse hasta que el paciente experimente alivio del dolor o efectos secundarios inaceptables.*
- *Prescribir y dispensar medicamentos fiscalizados de acuerdo a las normas y leyes vigentes.*
- *Reconocer y evitar el uso de opioides para propósitos no médicos e ilegales.*
- *Identificar los hospitales y farmacias autorizadas para vender y dispensar opioides, localizadas en la misma área que habita el paciente y ofrecer esa información a los pacientes y sus familiares.*
- *Proporcionar información a los pacientes y a sus familias acerca del uso de los medicamentos opioides.*
- *Manejar reservas y registros de acuerdo a los requerimientos legales.*

Varios factores afectan el acceso y disponibilidad a opioides. Algunos de ellos, como la falta de entrenamiento de los profesionales de la salud sobre el uso de analgésicos opioides, así como las concepciones equivocadas sobre los riesgos de adicción, son comunes alrededor del mundo. En el caso de Latinoamérica, estas barreras frecuentemente ocasionan sufrimiento innecesario y la pérdida de una oportunidad para mejorar la calidad de vida de las personas y sus familiares.

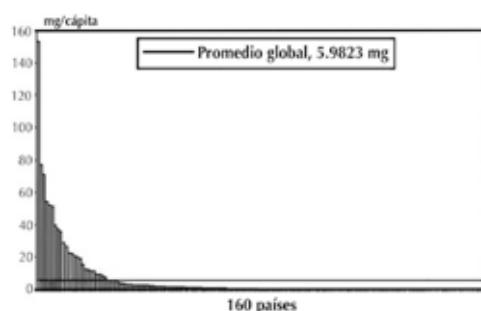
Es nuestro deber reconocer cuando un paciente requiere tratamiento para el dolor y tomar las medidas necesarias para garantizarle acceso al mismo.

## PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES

### 1. DISPONIBILIDAD, ACCESO Y POLITICAS SANITARIAS EN MEDICAMENTOS OPIOIDES EN LATINOAMERICA

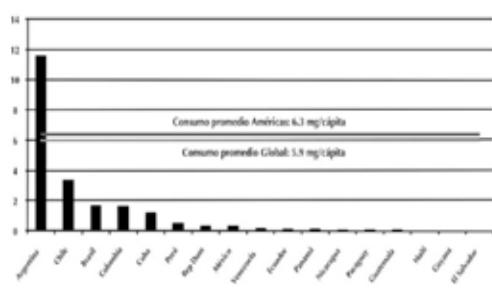
KAREN RYAN, LILIANA DE LIMA, MARTHA MAURER

**Figura 1** - Consumo promedio de morfina (mg/cápita) 2007



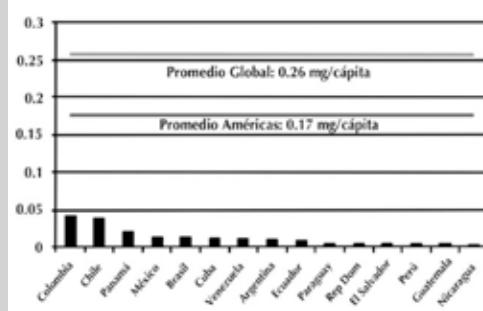
Fuente: Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes; dato población Naciones Unidas. By: Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center, 2009  
(Reproducido con autorización del PPSG – Centro Colaborador de la OMS)

**Figura 2** - Consumo de morfina en los países de Latinoamérica (mg/cápita) 2007(11)



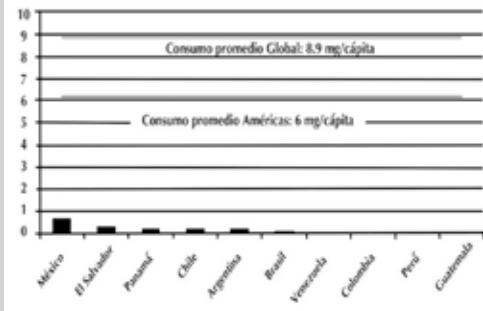
Fuente: International Narcotics Control Board; United Nations population data By: Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center, 2009

**Figura 3** - Consumo Fentanyl Latinoamérica (mg/cápita) 2007



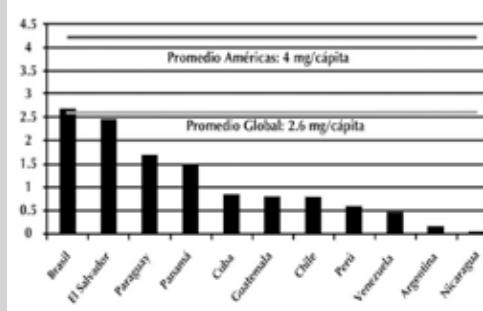
Fuente: International Narcotics Control Board; United Nations population data By: Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center, 2009

**Figura 5** -Consumo Metadona Latinoamérica (mg/cápita) 2007



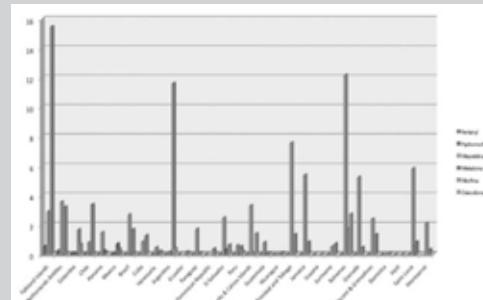
Fuente: International Narcotics Control Board; United Nations population data By: Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center, 2009

**Figura 4** - Consumo Meperidina Latinoamérica (mg/cápita) 2007



Fuente: International Narcotics Control Board; United Nations population data By: Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center, 2009

**Figura 6** - Consumo de Opioides en Latinoamérica (mg/cápita) 2007



Fuente: International Narcotics Control Board; United Nations population data By: Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center, 2009

## PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES

### 1. DISPONIBILIDAD, ACCESO Y POLITICAS SANITARIAS EN MEDICAMENTOS OPIOIDES EN LATINOAMERICA

*KAREN RYAN, LILIANA DE LIMA, MARTHA MAURER*

#### Tablas de Disponibilidad de Opioides en Latinoamérica

El equipo editorial presenta estas tablas de Disponibilidad de Opioides de acuerdo con información recibida en el transcurso de Noviembre de 2009 hasta Junio de 2010.

#### Comentarios de las editoras:

1. La veracidad y exactitud de esta información no está confirmada. La información se presenta como fue proporcionada por los colaboradores mencionados abajo.

2. Las tablas muestran las diferencias entre países, mas no las que existen dentro de cada país. La información presentada en estas tablas seguramente refleja la disponibilidad de opioides en los centros urbanos más importantes de los países y no en las zonas rurales donde la disponibilidad tiende a ser muy limitada.

3. La disponibilidad no es una medida de acceso. En los países puede haber medicación disponible pero eso no garantiza el acceso. El acceso se ve afectado por los sistemas de requisición, distribución, almacenamiento y la capacidad que tenga el sistema sanitario para prescribir y dispensar el opioide. Adicionalmente, los precios altos de algunos medicamentos opioides también limitan el acceso. El equipo editorial agradece la colaboración de las siguientes personas y entidades que proporcionaron información sobre la disponibilidad de opioides en la Región y sus respectivos países.

#### Colaboradores a nivel regional:

Mundipharma LLC Miami EEUU	Grunenthal Latinoamérica Ciudad de Panamá, Panamá	Covidien Latin America Miami, EEUU
-------------------------------	--	---------------------------------------

#### Colaboradores a nivel nacional:

País	Nombre	País	Nombre
Argentina	Ma. de los Angeles Minatel	Guatemala	Eva Rossina Duarte
	Mariela Bertallano		
	Roberto Wenk		
	Vílma Tripodoro		
Belice	Beatriz Thompson	Honduras	Tulio F. Velásquez
Bolivia	Marco Narváez	México	Paula Andrea Díaz
Brasil	Guilherme Barros		Antonio Tamayo
	Joao Batista	Panamá	Rosa Buitrago
	Mirlane Cardoso		
Chile	Marcela González	Paraguay	Roberto Reichert
	Maritza Velasco		
Colombia	Sandra Flores	Perú	Ma. del Rosario Berenguel
	Marta Ximena León		
Costa Rica	Lisbeth Quesada Tristán	Uruguay	Eduardo García Yanneo
Ecuador	Nancy Lino	Venezuela	Patricia Bonilla
	Mario Toscano		
El Salvador	Carlos Eduardo Rivas		

## **PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES**

## **1. DISPONIBILIDAD, ACCESO Y POLITICAS SANITARIAS EN MEDICAMENTOS OPIOIDES EN LATINOAMERICA**

*Karen Ryan, Liliana De Lima, Martha Maurer*

## Codeína

## PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES

### 1. DISPONIBILIDAD, ACCESO Y POLITICAS SANITARIAS EN MEDICAMENTOS OPIOIDES EN LATINOAMERICA

KAREN RYAN, LILIANA DE LIMA, MARTHA MAURER

#### Fentanilo

FENTANILO		BOLIVIA	BRASIL	CHILE	COLOMBIA	COSTA RICA	ECUADOR	EL SALVADOR	GUATEMALA	HONDURAS	MÉXICO	PANAMÁ	PARAGUAY	PERÚ	URUGUAY	VENEZUELA
FORMULACIÓN	POTENCIA															
Parche transdérmico	12.5 mcg/h		X													
	25 mcg/h	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
	50 mcg/h	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
	75 mcg/h	X	X								X	X				
	100 mcg/h		X		X	X		X			X	X				
Ampollas	50 mcg/mL		X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X	X
	100 mcg/mL				X											

#### Buprenorfina

BUPRENORFINA		ARGENTINA	CHILE	COLOMBIA	ECUADOR	MÉXICO	PERÚ
FORMULACIÓN	POTENCIA						
Tabletas sublinguales	0.2 mg/tab				X		
	0.4 mg/tab						
Ampolla	0.3 mg/ml					X	
Parche transdérmico (7 dífas)	5 µg/h	X					
	10 µg/h	X					
	20 µg/h	X					
Parche transdérmico (3 dífas)	35 µg/h		X	X	X	X	X
	52.5 µg/h					X	
	70 µg/h						

#### Hidromorfona HCL

HIDROMORFONA HCL		BELICE	BRASIL	COLOMBIA	MÉXICO
FORMULACIÓN	POTENCIA				
Tabletas de liberación inmediata	2 mg/tab				X
	2.5 mg/tab			X	
	4 mg/tab	X			X
	5 mg/tab			X	
	8 mg/tab	X			
	32 mg/tab	X			
	46 mg /tab	X			
Ampollas	1 mg/mL				
	2 mg/mL				X
	4 mg/mL				
	10 mg/mL				

## PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES

### 1. DISPONIBILIDAD, ACCESO Y POLITICAS SANITARIAS EN MEDICAMENTOS OPIOIDES EN LATINOAMERICA

KAREN RYAN, LILIANA DE LIMA, MARTHA MAURER

#### Metadona

METADONA		ARGENTINA	BOLIVIA	BRASIL	CHILE	COLOMBIA	COSTA RICA	EL SALVADOR	GUATEMALA	MÉXICO	PERÚ	URUGUAY	VENEZUELA
FORMULACIÓN	POTENCIA												
Tabletas	4 mg/tab		X										
	5 mg/tab	X	X				X		X	X	X	X	X
	10 mg/tab	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
	40 mg/tab	X				X							X
Solución oral	10 mg/2mL												
Ampollas	10 mg/2mL			X	X								X

#### Hidrocodona

HIDROCODONA		COLOMBIA	EL SALVADOR	GUATEMALA
FORMULACIÓN	POTENCIA			
Tabletas (combinación)	5 mg hidrocodona/200 mg ibuprofeno	X		
	2.5 mg hidrocodona/225 mg paracetamol			X
	5 mg hidrocodona/500 mg paracetamol	X		
	7.5 mg hidrocodona/650 mg paracetamol		X	

## **PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES**

## **1. DISPONIBILIDAD, ACCESO Y POLITICAS SANITARIAS EN MEDICAMENTOS OPIOIDES EN LATINOAMERICA**

*Karen Ryan, Liliana De Lima, Martha Maurer*

## Morfina (Sulfato y Clorhidrato)

## PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES

### 1. DISPONIBILIDAD, ACCESO Y POLITICAS SANITARIAS EN MEDICAMENTOS OPIOIDES EN LATINOAMERICA

KAREN RYAN, LILIANA DE LIMA, MARTHA MAURER

#### Tramadol HCL

TRAMADOL HCL		ARGENTINA	BELICE	BOLIVIA	BRASIL	CHILE	COLOMBIA	COSTA RICA	ECUADOR	EL SALVADOR	GUATEMALA	HONDURAS	MÉXICO	PANAMÁ	PARAGUAY	PERÚ	R. DOMINICANA	URUGUAY	VENEZUELA
FORMULACIÓN	POTENCIA																		
Tabletas	25 mg												X						
	50 mg	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	75 mg																	X	
	100 mg				X						X								X
Cápsulas liberación sostenida	50 mg	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
	100 mg	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	150 mg	X		X		X		X		X	X	X		X		X	X		X
	200 mg	X		X		X		X		X	X	X		X		X	X		
Gotas	20 mg/mL			X			X												
	50 mg/mL					X										X		X	
	100 mg/mL					X		X		X			X	X			X	X	
Jarabe	2.5 mg/mL						X			X						X			
Ampollas	50 mg/mL	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	100 mg/2mL	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Supositorios	100 mg																	X	
Tabletas (combinación)	37.5 tramadol/325 mg paracetamol	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	37.5 tramadol/500 mg paracetamol															X			

## PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES

### 1. DISPONIBILIDAD, ACCESO Y POLITICAS SANITARIAS EN MEDICAMENTOS OPIOIDES EN LATINOAMERICA

KAREN RYAN, LILIANA DE LIMA, MARTHA MAURER

#### REFERENCIAS:

1. Organización Mundial de la Salud. Programa de Acceso a Medicamentos Fiscalizados [en línea] [fecha de acceso 9 de marzo de 2010] URL disponible en: [http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality\\_safety/sub\\_int\\_control/en/index.html](http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality_safety/sub_int_control/en/index.html)
2. Declaración de la Profesora Sevil Atasoy, Presidente de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes al Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas, el 30 de Julio de 2009 [en línea] [fecha de acceso 21 de febrero de 2010] URL disponible en: [http://www.incb.org/documents/President\\_statements\\_09/2009\\_ECOSOC\\_Substantive\\_Session\\_published.pdf](http://www.incb.org/documents/President_statements_09/2009_ECOSOC_Substantive_Session_published.pdf)
3. Naciones Unidas. Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes. Enmendada por el Protocolo de 1972 de Modificación de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, 1961. Nueva York, NY: Naciones Unidas; 1977.
4. United Nations. Convention on Psychotropic Substances, 1971. Vienna, Naciones Unidas, 1971.
5. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. Reporte de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes para 2008. Viena, Austria: Naciones Unidas; 2009.
6. Organización Mundial de la Salud. Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. 15ª Lista. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud [en línea] 2007 [fecha de acceso 11 de junio de 2010] URL disponible en: [http://www.who.int/medicines/publications/08\\_SPANISH\\_FINAL\\_EML15.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/08_SPANISH_FINAL_EML15.pdf)
7. Organización Mundial de la Salud. Medicamentos Esenciales. Ginebra, Suiza. [en línea] [fecha de acceso 9 de noviembre de 2009] URL disponible en: [http://www.who.int/topics/essential\\_medicines/es/](http://www.who.int/topics/essential_medicines/es/)
8. De Lima, L. Asegurando la disponibilidad de medicamentos: desarrollo de una lista de medicamentos esenciales en Cuidados Paliativos. Medicina Paliativa. 2008; 14(4): pp.250-256.
9. IAHPc Lista de Medicamentos Esenciales en Cuidados Paliativos [en línea] [fecha de acceso 17 de marzo de 2010] URL disponible en: <http://www.hospicecare.com/resources/pdf-docs/iahpc-list-em-sp.pdf>
10. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. Drogas Narcóticas: Previsiones de las necesidades mundiales para 2009 - Estadísticas de 2007. Viena, Austria: Naciones Unidas; 2008. 41 Uso de Opioides en Tratamiento del Dolor: Manual para Latinoamérica.
11. Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin Carbone Cancer Center. World Health Organization Collaborating Center for Policy and Communications in Cancer Care. Primary data source: International Narcotics Control Board.
12. Organización Mundial de la Salud. Alivio del dolor en el cáncer: Con una Guía sobre la Disponibilidad de Opioides. Segunda ed. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 1996.
13. Organización Mundial de la Salud. Guiding principles for small national drug regulatory authorities. World Health Organ Drug Info. 1989; 3(2):43-50.
14. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. Reporte de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes para 1995: Disponibilidad de Opioides para las Necesidades Médicas. Nueva York, NY: Naciones Unidas [en línea] 1996 [fecha de acceso 9 de junio de 2010] URL disponible en: <http://www.incb.org/pdf/e/ar/1995/suppl1en.pdf>
15. Mercadante S. Costs are a further barrier to cancer pain management. J Pain Symptom Manage. 1999 Jul;18(1):3-4.
16. Moyano J, Ruiz F, Esser S, Bruera E, Vainio A. Latin American survey on the treatment of cancer pain. Eur J Palliat Care. 2006;13(6):236-240.
17. De Conno F, Ripamonti C, Brunelli C. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: 'Are we killing off morphine?'. Palliat Med. 2005; 19:179-184.
18. De Lima L, Sweeney C, Palmer JL, Bruera E. Potent analgesics are more expensive for patients in developing countries: A comparative study. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2004;18(1):59-70.
19. Wenk R, Bertolini M, De Lima L. Analgésicos Opioides en Latinoamérica: La Barrera de Accesibilidad Supera la de Disponibilidad. Medicina Paliativa 2004; vol. 11, pp 148-151.
20. Ministerio de Salud de la República de Panamá. Resolución 499 del 21 de Junio de 2010 por la cual se crea el Programa Nacional de Cuidados Paliativos. Gaceta Oficial Digital (No. 26570) Martes 6 de julio de 2010.
21. León MX, De Lima L, Florez S, Torres M, Daza M, Mendoza L, et al. Improving availability of and access to opioids in Colombia: description and preliminary results of an action plan for the country. J Pain Symptom Manage. 2009 Nov;38(5):758-66. Epub 2009 Sep 24.

## PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES

### 2. PROGRAMA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD PARA EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS FISCALIZADOS\*

*WILLEM SCHOLTEN, ELIZABETH FINNEY*

Con excepción de pocos países industrializados, el acceso a muchos medicamentos fiscalizados con base en los tratados internacionales es deficiente en todo el mundo y el cumplimiento de la octava meta de los Objetivos de Desarrollo del Milenio:

"Proporcionar acceso a los medicamentos esenciales en los países en desarrollo"(1), parece muy lejana para los medicamentos opioides.

Los medicamentos fiscalizados se usan en terapia en:

- Dolor moderado o intenso
- Dependencia a los opioides
- Complicaciones obstétricas

Por ser este Manual específico para el manejo y tratamiento del dolor, este capítulo se focalizará en la disponibilidad y el acceso a los medicamentos fiscalizados en la terapia analgésica.

#### Tratamiento del Dolor

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que 5.000 millones de personas viven en países que carecen de medicamentos fiscalizados o el acceso a ellos es deficiente y no tienen posibilidad de recibir tratamiento para el dolor moderado o severo.

En los países donde el consumo es inadecuado, cada año decenas de millones de pacientes padecen dolor.

Entre ellas se incluyen:

- Un millón de personas con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y SIDA en fase terminal.
- 5,5 millones de pacientes con cáncer avanzado.
- Cerca de un millón de pacientes que padecen lesiones causadas por accidentes y actos de violencia.
- Pacientes con enfermedades crónicas,
- Pacientes post quirúrgicos
- Mujeres en etapa de parto (110 millones de nacimientos cada año)
- Pacientes pediátricos

Se define como consumo adecuado el promedio del consumo per cápita en los primeros 20 países del Índice de Desarrollo Humano (IDH) (2) y países con acceso deficiente o sin él, aquellos donde el consumo de analgésicos opioides es inferior al 30% del consumo adecuado per cápita.

#### El tratamiento es sencillo y de bajo costo.

El dolor moderado o intenso es fácil de aliviar con analgésicos opioides como la morfina y la falta de acceso afecta todos los medicamentos fiscalizados de la lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS.

Dada su condición de esenciales, su disponibilidad para el tratamiento médico constituye un derecho humano, según se define en el Pacto Internacional sobre Derechos Económicos, Sociales y Culturales (artículo 12). El derecho a la salud (3).

#### Equilibrio entre prevención y disponibilidad para tratamiento médico

Muchos factores contribuyen a la falta de acceso a los medicamentos fiscalizados.

Es necesaria una mayor sensibilización de las instancias normativas, los profesionales de la salud y el público en general, con el fin de disipar el mito según el cual los analgésicos opioides (es decir, los analgésicos derivados del opio, como la morfina) son perjudiciales para los pacientes y causan dependencia.

El temor al síndrome de dependencia tras el tratamiento adecuado del dolor es en gran parte infundado, pues casi todos los pacientes pueden suspender la medicación opioide al final del tratamiento, sin efectos duraderos. Desde luego, el riesgo de dependencia por el uso extramédico es real y la sociedad se debe proteger contra

la desviación de estos medicamentos. La prevención debe ejercerse de una manera equilibrada, que no altere su disponibilidad para los tratamientos médicos indicados.

#### ¿Qué se ha hecho hasta el presente?

En respuesta a la Asamblea Mundial de la Salud y al Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas en el 2005 (4,5), la OMS elaboró el Programa sobre el Acceso a los Medicamentos Fiscalizados, en consulta con la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) y varias organizaciones no gubernamentales.

La estrategia se presentó y obtuvo la aprobación de la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas y la Asamblea Mundial de la Salud en el 2007.

Este programa busca superar los obstáculos que impiden el acceso a los medicamentos fiscalizados, incluidos los analgésicos opioides, que constituyen la categoría más importante.

El programa ha participado en actividades de otras organizaciones encaminadas a su primir estos obstáculos y comenzó la formulación de las directrices sobre el tratamiento del dolor. Durante los últimos años, el programa ha promovido la sensibilización acerca del problema del acceso a los medicamentos fiscalizados, a través de presentaciones en conferencias, publicaciones y en los medios de comunicación.

#### ¿Qué debe hacerse?

El Programa sobre el Acceso a los Medicamentos Fiscalizados aborda todos los aspectos que constituyen obstáculos para la obtención de estos medicamentos destinados al tratamiento médico, entre ellos: los procedimientos legislativos y administrativos y el conocimiento del tema por parte de las instancias normativas, los trabajadores de la salud, los pacientes y sus familias.

Durante la primera fase de su ejecución, el programa se dedica a la definición de los mecanismos asistenciales más eficaces y a la elaboración de las nuevas herramientas que precisa el programa. Las actividades del programa

incluyen:

#### Orientación normativa

- Formulación y difusión de pautas de tratamiento y directrices de políticas reconocidas internacionalmente.

#### Análisis de las políticas

- Realización de talleres dirigidos a los profesionales de la salud, legisladores y encargados de aplicar la ley, con el objeto de analizar y debatir el problema y formular planes nacionales de acción encaminados a solucionarlo.
- Mejora del acceso a un tratamiento eficaz mediante modificaciones de la legislación y de los procedimientos administrativos. Prestación de ayuda práctica y de capacitación.
- Respaldo a la puesta en práctica de los planes de acción a escala nacional.
- Capacitación de los profesionales de la salud en talleres sobre prescripción racional de medicamentos, provisión de materiales de información y respaldo a las universidades en el examen de sus programas de estudios.
- Talleres de capacitación dirigidos a los funcionarios públicos sobre el establecimiento de cálculos realistas de las necesidades futuras de analgésicos opioides y la compilación de estadísticas fidedignas.
- Talleres de capacitación sobre las adquisiciones, dirigidos a los inspectores de farmacia y sobre la aplicación de la ley.

#### Estudios complementarios

- Realización de encuestas sobre accesibilidad, disponibilidad, asequibilidad y uso de los medicamentos y las sustancias implicadas.

#### ¿Quiénes se benefician?

El Programa sobre el Acceso a los Medicamentos Fiscalizados presta apoyo a los gobiernos en la detección y superación de los obstáculos que entorpecen las adquisiciones y la distribución de estos medicamentos, con el fin de velar por una disponibilidad adecuada de los analgésicos opioides para el tratamiento del dolor y capacitación especial y farmacéuticos.

## PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES

### 2. PROGRAMA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD PARA EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS FISCALIZADOS\*

*WILLEM SCHOLTEN, ELIZABETH FINNEY*

El trabajo en los países se lleva a cabo en estrecha colaboración con las oficinas regionales de la OMS y los representantes de la Organización en los países. Entre los actuales individuos y organismos que apoyan el Programa sobre el Acceso a los Medicamentos Fiscalizados se cuentan expertos nacionales e internacionales de atención de salud, el Centro Colaborador de la OMS para la política y las comunicaciones en la atención del cáncer de la Universidad de Wisconsin (PPSG-siglas en inglés) y las asociaciones profesionales nacionales e internacionales como el Comité de los Estados Unidos para el Alivio del Dolor en el Cáncer, la Asociación Internacional para la Reducción del Daño (IHRA por sus siglas en inglés), la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés), la Asociación Internacional de Hospicios y Cuidados Paliativos (IAHPC por sus siglas en inglés), las Asociaciones Europea, Africana y Latinoamericana de Cuidados Paliativos y el Observatorio Internacional del Cuidado al Final de la Vida.

#### ¿Cuáles serán los efectos del programa?

Entre los resultados previstos del Programa sobre el Acceso a los Medicamentos fiscalizados se cuentan las normas internacionalmente reconocidas sobre el tratamiento clínico con medicamentos fiscalizados, las herramientas y la capacidad nacional de evaluar las tendencias de la disponibilidad de los opioides y las necesidades futuras de medicamentos fiscalizados, un examen de las políticas y la legislación nacional en materia de estos medicamentos, la presencia de trabajadores nacionales de salud capacitados en el uso racional de los medicamentos fiscalizados y la elaboración de programas de estudios que contemplen el uso de los mismos.

Los beneficiarios directos del programa son las autoridades nacionales como las autoridades normativas, administradores nacionales de la atención de salud, profesionales sanitarios y funcionarios encargados de hacer cumplir la ley en los países en desarrollo, donde el acceso a la medicación contra el dolor se encuentra gravemente limitada. Los beneficiarios indirectos y finales del Programa sobre el Acceso a los Medicamentos Fiscalizados son las personas que necesitan estos medicamentos, en particular los pacientes que padecen cáncer, dolor crónico, neuropatía diabética, neuropatía

asociada con la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), drenocitosis, dolor preoperatorio y posquirúrgico, dolor traumático, las mujeres durante el parto, los recién nacidos, los niños y, en especial, los pacientes pediátricos de países en desarrollo y aquellos con dependencia a los opioides y sus comunidades.

El Programa sobre el Acceso a los Medicamentos Fiscalizados constituye la primera y única iniciativa mundial en este campo, que valora los mecanismos nacionales mediante la provisión de directrices basadas en datos científicos, análisis de políticas, capacitación y ayuda práctica. Las directrices clínicas, las herramientas y los materiales didácticos preparados en el programa proporcionarán a los gobiernos nacionales normas universales internacionalmente reconocidas sobre el uso clínico de los medicamentos fiscalizados.

#### Información complementaria

Se puede obtener mayor información sobre el marco del Programa sobre el Acceso a los Medicamentos Fiscalizados, los tipos de obstáculos al acceso a estos medicamentos y las referencias bibliográficas, en el sitio web sobre medicamentos de la OMS:  
[http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality\\_safety/sub\\_int\\_control/en/index.html](http://www.who.int/entity/medicines/areas/quality_safety/sub_int_control/en/index.html)

## **PRIMERA PARTE: DISPONIBILIDAD Y ACCESIBILIDAD DE OPIOIDES**

### **2. PROGRAMA DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD PARA EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS FISCALIZADOS\***

*WILLEM SCHOLTEN, ELIZABETH FINNEY*

#### **REFERENCIAS:**

1. United Nations. The Millennium Development Goals, Goal 8 (Target 4) "In cooperation with pharmaceutical companies, provide access to affordable essential drugs in developing countries". United Nations [en línea] [fecha de acceso 22 de mayo de 2010] URL disponible en: [http://mdgs.un.org/unsd/mdg/Resources/Static/Products/Progress2008/MDG\\_Report\\_2008\\_En.pdf#page](http://mdgs.un.org/unsd/mdg/Resources/Static/Products/Progress2008/MDG_Report_2008_En.pdf#page)
2. Naciones Unidas. Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD). ONU. Disponible en: <http://hdr.undp.org/es/>
3. General Comment 14. The right to the highest attainable standard of health (article 12 of the International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights) CESCR Twenty-second session Geneva, 25 April-12 May 2000, paragraph 12.
4. Asamblea Mundial de Salud. Resolución 58. 22 Mayo 25 de 2005. [en línea] [fecha de acceso 11 de junio de 2010] URL disponible en: [http://www.who.int/cancer/media/news/WHA58\\_22-sp.pdf](http://www.who.int/cancer/media/news/WHA58_22-sp.pdf)
5. United Nations-Economic and Social Council (ECOSOC). Resolution 2005/25. Treatment of pain using opioid analgesics [en línea] [fecha de acceso 11 de junio de 2010] URL disponible en: <http://www.pfcmc.com/en/ecosoc/docs/2005/resolution%202005-25.pdf>

## **SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES**

**1 MECANISMOS SUPRAESPINALES, ESPINALES Y PERIFERICOS  
DE LA ANALGESIA OPIOIDE**

**2 FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES**

**3 TOLERANCIA, DEPENDENCIA Y ADICCIÓN A LOS OPIOIDES**

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 1. MECANISMOS SUPRAESPINALES, ESPINALES Y PERIFÉRICOS DE LA ANALGESIA OPIOIDE

VÍCTOR TORTORICI

#### Receptores Opioides

Los receptores opioides son proteínas G acopladas a segundos mensajeros, cuyos ligandos naturales son los opioides endógenos (dinorfinas, encefalinas, endorfinas, endomorfinas y nociceptina, entre otros) (1-3).

Los opioides exógenos también tienen como blanco a estos receptores.

Se encuentran tanto en el SNC, como a nivel periférico. En su designación se emplean letras griegas, que en algunos casos se relacionan con el agonista que sirve de referencia a cada clase (1,2,4). Algunos autores consideran la existencia de un cuarto tipo de receptor opioide, conocido con el nombre de Orafina FQ (OFQ, ORL1) (5).

Su denominación se debe a que, al ser caracterizado, se consideró huérfano (orphan) de ligandos específicos tradicionales. Su ligando endógeno es la nociceptina, un péptido de 17 aminoácidos, con cierto parecido a la dinorfina.

Su presencia ha sido descrita en cerebro (corteza, amígdala, hipocampo, habénula, hipotálamo y médula espinal). Este receptor comparte al menos 60% de homología con los otros receptores opioides, pero no resulta antagonizado por la administración de naloxona (5).

La Unión Internacional de Farmacología propuso la nomenclatura OP (Opioids Peptides), con un subíndice que indica el orden cronológico de su clonación (OP1, OP2, OP3 y OP4) para  $\delta$ ,  $\kappa$  y OFQ, respectivamente; sin embargo, esta nomenclatura ha sido ignorada (6).

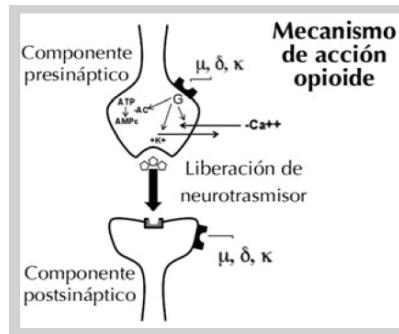
Cada receptor posee un extremo N-terminal localizado a nivel extracelular, 7 hélices transmembranales, 3 asas intracelulares, 3 asas extracelulares y un extremo C-terminal de ubicación intracelular (1-3).

Diferentes genes controlan la expresión de los tres principales tipos de receptores ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) (2). La existencia de diferentes subclases para cada tipo de receptor opioide aparentemente depende de la posibilidad de que los monómeros del receptor se reagrupen para formar heterodímeros o hetero-oligómeros, cuyas propiedades difieren de las moléculas originales. Estas agrupaciones también se unirían a distintas clases de proteínas G, lo cual explicaría las diferencias de afinidad y eficacia.

Cuando un receptor opioide resulta activado por su ligando, se inicia la cascada de pasos relacionados con su proteína G ( $\gamma$ ). Inicialmente, el receptor cambia de forma e interactúa con la proteína G en el lado intracelular. Seguidamente, la subunidad "a" de la proteína G intercambia una molécula de GDP por una de GTP, lo cual provoca su separación de las subunidades "b" y "g".

Luego, la subunidad "a" se difunde a través de la membrana hasta encontrar su blanco. Esto puede conllevar a la unión con la enzima adenilato-ciclasa, con la consecuente inhibición de la producción del segundo mensajero AMPc y la afectación de una serie de cascadas de señalización que promueven la excitabilidad neuronal, que regulan la actividad de genes y la actividad de fosfatasa y quinasa (3).

De igual manera, la subunidad "a" de la proteína G puede cambiar la función de un canal iónico, por ejemplo incrementando la conductancia del canal de potasio (generando hiperpolarización y disminución de la duración del potencial de acción) o disminuyendo la entrada de calcio a través de canales voltaje-dependientes, reduciendo así la liberación de neurotransmisores (ver figura).



Vistas en conjunto, todas estas acciones conllevan a una reducción de la excitabilidad neuronal, con la consecuente disminución del tráfico de información nociceptiva en la vía del dolor y el respectivo logro de analgesia (2). Luego de un tiempo, el GTP es convertido en GDP, con lo cual el sistema retorna a su estado inicial de inactivación, con la reasociación de las tres subunidades de la proteína G (7).

Para muchos, la inhibición de la liberación de neurotransmisores a nivel presináptico se considera la principal acción de los opioides en el sistema nervioso y posee características inhibitorias (3).

Sin embargo, esta inhibición presináptica podría significar un estado excitatorio en el componente postsináptico, debido a la remoción de un efecto inhibitorio. No obstante, si el opioide administrado también posee un efecto postsináptico, el efecto excitatorio se vería opacado.

En base a las características de afinidad (fortaleza de la interacción) por su receptor y de su eficacia (efecto como consecuencia de la interacción) un opioide puede ser clasificado como:

- a. Agonista: cuando posee ambas características
- b. Antagonista: si tiene afinidad, pero no eficacia
- c. Agonista parcial: si tiene afinidad, pero su eficacia es limitada

Un opioide también puede ser clasificado como agonista-antagonista dependiendo de las propiedades que

experimenta frente a más de un tipo de receptor (2). Estas características deben ser tomadas en cuenta a la hora de efectuar una indicación, al momento de escalar una dosis o incluso al momento de generar interacciones positivas.

En relación a esto último, se conoce que agonistas de tipo  $\delta$  pueden mejorar la eficacia de agonistas de tipo  $\mu$  y antagonistas de tipo  $\delta$  pueden prevenir o disminuir el desarrollo de tolerancia inducida por agonistas  $\mu$  (8). Estos resultados sugieren que nuevos desarrollos con propiedades mixtas pueden ser capaces de generar una mejor analgesia, con menores efectos colaterales.

Luego de la unión del receptor con su opioide respectivo se produce una internalización de ese complejo que resulta ser agonista-dependiente (9). Para algunos, dicha internalización puede ser responsable de la aparición de fenómenos de tolerancia analgésica o de fenómenos paradójicos como la hiperalgesia y la alodinia asociada al uso de opioides. Sin embargo, no existe un acuerdo común en torno a este punto, particularmente si se considera que la morfina, el opioide de referencia, no es una droga que produce desensibilización (pérdida de la capacidad de activar al sistema efector) e internalización de sus receptores.

Además, el tráfico de algunos tipos de receptores opioides hacia la membrana neuronal también puede incrementarse en situaciones de estimulación crónica, tales como dolor crónico o exposición sostenida a opioides.

La sola interacción entre el respectivo ligando y su receptor genera un proceso de regulación de la eficacia analgésica, pero más allá de esta regulación se encuentra la debida al recambio de receptores opioides en la membrana celular, lo cual es un fenómeno típico en receptores asociados a proteínas G (9,10).

Luego de haber sido internalizados y defosforilados, los receptores pueden ser reincorporados en la membrana, ampliando el número de unidades disponibles para el acoplamiento con el ligando. También pueden seguir otro destino y luego de la internalización pueden ser degradados por proteasas presentes en los lisosomas, en cuyo caso no serán reincorporados a la membrana.

RECEPTOR	SUBTIPOS	LOCALIZACIÓN
Mu ( $\mu$ ), por el agonista morfina.	$\mu_1$ , $\mu_2$ , $\mu_3$	Cerebro (corteza, talamo, sustancia gris periacueductal) y médula espinal (sustancia gelatinosa).
Delta ( $\delta$ ), por el tejido (vaso deferente) en el cual fue caracterizado por primera vez.	$\delta_1$ , $\delta_2$ , $\delta_3$	Cerebro (amígdala, bulbo olfatorio y corteza).
Kappa ( $\kappa$ ), por el agonista ketacizolacina.	$\kappa_1$ , $\kappa_2$ , $\kappa_3$	Cerebro (hipotálamo, sustancia gris periacueductal, sistema límbico) y médula espinal (sustancia gelatinosa).

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 1. MECANISMOS SUPRAESPINALES, ESPINALES Y PERIFÉRICOS DE LA ANALGESIA OPIOIDE

VÍCTOR TORTORICI

#### Receptores opioides y sus interacciones con otros sistemas efectores

Se ha descrito que la ocupación de receptores opioides puede conllevar al reclutamiento del sistema glutamato/NMDA, con la consecuente manifestación de respuestas que se traducen en signos desagradables como la hiperalgesia o excitotoxicidad.

Este reclutamiento debe ser tomado en cuenta a la hora de involucrar otras alternativas terapéuticas que estén basadas en diferentes mecanismos de acción (11,12).

Por otra parte, se ha descrito que el receptor de NMDA está involucrado en el desarrollo de tolerancia a opioides. De hecho, el uso de antagonistas de este receptor resulta particularmente útil en el manejo de esa tolerancia o en la potenciación de la eficacia analgésica (13,14).

La eficacia del tratamiento con opioides también ha sido favorecida con el uso de inhibidores de otros sistemas enzimáticos que son responsables del metabolismo del ácido araquidónico, tales como la Ciclo-Oxigenasa (COX) y la 5-lipooxygenasa (5-LOX). Los efectos son mediados por la activación de la fosfolipasa-A<sub>2</sub> luego de la ocupación del receptor opioide y culminan con la activación de un canal de potasio dependiente del voltaje que produce un estado de hiperpolarización.

Estas acciones son revertidas con el uso de antagonistas de receptores opioides, lo cual es una clara evidencia de una interacción sinérgica que apoya el uso combinado de opioides y de inhibidores de sistemas enzimáticos como alternativas terapéuticas válidas para aliviar el dolor (15,16).

#### Ubicación de los receptores opioides y mecanismos de acción analgésica

Los receptores opioides están presentes en varias regiones del sistema nervioso que están involucradas con la transmisión del mensaje nociceptivo y con su respectivo control (17).

Resulta particularmente importante la inhibición de la liberación de neurotransmisores a partir de los aferentes

primarios en la médula espinal y la activación de la inhibición endógena que, de manera descendente y desde el tallo cerebral, controla el tráfico espinal (18,19). Sin embargo, pese a la intensa investigación en este campo, el conocimiento claro de las acciones celulares en las distintas localizaciones aún no está del todo entendido.

#### Receptores opioides centrales

##### Acción supraespinal

Este efecto ha quedado demostrado al administrar opioides por vía intraventricular y al microinyectar opioides en animales experimentales mediante procedimientos estereotáxicos.

Los estudios han demostrado que los receptores opioides están funcionalmente acoplados a la regulación de la respuesta de los animales ante la aplicación de estímulos nocivos que sean capaces de iniciar el tráfico de información desde los aferentes primarios (3). De acuerdo a los resultados, varias localizaciones supraespinales están involucradas en el efecto analgésico alcanzado.

Entre ellas destacan la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo (SGPA) y un área de localización más caudal, en el tallo cerebral, que incluye el núcleo rafe magnus y las estructuras que lo rodean (18). También se mencionan la amígdala, el núcleo accumbens, la sustancia nigra y el locus ceruleus. Estas localizaciones se corresponden de manera muy cercana a las que han sido determinadas en estudios de distribución de receptores en primates y humanos.

En la mayoría de estas áreas, pero fundamentalmente en la SGPA, los efectos aparentan ser mediados, en su mayoría, por los receptores  $\mu$ . Estos efectos han sido revertidos por el uso de naloxona, un antagonista específico de receptores opioides. Las evidencias indican que la acción opioide favorece el control inhibitorio descendente del tráfico de información nociceptiva en la médula espinal, disminuyendo las respuestas de las neuronas nociceptivas específicas y de las neuronas de Amplio Rango Dinámico (ARD) a la activación de los aferentes primarios (18). Esta inhibición está favorecida por el incremento del recambio de serotonina y noradrenalina en la médula espinal, que ocurre en respuesta a la microinyección de morfina supraespinal. Es por ello que la aplicación espinal de antagonistas, tales como fentolamina o metisergide,

revierten los efectos de la administración supraespinal del opioide.

Esta liberación espinal de neurotransmisores, luego de la aplicación supraespinal de opioides, apoya la existencia de un flujo bulbo-espinal de información descendente que posee la capacidad de modular la información nociceptiva en el asta dorsal.

Por otra parte, la microinyección de opioides en estas zonas supraespinales es capaz de modificar la actividad de zonas de ubicación más rostral. Por ejemplo, la microinyección de morfina en la SGPA provoca un incremento en la liberación de opioides endógenos ( $\beta$ -endorfina) en el núcleo accumbens. Estas evidencias ponen de manifiesto la compleja red de interacciones que se integra a la modulación endógena de la información nociceptiva (18).

La administración de opioides a este nivel ha permitido contribuir a la definición del sustrato neural responsable de la acción de este grupo de drogas y a la construcción de nuevos desarrollos teóricos que buscan mejorar el tratamiento del dolor.

##### Acción espinal

El efecto a nivel espinal ha sido demostrado no solo en estudios electrofisiológicos en animales experimentales, en administraciones iontoforéticas y en estudios conductuales, sino también en experiencias efectuadas en humanos (19). Estas evidencias enfatizan la ocurrencia de una regulación significativa de la información transportada por los aferentes primarios en el asta dorsal de la médula espinal (3). Dichos estudios constituyen la base de la administración epidural o intratecal de opioides en la práctica clínica y es evidente que la administración a este nivel posee un mayor impacto terapéutico que la efectuada a nivel supraespinal (19). Por ejemplo, es frecuente el uso de opioides a nivel espinal para tratar el dolor agudo posoperatorio luego de intervenciones abdominales altas y bajas. De igual manera, se ha podido controlar el dolor asociado a toracotomías y a reconstrucción vascular en miembros inferiores. Por su parte, el control del dolor asociado a labores de parto sigue siendo un tema controversial, puesto que en algunas experiencias no se han producido resultados favorables, mientras que en otras se refiere una abolición significativa del dolor. Al parecer, ciertos opioides son más efectivos que otros para aliviar estas molestias y algunos autores coinciden en que

la falta de efectividad puede deberse a una falla en el bloqueo de la actividad simpática luego de la administración de morfina (19). Adicionalmente, el dolor asociado a metástasis, el relacionado con problemas en espalda baja y el dolor isquémico han sido reducidos de manera significativa con la administración espinal de opioides (19).

Las acciones descritas son dosisdependientes, esteroespecíficas y antagonizadas por naloxona, similar a lo que ocurre al administrar opioides por vía sistémica, por lo que no queda duda de que los efectos observados dependen de la ocupación de receptores específicos, que al ser estimulados por el ligando correspondiente provocan una elevación del umbral nociceptivo (19).

Cuando se administran en dosis analgésicas, los opioides espinales tienen poco efecto sobre la función motora voluntaria y en la actividad refleja monosináptica, indicando que esta vía de administración ejerce un efecto regulatorio sobre los sistemas de transmisión nociceptiva que son activados por poblaciones específicas de aferentes primarios (19). Se cree que los opioides antagonizan de manera preferencial la descarga de las neuronas de segundo orden, que a su vez depende de la actividad de los aferentes primarios. Este modo de acción que aparenta ser presináptico (por la reducción del contenido cuántico de la sinapsis) está localizado a nivel de las dendritas de los aferentes primarios y antagoniza la liberación de neurotransmisores tales como la sustancia P.

Otras investigaciones ponen en duda si el efecto opioide es directo sobre los aferentes primarios o si este resulta de la acción sobre interneuronas.

El hecho de que luego de rizotomías extensivas aún ocurre la unión de los opioides a sus receptores, podría indicar que la unión del complejo ligando-receptor debe estar ocurriendo en membranas celulares que no se hayan afectado por el procedimiento (19). Adicionalmente, la unión de opioides a receptores presentes en membranas de localización postsináptica a los aferentes primarios también ha sido apoyada en preparaciones *in vivo* e *in vitro* y para muchos constituye el principal mecanismo de acción de estos agentes (19).

Las afirmaciones anteriores son consistentes con la idea de que los opioides pueden ejercer una significativa porción

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 1. MECANISMOS SUPRAESPINALES, ESPINALES Y PERIFÉRICOS DE LA ANALGESIA OPIOIDE

VÍCTOR TORTORICI

de su actividad en el extremo más superficial del asta dorsal de la médula espinal, la sustancia gelatinosa, una zona distante de las láminas más profundas en las que se encuentran las neuronas ARD, en la que se ha demostrado una alta densidad de receptores opioides (19). Sin embargo, la aplicación iontoporética de opioides en la sustancia gelatinosa o la administración intratecal de estos agentes también es capaz de inhibir la descarga nociceptiva en las neuronas ARD.

Estos resultados indican que la administración de un opioide en la superficie de la médula espinal primeramente ejerce un efecto en la vecindad de la sustancia gelatinosa, pero luego el frente de difusión del fármaco alcanza zonas más profundas, como la lámina V y allí afecta a las neuronas ARD (19). Tampoco se descarta que la administración espinal de opioides logre afectar por difusión del agente a las raíces de entrada y a sus respectivos ganglios.

En síntesis, la administración espinal de opioides permite alcanzar altas concentraciones en los sitios en los que existe una mayor densidad de receptores, empleando dosis más bajas que las utilizadas a nivel sistémico y evitando así la frecuencia de aparición de signos colaterales no deseados (20). Además, para pacientes en quienes la vía oral o transdérmica no esté permitida, la administración espinal es una alternativa de elección. Sin embargo, no deben olvidarse factores tales como densidad, volumen, concentración, pKa, coeficiente de partición agua/aceite, peso molecular y unión a proteínas, ya que todos ellos tienen capacidad de influir en el tiempo de instalación del efecto analgésico, en su permanencia y en la difusión a partir del sitio de administración (20).

#### Receptores opioides periféricos

Originalmente se pensaba que la expresión de los genes que codificaban a los receptores opioides solo ocurría en el SNC, pero existen evidencias de que la expresión también ocurre a nivel periférico; por ejemplo, en los ganglios de las raíces dorsales, en células endocrinas y en células del sistema inmune. En el Sistema Nervioso Periférico (SNP) se encuentran receptores opioides en las fibras nerviosas sensoriales y simpáticas de la piel y las articulaciones, en los plexos submucosos del intestino, en la vejiga urinaria y en los conductos deferentes (21,22).

Se cree que a nivel gastrointestinal la expresión es constitutiva, a diferencia de lo que ocurre en piel y articulaciones, donde los receptores se expresan luego de una lesión y cuando ocurren cambios inflamatorios. Estos receptores poseen las mismas características que los receptores opioides centrales y similares mecanismos de acción (23).

Durante la inflamación, la ruptura del perineuro, como consecuencia de la respuesta inflamatoria local, puede facilitar la unión de ligandos a los receptores opioides. Por otra parte, la acidosis local puede potenciar la interacción de los receptores a sus proteínas G, incrementando la eficacia analgésica. Durante la inflamación también se incrementa el transporte axonal (centrípeto y centrífugo) de receptores sintetizados en los ganglios de las raíces dorsales (21,24,25).

Desde el punto de vista terapéutico, la expresión de receptores opioides periféricos permite la producción de un efecto analgésico local, sin efectos secundarios, por ejemplo al emplear la administración intraarticular de morfina durante la cirugía de rodilla, durante la aplicación en heridas cutáneas, en úlceras por presión, en quemaduras y en dolor de origen cutáneo (24). Por otra parte, los opioides agonistas de receptores κ han demostrado actividad antiinflamatoria al reducir el número y las propiedades de adhesión de leucocitos a nivel sinovial y al reducir la liberación del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-α) (21).

Las evidencias presentes sugieren que estos efectos periféricos dependen de un receptor opioide, ya que son revertidos por el uso de naloxona. Además, las acciones se manifiestan más claramente en condiciones de inflamación e hiperalgesia, lo cual indica que los opioides a nivel periférico no modifican los umbrales normales (25). De hecho, la mayoría de los aferentes periféricos son típicamente silentes, pero en inflamación adquieren un significativo nivel de actividad espontánea.

#### Consideraciones finales

Los opioides siguen siendo los fármacos más empleados para el tratamiento del dolor agudo o crónico de intensidades moderadas a severas, pero lamentablemente su acción analgésica puede verse opacada por la aparición

de efectos secundarios no deseados. Sin embargo, es infrecuente un nivel de toxicidad peligrosa, en especial si los agentes se administran de manera controlada.

La morfina sigue siendo el principal agente de referencia en la terapia con opioides, pero en nuestros países existen regulaciones estrictas que en muchos casos impiden su uso y fomentan un recelo innecesario hacia estos fármacos.

Este nivel de desconfianza puede obedecer al desconocimiento de los mecanismos que subyacen en cada patología y que deberían regir la selección de las mejores alternativas terapéuticas disponibles. Debemos sumar esfuerzos para promover nuevos desarrollos y políticas de aplicación que resulten más efectivas y accesibles, para favorecer el uso de estos excelentes recursos terapéuticos y garantizar el alivio del sufrimiento de los pacientes.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 1. MECANISMOS SUPRAESPINALES, ESPINALES Y PERIFÉRICOS DE LA ANALGESIA OPIOIDE

VÍCTOR TORTORICI

#### REFERENCIAS:

1. Pattinson KTS. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth.* 2008 Jun;100(6):747-58. Epub 2008 May 1.
2. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53.
3. Chahl LA. Experimental and clinical pharmacology: opioids-mechanisms of action. *Australian Prescriber.* 1996;19(3):63-65.
4. Henriksen G, Willoch F. Imaging of opioid receptors in the central nervous system. *Brain.* 2008 May;131(Pt 5):1171-96. Epub 2007 Nov 29.
5. Calo'G, Guerini R, Rizzi A, Salvadori S, Regoli D. Pharmacology of nociceptin and its receptor: a novel therapeutic target. *Br J Pharmacol.* 2000 Apr;129(7):1261-83.
6. Dhawan BN, Cesselin F, Raghuram R, Reisine T, Bradley PB, Portoghesi PS, et al. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev.* 1996 Dec;48(4):567-92.
7. Goodsell DS. The molecular perspective: morphine. *Oncologist.* 2004;9(6):717-8.
8. Ananthan S. Opioid ligands with mixed mu/delta opioid receptor interactions: an emerging approach to novel analgesics. *AAPS J.* 2006 Mar 10;8(1):E118-25.
9. Zuo Z. The role of opioid receptor internalization and beta-arrestins in the development of opioid tolerance. *Anesth Analg.* 2005 Sep;101(3):728-34.
10. Bie B, Pan ZZ. Trafficking of central opioid receptors and descending pain inhibition. *Mol Pain.* 2007 Dec 4;3:37.
11. Ghelardini C, Galeotti N, Vivali E, Norcini M, Zhu W, Stefano GB, et al. Molecular interaction in the mouse PAG between NMDA and opioid receptors in morphine-induced acute thermal nociception. *J Neurochem.* 2008 Apr;105(1):91-100. Epub 2007 Nov 6.
12. Laughlin TM, Larson AA, Wilcox GL. Mechanisms of induction of persistent nociception by dynorphin. *J Pharmacol Ex Ther.* 2001 Oct;299(1):6-11.
13. Kozela E, Popik P. The effects of NMDA receptor antagonists on acute morphine antinociception in mice. *Amino Acids.* 2002;23(1-3):163-8.
14. Fischer BD, Carrigan KA, Dykstra LA. Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on acute morphine-induced and l-methadone-induced antinociception in mice. *J Pain.* 2005 Jul;6(7):425-33.
15. Christie MJ, Connor M, Vaughan CW, Ingram SL, Bagley EE. Cellular actions of opioids and other analgesics: implications for synergism in pain relief. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000 Jul;27(7):520-3.
16. Vanegas H, Tortorici V. Opioidergic effects of nonopiod analgesics on the central nervous system. *Cell Mol Neurobiol.* 2002 Dec;22(5-6):655-61.
17. Snyder SH, Pasternak GW. Historical review: Opioid receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2003 Apr;24(4):198-205.
18. Dickenson AH, Le Bars D. Supraspinal morphine and descending inhibitions acting on the dorsal horn of the rat. *J Physiol.* 1987 Mar;384:81-107.
19. Yaksh TL. Spinal opiate analgesia: characteristics and principles of action. *Pain.* 1981 Dec;11(3):293-346.
20. Wagemans MF, Zuurmond WW, de Lange JJ. Long-Term Spinal Opioid Therapy in Terminally Ill Cancer Pain Patients. *Oncologist.* 1997;2(2):70-75.
21. Sawynok J. Topical and peripherally acting analgesics. *Pharmacol Rev.* 2003 Mar; 55(1):1-20.
22. Stein C, Hassan AH, Lehrberger K, Giebing J, Yassouridis A. Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet.* 1993 Aug 7;342(8867):321-4.
23. Rivière PJ. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. *Br J Pharmacol.* 2004 Apr;141(8):1331-4. Epub 2004 Mar 29.
24. Smith HS. Peripherally-acting opioids. *Pain Physician.* 2008 Mar;11(2 Suppl):S121-32.
25. Bates JJ, Foss JF, Murphy DB. Are peripheral opioid antagonists the solution to opioid side effects? *Anesth Anal.* 2004 Jan;98(1):116-22.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

**ROSA BUITRAGO, MARNIE LOSADA, GLADYS APONTE, ELOYMAR RIVERO, ENRIQUE BLANCO**

La adormidera es uno de los agentes farmacológicos más antiguos extraídos de las cápsulas de la amapola, con propiedades sedantes, analgésicas y euforizantes. Su jugo es el denominado opio (1), del cual se han aislado más de 20 alcaloides y el más activo es la morfina (2).

La morfina y otros alcaloides naturales del opio han dado lugar a una gran cantidad de compuestos que comparten total o parcialmente sus propiedades analgésicas.

Los opioides endógenos ejercen un efecto parecido al opio (3) y son responsables de diversas funciones del Sistema Nervioso Central (SNC) y periférico. Hasta ahora se han aislado tres tipos: endorfinas, encefalinas y dinorfinas. Tanto los opioides endógenos como los exógenos se acoplan a receptores específicos localizados en el SNC y periférico, ejerciendo una clara modulación de la respuesta al dolor.

### Los opioides se pueden clasificar de varias formas:

#### A. Según su composición química en:

- Fenantrenos (codeína, morfina, hidrocodona, oxicodeona y oximorfona)
- Fenilheptilaminas (metadona y propoxifeno)
- Fenilpiperidinas (alfentanil, fentanil, meperidina, sufentanil)
- Morfinas (levorfanol)

Normalmente si una persona es hipersensible a un opioide, lo será para un fármaco del mismo grupo. Adicionalmente, los opioides excepto el fentanil y sus derivados, tienen la propiedad de degranular el mastocito, generando liberación de histamina y otros mediadores pudiendo producir enrojecimiento, hipotensión y broncoespasmo. Los opioides que liberan histamina deben evitarse en paciente con historia de enfermedades reactivas de las vías aéreas (4).

#### B. Según su potencia analgésica

Opioides débiles: (codeína, dextropropoxifeno, tramadol, nalbufina) Opioides potentes: (morfina, petidina, fentanil, buprenorfina, oxicodeona, metadona)

#### C. Funcional o Mecanicista

La búsqueda de medicamentos que igualaran o mejoraran las propiedades analgésicas de la morfina sin generar

dependencia o tolerancia, llevó al desarrollo de un grupo diverso de fármacos que se agrupan en esta clasificación, que es una de las más relevantes y se basa en la acción que tienen sobre los receptores opioides:

1. **Agonistas puros:** tienen una afinidad y actividad intrínseca máxima sobre los receptores  $\mu$ . Estos son morfina, oxicodeona, meperidina, metadona y fentanil y sus derivados.

2. **Agonistas parciales:** actividad intrínseca leve sobre los receptores  $\mu$ , esto trae como consecuencia que estos opioides tengan un efecto techo o limitado en su acción analgésica.

Pueden actuar como antagonistas si se administran simultáneamente con un agonista puro. Podrían incluso interferir con el sistema endógeno de la analgesia. En este grupo está la buprenorfina.

3. **Agonistas-Antagonistas mixtos:** Son aquellos opioides capaces de actuar como agonistas sobre un receptor ( $\kappa$ ) y antagonistas sobre otro tipo ( $\mu$ ). Su uso es controversial, por cuanto pueden contrarrestar el efecto analgésico inducido por agonistas puros o por el del sistema endógeno de analgesia. En este grupo se encuentran la pentazocina, el butorfanol y la nalbufina.

4. **Antagonistas puros:** tienen afinidad por los receptores, pero carecen de actividad intrínseca, de manera que actúan impidiendo la unión de un agonista a su receptor. Los antagonistas más usados son la naloxona y naltrexona. Recientemente, se han introducido antagonistas opioides periféricos que ofrecen la posibilidad de bloquear las acciones periféricas de los opioides y con ello los efectos adversos especialmente gastrointestinales, sin afectar a la analgesia mediada en forma central.

Estos son metilnaltrexona (derivado metilado de la naltrexona) y alvimopan un antagonista muy selectivo de los receptores periféricos (5,6).

Los opioides son el pilar fundamental para el tratamiento del dolor moderado a severo, sus ventajas analgésicas superan a otros medicamentos, sin embargo es necesario el conocimiento de la farmacología de cada uno de ellos, para el adecuado manejo terapéutico en cada caso particular.

Como grupo, los opioides serán capaces de generar - de forma característica – un efecto analgésico que cubre toda la gama de intensidades del dolor propuesta por la escala analgésica del dolor. Por otro lado, las características individuales de cada opioide permiten un mejor control del dolor, por la posibilidad de rotar de un opioide a otro o de una vía de administración a otra.

Para optimizar el manejo del dolor se cuenta con dosis de rescate, la cual consiste en dosis adicionales de opioides útiles en pacientes que presentan dolor a pesar de haber recibido la medicación horaria indicada.

Por consenso, los autores de este Manual recomiendan que la dosis de rescate sea un 10% de la dosis total de 24 horas y siempre deben realizarse con formulaciones de liberación inmediata (7).

No hay límites para estas dosis y se debe individualizar cada una de las situaciones, por lo cual se pueden administrar las necesarias para obtener un puntaje menor de 4/10 o menos en la Escala Visual Análoga.

Los efectos adversos, que son comunes a la mayoría de los opioides, deben ser tomados en cuenta incluso antes de iniciar el tratamiento, en especial, estreñimiento, náusea y vómitos (8). En la sección 4 sobre Efectos de los Opioides se analiza cada uno de estos efectos.

#### REFERENCIAS:

1. Albaracín TA. La asistencia médica en España. Siglo XIX. Cuadernos de Historia de la Medicina Española, t. XII, Salamanca;1973:15-79.
2. Hill J, Kolb D. Chemistry for changing times. 11 ed. Prentice-Hall, Inc; 2006.
3. Hughes J. Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. Brain Res. 1975 May 2;88(2):295-308.
4. Gutstein H, Akil H In Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw Hill; 2006. p. 562. Chap 21.
5. Hug C. Uso intraoperatorio de opioides. En Opioides en el Control del dolor. Stein C; Masson, S.A; 2001(12):227-238.
6. Bates JJ, Foss JF, Murphy DB. Are peripheral opioid antagonists the solution to opioid side effects? Anesth Analg. 2004 Jan;98(1):116-22.
7. Geppetti P, Benfenati S. Pain Treatment with opioids: Achieving the minimal effective and the minimal interacting dose. Clin Drug Investig. 2009; 29 Suppl 1:3-16.
8. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk R, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. J Pain. 2003 Jun;4(5):231-56.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

**ROSA BUITRAGO, MARNIE LOSADA, GLADYS APONTE, ELOYMAR RIVERO, ENRIQUE BLANCO**

#### Codeína

La codeína es un agonista de los receptores  $\mu$ , clasificado como un opioide débil, con pocos efectos secundarios. La OMS lo ubica en el segundo escalón de la escalera analgésica (1). Se ha usado sola o en combinación con Antiinflamatorios No Esteroides (AINES) y paracetamol, tanto en adultos como en niños, en dolor agudo, crónico oncológico y no oncológico. También está indicada para el tratamiento de la tos (2).

La codeína, para el efecto analgésico, se comporta como un profármaco que requiere de la presencia de enzimas de Citocromo P-450 para su conversión a morfina que es el principio activo responsable de tal efecto.

La variabilidad interindividual de esta enzima en el ser humano compromete la efectividad de la codeína (3).

#### Farmacocinética

##### Absorción

Este fármaco se absorbe bien por la vía oral, incluso mejor que la morfina.

Su uso se reserva para la administración por esta vía. Luego de la administración oral el inicio de acción es en 30-60 minutos y la concentración pico se logra en 60-90 minutos. La analgesia se mantiene por 4 a 6 horas. La vida media de la codeína en plasma es de 2.5 a 3.5 horas (3).

##### Distribución

Su volumen de distribución es de 2.2 lt/kg lo que indica que se distribuye más allá de los compartimentos que incluyen el agua corporal total. Sin embargo, en cuanto al efecto analgésico se trata de un profármaco, es decir, debe ser convertido en morfina. Por lo tanto, para los efectos de este manual aplicarán los parámetros suministrados para la morfina. Para el efecto antitusivo, la codeína, por se, ejerce el efecto farmacológico (4).

##### Biotransformación y excreción

Para que la codeína pueda ejercer su efecto analgésico debe ser convertida en morfina. El 10% de la dosis administrada se convertirá en morfina; este será el metabolito responsable del efecto analgésico. Se ha observado que un 10% de la población de raza blanca no

responde al efecto analgésico de la codeína y se ha demostrado que se debe a la presencia de polimorfismo genético de la isoforma CYP2D6 en el citocromo P-450, necesario para transformar codeína en O-metilato de morfina (metabolito activo).

Esta variabilidad interindividual también ocurre al contrario, hay una sobreexpresión de esta isoforma y por lo tanto se produce un efecto analgésico mayor al esperado (3,5,6).

Una vez que se realiza esta reacción de biotransformación tanto el metabolito como la codeína libre se excretan por vía renal aproximadamente un 90% en 24 horas.

##### Farmacodinamia

Una vez que la codeína, en la fracción señalada, se convierte a morfina, se producirá la interacción con los receptores  $\mu$  y se presentará el efecto analgésico. La codeína es un analgésico débil cuando se usa solo, pero este efecto mejora cuando se utiliza con analgésicos no opioides, tales como paracetamol, diclofenaco e ibuprofeno (6,7).

En dosis bajas suprime el reflejo de la tos por acción directa sobre el centro de la tos en el bulbo raquídeo. Cuando se usa como analgésico o como antitusígeno se puede esperar que la administración de codeína genere constipación.

Su uso está contraindicado en casos de hipersensibilidad a ella o a otros opioides. Su uso en pacientes con asma o enfisema pulmonar puede precipitar insuficiencia respiratoria por incremento en la viscosidad de las secreciones bronquiales y supresión del reflejo de la tos (7).

##### Dosisificación

La dosis máxima de codeína es 400 mg/día. Se debe tener especial precaución con la combinación de este fármaco con AINES o paracetamol, a fin de evitar el incremento de los efectos secundarios que ocurren si se sobrepasan las dosis máximas de estos últimos (8).

##### Interacciones farmacológicas

Potencia el efecto de otros analgésicos opioides, anestésicos generales, tranquilizantes, hipnóticos, sedantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO, alcohol y otros depresores del SNC. Su combinación con

anticolinérgicos incrementa el riesgo de constipación e ileo paralítico.

Los pacientes con deficiencia de la enzima CYP2D6 o los que toman inhibidores de estas tales como quinidina, cimetidina o fluoxetina pueden no tener disponible la conversión de codeína a morfina con poco o ningún efecto analgésico (2,5).

#### REFERENCIAS:

- Colleau, S. Evaluación de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud en su 20º aniversario. Cancer Pain Release. 2006;19:2.
- Lacy Ch, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook. Lexi Comp 15th Ed. p. 410-412.
- Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics. En: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 2006.
- Thummel K, Shen D, Isoherranen, Smith H. Appendix II Design and Optimization of Dosage Regimens: Pharmacokinetic data. In: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. 2006. p. 1.813.
- Vascello L and Maquillan R. Opioid Analgesics and Routes of Administration. De Leon-Casasola O. Cancer Pain. Pharmacological Interventional and Palliative care Approaches. Elsevier Inc. 2006:171-193.
- Smith HS. Variations in opioid responsiveness. Pain Physician. 2008 Mar-Apr; 11(2):237-48.
- Aurent K and Schug S. Underutilization of Opioids in Elderly Patients with Chronic Pain, Approaches to Correcting the Problem. Review Article. Drugs Aging 2005; 22 (8):641-54.
- McNicol E, Horowitz-Mehler N, Fisk R, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew P, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. J Pain. 2003 Jun;4(5):231-56.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

*ROSA BUITRAGO, MARNIE LOSADA, GLADYS APONTE, ELOYMAR RIVERO, ENRIQUE BLANCO*

#### Tramadol

El Tramadol es un medicamento con múltiples mecanismos de acción, considerado un opioide débil que se ubica en el segundo peldaño de la escalera analgésica de la OMS. Es útil en el control del dolor moderado (1).

#### Farmacocinética

##### Absorción

La absorción oral es significativa, con concentraciones séricas máximas que se alcanzan cerca de las 2 horas; con una biodisponibilidad oral cercana al 70%, la cual aumenta hasta 90-100% durante la administración oral múltiple. Se ha reportado que esto puede ser el resultado de un proceso de saturación del efecto del primer paso hepático (2).

##### Distribución

El volumen de distribución es de 2.7 lt/kg, lo cual indica amplia difusión en fluidos y tejidos corporales.

Su vida media es de 6 horas y de 7.5 horas para los metabolitos activos y se requieren dos días para lograr concentraciones estables, con dosificaciones de 100 mg por vía oral cuatro veces al día (3).

##### Biotransformación y excreción

Sufre reacciones de biotransformación, incluyendo la O-Y N-desmetilación y se excreta por vía renal.

Adicionalmente, estos metabolitos sufren reacciones de conjugación.

El metabolito O desmetilado contribuye a su efecto analgésico, de este metabolito existen dos isómeros. Luego de la administración oral de Tramadol, el 90% se excreta por riñón y 10% por las heces (2).

##### Farmacodinamia

Tramadol es un fármaco particular con múltiples mecanismos de acción que contribuyen a su efecto analgésico. Químicamente, es una mezcla racémica, uno de sus isómeros, el levo, es capaz de inhibir la recaptación de norepinefrina y de estimular receptores alfa 2 en el asta dorsal de la médula; a su vez, el isómero dextro inhibe la recaptación de serotonina en el asta dorsal de la médula e interacciona con los receptores μ (2,4).

En relación al mecanismo de acción múltiple, se ha demostrado que la analgesia inducida por Tramadol no es revertida en su totalidad por Naloxona, un antagonista de los receptores μ, así como su efectividad en dolor neuropático (4, 5).

##### Dosisificación

No se ha descrito efecto techo, pero debido a sus efectos colaterales se recomiendan dosis máximas de 400 mg en 24 horas en adultos jóvenes (6).

Para evitar efectos adversos, se recomiendan la titulación al inicio del tratamiento con Tramadol (7).

Iniciar con dosis de 0,5 mg/kg cada 6 horas y, dependiendo de la respuesta analgésica y efectos adversos aumentar hasta 2 mg/kg cada 6 horas. En caso de requerir más de 400 mg, pasar a un opioide fuerte.

Tramadol debe administrarse concomitantemente con antieméticos y laxantes, a fin de prevenir vómitos y constipación.

Su uso debe ser evitado en pacientes con epilepsia, con historial de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido para convulsiones como traumas craneoencefálicos, desórdenes metabólicos, síndrome de abstinencia de drogas o de alcohol o infecciones del SNC (4,6,8,9).

##### Interacciones farmacológicas

Debido al efecto inhibitorio de la recaptación de serotonina del tramadol, este no debe ser usado en pacientes que reciben inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO); se debe tener precaución con Inhibidores de la Recaptación de Serotonin (IRS) y con antidepresivos tricíclicos, puesto que aumentan el riesgo de convulsiones y del síndrome serotoninérgico.

#### REFERENCIAS:

- Colleau, S M. Cancer Press Release 2006; Vol 19: p. 2: Evaluación de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud en su 20º aniversario.
- Leppert W, Luczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment-a review. Support Care Cancer. 2005 Jan;13(1):5-17. Epub 2004 Nov 18.
- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet. 2004;43(13):879-923.
- Vascello L, Maquillan R. Opioid Analgesics and Routes of Administration. De Leon-Casasola O. Cancer Pain. Pharmacological Interventional and Palliative Care Approaches. Elsevier inc. 2006:171-193.
- Aurent K, Schug S. Underutilization of Opioids in Elderly Patients with chronic pain: 2005;22(8):641-654.
- De Lille R. Introducción: 15 años de Tramadol en México. En: Lujan M, Jaramillo- Magaña J. Tramadol 15 años en México. 2006;1:1-6.
- Lujan M, Valenzuela F. Farmacología clínica del tramadol. En: Lujan M, Jaramillo- Magaña J. Tramadol 15 años en México. 2006; 2:7-23.
- Lacy Ch, Armstrong L, Goldman M, Lance, L. Drug Information Handbook. Lexi Comp 15th Ed. 2007-2008; 1.718-20.
- Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics, Chap 21. In: Brunton L, Lazo J, Parker. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.11th ed. New York: Mc Graw Hill; 2006:547-590.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

*ROSA BUITRAGO, MARNIE LOSADA, GLADYS APONTE, ELOYMAR RIVERO, ENRIQUE BLANCO*

#### Tramadol

El Tramadol es un medicamento con múltiples mecanismos de acción, considerado un opioide débil que se ubica en el segundo peldaño de la escalera analgésica de la OMS. Es útil en el control del dolor moderado (1).

#### Farmacocinética

##### Absorción

La absorción oral es significativa, con concentraciones séricas máximas que se alcanzan cerca de las 2 horas; con una biodisponibilidad oral cercana al 70%, la cual aumenta hasta 90-100% durante la administración oral múltiple. Se ha reportado que esto puede ser el resultado de un proceso de saturación del efecto del primer paso hepático (2).

##### Distribución

El volumen de distribución es de 2.7 lt/kg, lo cual indica amplia difusión en fluidos y tejidos corporales.

Su vida media es de 6 horas y de 7.5 horas para los metabolitos activos y se requieren dos días para lograr concentraciones estables, con dosificaciones de 100 mg por vía oral cuatro veces al día (3).

##### Biotransformación y excreción

Sufre reacciones de biotransformación, incluyendo la O-Y N-desmetilación y se excreta por vía renal.

Adicionalmente, estos metabolitos sufren reacciones de conjugación.

El metabolito O desmetilado contribuye a su efecto analgésico, de este metabolito existen dos isómeros. Luego de la administración oral de Tramadol, el 90% se excreta por riñón y 10% por las heces (2).

##### Farmacodinamia

Tramadol es un fármaco particular con múltiples mecanismos de acción que contribuyen a su efecto analgésico. Químicamente, es una mezcla racémica, uno de sus isómeros, el levo, es capaz de inhibir la recaptación de norepinefrina y de estimular receptores alfa 2 en el asta dorsal de la médula; a su vez, el isómero dextro inhibe la recaptación de serotonina en el asta dorsal de la médula e interacciona con los receptores μ (2,4).

En relación al mecanismo de acción múltiple, se ha demostrado que la analgesia inducida por Tramadol no es revertida en su totalidad por Naloxona, un antagonista de los receptores μ, así como su efectividad en dolor neuropático (4, 5).

##### Dosisificación

No se ha descrito efecto techo, pero debido a sus efectos colaterales se recomiendan dosis máximas de 400 mg en 24 horas en adultos jóvenes (6).

Para evitar efectos adversos, se recomiendan la titulación al inicio del tratamiento con Tramadol (7).

Iniciar con dosis de 0,5 mg/kg cada 6 horas y, dependiendo de la respuesta analgésica y efectos adversos aumentar hasta 2 mg/kg cada 6 horas. En caso de requerir más de 400 mg, pasar a un opioide fuerte.

Tramadol debe administrarse concomitantemente con antieméticos y laxantes, a fin de prevenir vómitos y constipación.

Su uso debe ser evitado en pacientes con epilepsia, con historial de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido para convulsiones como traumas craneoencefálicos, desórdenes metabólicos, síndrome de abstinencia de drogas o de alcohol o infecciones del SNC (4,6,8,9).

##### Interacciones farmacológicas

Debido al efecto inhibitorio de la recaptación de serotonina del tramadol, este no debe ser usado en pacientes que reciben inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO); se debe tener precaución con Inhibidores de la Recaptación de Serotonin (IRS) y con antidepresivos tricíclicos, puesto que aumentan el riesgo de convulsiones y del síndrome serotoninérgico.

#### REFERENCIAS:

- Colleau, S M. Cancer Press Release 2006; Vol 19: p. 2: Evaluación de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud en su 20º aniversario.
- Leppert W, Luczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment-a review. Support Care Cancer. 2005 Jan;13(1):5-17. Epub 2004 Nov 18.
- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet. 2004;43(13):879-923.
- Vascello L, Maquillan R. Opioid Analgesics and Routes of Administration. De Leon-Casasola O. Cancer Pain. Pharmacological Interventional and Palliative Care Approaches. Elsevier inc. 2006:171-193.
- Aurent K, Schug S. Underutilization of Opioids in Elderly Patients with chronic pain: 2005;22(8):641-654.
- De Lille R. Introducción: 15 años de Tramadol en México. En: Lujan M, Jaramillo-Magaña J. Tramadol 15 años en México. 2006;1:1-6.
- Lujan M, Valenzuela F. Farmacología clínica del tramadol. En: Lujan M, Jaramillo-Magaña J. Tramadol 15 años en México. 2006; 2:7-23.
- Lacy Ch, Armstrong L, Goldman M, Lance, L. Drug Information Handbook. Lexi Comp 15th Ed. 2007-2008; 1.718-20.
- Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics, Chap 21. In: Brunton L, Lazo J, Parker. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.11th ed. New York: Mc Graw Hill; 2006:547-590.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

*ROSA BUITRAGO, MARNIE LOSADA, GLADYS APONTE, ELOYMAR RIVERO, ENRIQUE BLANCO*

#### Hidrocodona

La hidrocodona es un agonista  $\mu$ , que a diferencia de otros opioides mencionados en este capítulo es de origen semisintético y se considera un derivado de la codeína. Es frecuente encontrarlo en combinación con paracetamol e ibuprofeno (1).

La hidrocodona es un profármaco que por vía del citocromo P-450 se activa a hidromorfona. Se clasifica como un opioide débil que pertenece al segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS (2).

#### Farmacocinética

##### Absorción

Presenta buena absorción oral y tiene una vida media de 3.8 horas.

##### Biotransformación y excreción

En forma similar a codeína requiere de enzimas del citocromo P-450, específicamente la CYP-2D6, para convertirse en el metabolito activo hidromorfona, paso limitante para que se produzca el efecto analgésico (3,4).

##### Farmacodinamia

Una vez que se convierte en hidromorfona, la hidrocodona presenta los mismos efectos descritos para la hidromorfona.

##### Dosificación

La dosis recomendada de hidrocodona es 5 mg cada 6 horas en adultos (5).

##### Interacciones farmacológicas

Ver sección de hidromorfona que es su metabolito activo.

#### REFERENCIAS:

- Vascello L, Maquillan R. Opioid Analgesics and Routes of Administration. De Leon-Casasola O. Cancer Pain. Pharmacological Interventional and Palliative Care Approaches. Elsevier inc. 2006;171-93.
- Colleau SM. Cancer Press Release. Vol 19 No. 2006; p. 2: Evaluación de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud en su 20º aniversario.
- Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics, Chap 21. In: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. 2006.
- Thummel K, Shen D, Isoherranen, Smith H. Appendix II Design and Optimization of Dosage Regimens: Pharmacokinetic data. In: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. 2006. p. 1.832.
- Rodríguez R, Bravo LE. Determinación de la dosis oral de opioides débiles en el alivio del dolor por cáncer. Rev Col Aneste 2005;31(2):93-104.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

**ROSA BUITRAGO, MARNIE LOSADA, GLADYS APONTE, ELOYMAR RIVERO, ENRIQUE BLANCO**

#### Morfina

La Morfina es el prototipo de los analgésicos opioides. Químicamente se trata de un alcaloide, cuya fuente de obtención sigue siendo el Papaver Somniferum. Esta planta también es la fuente de obtención de otros alcaloides con utilidad clínica: codeína y papaverina. Su efecto se caracteriza por carecer de techo analgésico, se ubica en el tercer escalón de la escalera de la OMS y se usa para dolor severo (1).

#### Farmacocinética

##### Absorción

La morfina por vía oral realiza un primer paso hepático, por lo que su disponibilidad es del 20-30%.

La variación inter-individual de su biodisponibilidad es de 4 a 6 veces.

Se absorbe en el intestino delgado, lo cual permite su administración en forma de tabletas y soluciones.

Las vías subcutánea, intravenosa, intratecal, epidural, intra-articular y rectal, constituyen otras opciones para la administración de este medicamento.

Dada su naturaleza hidrofílica, la morfina no puede ser administrada por las vías nasal, sublingual ni transdérmica, como sucede con los opioides con características lipofílicas (2,3).

##### Distribución

El volumen de distribución de este medicamento es de 3.3 +/- 0.9 lt /kg, lo cual implica que se distribuye ampliamente en los diferentes tejidos corporales.

Debido al metabolismo de la morfina y a su vida media de 2-4 horas, luego de una dosis única, a las 24 horas no se observan concentraciones plasmáticas significativas, pero debido a su volumen de distribución accede al SNC y Sistema Nervioso Periférico (SNP) (4).

##### Biotransformación

La morfina se biotransforma por reacciones de glucuronización al glucurónido 6 de morfina (G-6-M), metabolito con la actividad analgésica y al glucurónido 3 de morfina

(G-3-M); ambos logran atravesar la barrera hematoencefálica.

El G-3-M posee muy poca o ninguna actividad analgésica; sin embargo, se señala como el metabolito responsable de los efectos de toxicidad en el SNC que incluyen excitación, alucinaciones y fenómenos de hiperalgesia (5).

##### Excreción

La vía renal es la principal ruta de eliminación de morfina y de sus metabolitos, por lo cual no debe administrarse en pacientes con falla renal. Los metabolitos conjugados están expuestos a recirculación enterohepática, por lo cual una pequeña fracción del fármaco puede aparecer en heces (3).

De los receptores identificados para opioides, morfina es capaz de interaccionar con los receptores  $\mu$  y  $\kappa$ , ambos están acoplados a proteínas G y presentan una extensa distribución no solo a nivel central sino periférico.

##### Farmacodinamia

La interacción de morfina con los receptores  $\mu$  genera una cadena de señalización que incluye más de un tipo de proteínas G y más de un efector, en el asta dorsal y la sustancia gris periacueductal a partir de la cual, la interacción de morfina con este receptor activa vías descendentes que impactan en el asta dorsal en el sitio mencionado.

La interacción con receptores  $\mu$  disminuye la motilidad del intestino e incrementa el tono de los esfínteres. Este efecto constituye un efecto adverso asociado a constipación que se produce con todos los opioides que son agonistas  $\mu$ .

De la interacción con estos receptores se produce un efecto analgésico en el dolor agudo y crónico, en especial en dolor nociceptivo, y se considera menos eficaz en el manejo del dolor neuropático.

La morfina alivia el componente afectivo del dolor, probablemente por acciones a nivel del sistema límbico, donde también se encuentran estos receptores (3).

##### Dosificación

La vía de elección para la administración de morfina es la oral. La dosis inicial para adultos por esta vía es 5 mg cada

4 horas. Si el paciente es mayor de 60 años o presenta comorbilidades, se debe administrar cada 6 horas.

La morfina de liberación inmediata inicia su acción a los 20 minutos luego de administrada y alcanza niveles pico a los 60 minutos; la vida media de eliminación en pacientes con función renal normal es de 2 horas y la acción dura entre 3 y 6 horas. La presentación de liberación prolongada debe administrarse dos veces al día, tiene un inicio de acción de 1 a 2 horas, la vida media de eliminación es de 3 a 6 horas y las concentraciones plasmáticas se mantienen en forma sostenida por 12 horas (6).

La dosis intravenosa de titulación de morfina es de 0,1 mg/kg en pacientes adultos y se reduce a 0,05 mg/kg en mayores de 60 años o en presencia de co-morbilidades. La dosificación de rescate es el 10% de la dosis total diaria (7). La potencia relativa de morfina intravenosa a morfina oral es 1:3 y la subcutánea 1:2. Por lo tanto, si se desea pasar de administración parenteral a oral, la dosis debe multiplicarse por tres.

La administración de morfina por vía intravenosa produce un efecto analgésico inmediato y la dosis debe ser la tercera parte de la administrada por vía oral.

##### Interacciones Farmacológicas

Los fenotiacínicos como clorpromazina pueden antagonizar la analgesia inducida por morfina. Este fármaco puede potenciar los efectos de los antidepresivos tricíclicos y de los inhibidores de la MAO como procarbazine, por lo tanto se recomienda realizar una prueba de sensibilidad, con pequeños incrementos de morfina y estricta supervisión. Los inhibidores enzimáticos tipo ketoconazol o los inductores enzimáticos como rifampicina pueden alterar los niveles plasmáticos de morfina (2).

#### REFERENCIAS:

- Colleau S M. Cancer Press Release. Vol 19 No. 2006, p. 2: Evaluación de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud en su 20º aniversario.
- Lacy Ch, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook. Lexi Comp 15th Ed. Page 1171-1175.
- Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics, Chap 21. In: Brunton L; Lazo J; Parker K: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. 2006.
- Thummel K, Shen D Isoherranen, Smith H. Appendix II Design and Optimization of Dosage Regimens: Pharmacokinetic data. In: Brunton L; Lazo J; Parker K: Goodman and Gilman S. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. 2006. p.1851.
- Vascello L, Maquillan R. Opioid Analgesics and Routes of Administration. De Leon-Casasola O. Cancer Pain. Pharmacological Interventional and Palliative Care Approaches. Elsevier inc. 2006:171-193.
- Nicholson B. Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain. Drugs. 2003;63(1):17-32.
- Geppetti P, Benemel S. Pain treatment with opioids: achieving the minimal effective and the minimal interacting dose. Clin Drug Investig. 2009;29 Suppl 1:3-16.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

**ROSA BUITRAGO, MARNIE LOSADA, GLADYS APONTE, ELOYMAR RIVERO, ENRIQUE BLANCO**

#### Hidromorfona

La Hidromorfona es un derivado de la morfina con leves cambios en su estructura, por la presencia de un grupo cetónico en el carbono 6.

Es un agonista puro, cuyos efectos analgésicos son mediados por receptores  $\mu$ . Tiene baja afinidad sobre receptores  $\kappa$ . Se ubica en el tercer peldaño de la escalera analgésica de la OMS (1). Se utiliza en dolor posoperatorio y en el tratamiento del dolor crónico por cáncer.

#### Farmacocinética

##### Absorción

Es un fármaco altamente liposoluble que se absorbe por vía oral, parenteral y rectal. La infusión subcutánea continua es posible con hidromorfona por su solubilidad, buena absorción y porque no irrita los tejidos (2).

Su biodisponibilidad por vía oral es de 30-40% y su relación oral/parenteral es de 5:1. Por vía oral el inicio de acción analgésica se manifiesta aproximadamente a los 15-30 min<sup>2</sup>, con un efecto máximo a los 30-60 minutos y una duración de 4-5 horas (3).

Por vía parenteral, después de la administración IV la acción inicia a los 5 minutos con un efecto máximo a los 20 minutos y duración de 3 a 4 horas. Por vía epidural la duración de acción es de 8 a 19 horas.

##### Distribución

El volumen de distribución de este medicamento es cercano a los 2,90 l/kg, lo cual implica que su distribución excede al agua corporal total y le permite alcanzar sitios distantes desde el lugar de administración. Su vida media es de aproximadamente 2-3 horas, por ello tras la administración de una dosis única desaparecerá del cuerpo cerca de medio día (4).

##### Biotransformación y excreción

La hidromorfona se biotransforma por la vía de conjugación con glucurónidos y genera varios metabolitos activos. Entre ellos el glucuronido-3 de hidromorfona (H3G) que tiene propiedades excitatorias en el SNC. Sin embargo, no se ha demostrado que la hidromorfona forme cantidades significativas del metabolito-6 glucuronido.

Estos pueden inducir efectos secundarios en pacientes con insuficiencia renal, especialmente a altas dosis de hidromorfona (5).

##### Farmacodinamia

Hidromorfona es un agonista de los receptores  $\mu$ , muchas de sus acciones son comparables a las de morfina. Las dosis deben individualizarse y titularse.

Es eficaz en dolor agudo y crónico oncológico y no oncológico, por vía intravenosa y subcutánea (bolo intermitente o infusión continua), así como en Analgesia Controlada por el Paciente (PCA—siglas en inglés—).

Su unión a proteínas plasmáticas es limitada (<30%). Está disponible en formulaciones de liberación inmediata, controlada por vía oral para administración cada 12 horas y de liberación osmótica (OROS) administrada cada 24 horas, independiente del pH gastrointestinal y de la motilidad del tracto digestivo (6).

##### Dosificación

Para los pacientes vírgenes de opioides la dosis inicial recomendada es de 2-4 mg cada 4-6 h por vía oral (3).

##### Interacciones farmacológicas

Los barbitúricos, fenitoína y la rifampicina inducen al metabolismo hepático, en estos casos puede requerirse el aumento de la dosis de hidromorfona. Los inhibidores de la MAO retardan el metabolismo y aumentan los efectos adversos. Las fenotiazinas potencian los efectos de los opioides (3,7).

#### REFERENCIAS:

- Colreau S M. Cancer Press Release. Vol 19 No. 2006, p. 2: Evaluación de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud en su 20º aniversario.
- Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics, Chap 21. In: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics; 2006.11th ed.
- Lacy Ch, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook. Lexi Comp 15th Ed: P. 856-859.
- Thummel K, Shen D, Isoherranen, Smith H. Appendix II Design and Optimization of Dosage Regimens: Pharmacokinetic data. In: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman S. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. 2006. p.1.833.
- Schumacher M, Basbaum A, Way W. in: Katzung B. Basic and clinical pharmacology. 10th Ed,Mc Graw-Hill Companies The; 2006. Chap 31.
- Quigley C. Cochrane Collaboration. Hydromorphone for acute and chronic pain, review. [en línea] 2009. [fecha de acceso 25 de septiembre de 2009] URL disponible en: <http://www.thecochranelibrary.com> Furlan AD, Sandoval JA, Mails-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic non cancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ. 2006 May 23;174(11):1589-94.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

*ROSA BUITRAGO, MARNIE LOSADA, GLADYS APONTE, ELOYMAR RIVERO, ENRIQUE BLANCO*

#### Oxicodona

La Oxicodona es un opioide semisintético, sin techo terapéutico, agonista puro de receptores  $\mu$  y  $\kappa$  (1). Existe controversia respecto a este tema, ya que hay autores que postulan que el efecto analgésico es debido a la acción agonista sobre receptores  $\mu$  (2) y otros indican que el efecto analgésico se debe a la acción simultánea de ambos receptores (3,4).

Se utiliza para tratar dolor de moderado a severo y se ubica en el tercer peldaño de la escalera analgésica de la OMS.

#### Farmacocinética

##### Absorción

La oxicodona se absorbe por vía oral, tiene un primer paso hepático y su biodisponibilidad es 60-87%. Los comprimidos de liberación retardada tienen un patrón de absorción gastrointestinal bifásico: una fase rápida (38% del comprimido) de una hora de duración con un pico plasmático a los 37 minutos; y una segunda fase de liberación lenta (62% restante) que alcanza niveles plasmáticos más elevados en el plazo de 6.2 horas. Entre 15 minutos a dosis 76 altas y 45 minutos a dosis bajas, el 75% de los pacientes comienza a presentar alivio del dolor (5).

##### Distribución

Su volumen de distribución es de 2 lts/kg, lo que indica que el fármaco posee la suficiente liposolubilidad para sobrepasar el agua corporal total y alcanza sitios más distantes. Su vida media es de 2.6 horas, por lo que para alcanzar concentraciones estables se requiere que transcurran 12 horas luego de iniciado el tratamiento (6).

##### Biotransformación y excreción

La vida media plasmática es de 3-5 horas y alcanza niveles estables en 24-36 horas; su fijación a proteínas es del 38-45%. Se biotransforma a nivel hepático por reacciones de Odesmetilación que generan metabolitos inactivos que son posteriormente eliminados por la vía renal; parte del compuesto original es eliminado por esta misma vía. Se metaboliza en el hígado por el sistema enzimático citocromo P-450 (CYP3A4 y CYP2D6) a noroxicodona (analgésico débil a concentraciones elevadas) y oximorfona (analgésico potente a concentraciones bajas), que no contribuyen al efecto farmacológico.

En la insuficiencia hepática avanzada hay una alteración relevante de la enzima que obliga a la reducción de la dosis.

La eliminación es por vía renal el 8-14% en forma de oxicodona y el resto como noroxicodona y oximorfona.

La eliminación renal del fármaco se modifica muy ligeramente en personas mayores de 65 años, por lo que no es necesario reducir la dosis (7). En presencia de insuficiencia hepática o renal grave es necesaria la reducción de la dosis.

##### Farmacodinamia

La oxicodona se considera un agonista de receptores  $\mu$ , por ello es capaz de inducir un efecto analgésico significativo, cuya intensidad se relaciona con la dosis.

##### Dosificación

La dosificación debe ser individualizada y está indicada en dolor severo.

En pacientes no expuestos a opioides previamente se debe iniciar con medicamentos de liberación inmediata; si se dispone de oxicodona de liberación inmediata administrar dosis de 5 mg cada 4 horas. Si el paciente presenta comorbilidades, indicar la misma dosis cada 6 horas. Para conseguir la titulación individual adecuada proceder de la siguiente forma: si en la evaluación de 24 horas no hay mejoría, sumar las dosis de rescate o aumentar 25-50% según dosis de inicio. Una vez que se logra una analgesia adecuada, continuar con oxicodona de liberación prolongada.

La dosis equianalgésica, a dosis única de 1mg de oxicodona oral corresponde a 2 mg de morfina oral (relación 1:2) (8). Se ha demostrado la efectividad de oxicodona en dolor neuropático (9). Los comprimidos de liberación prolongada no deben romperse, masticarse o triturarse, debido a que ello puede dar lugar a una sobredosis.

##### Interacciones Farmacológicas

La oxicodona puede interaccionar con la sertralina y la fluoxetina, inhibidores potentes de la enzima citocromo P-450-CYP2D6.

#### REFERENCIAS:

1. Ross FB, Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated. Pain. 1997 Nov;73(2):151-7.
2. Saarilho-Kere U, Mattila MJ, Seppala T. Psychomotor, respiratory and neuroendocrinological effects of a  $\mu$ -opioid receptor agonist (oxycodone) in healthy volunteers. Pharmacol Toxicol. 1989;65:252-7.
3. Shad SH, Hardy J. Oxycodone: a review of the literature. Eur J Palliative Care 2001;8:93-6.
4. Ripamonti C, Dickerson ED. Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. Drugs. 2001;61(7):955-77.
5. Benziger DP, Kaiko RF, Miotto JB, Fitzmartin RD, Reder RF, Chasin M. Differential effects of food and the bioavailability of controlled-release oxycodone tablets and immediate-release oxycodone solution. J Pharm Sci. 1996 Apr;85(4):407-10.
6. Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. Clin Pharmacol Ther. 1996 Jan;59:52-61.
7. Cairns R. The use of oxycodone in cancer-related pain: a literature review. Int J Palliat Nurs. 2001 Nov;7(11):522-7.
8. Curtis GB, Johnson GH, Clark P, Taylor R, Brown J, O'Callaghan R, et al. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. Eur J Clin Pharmacol. 1999 Aug;55(6):425-9.
9. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. Clin J Pain. 2002 Jul-Aug;18(4 Suppl):S3-13.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

*ROSA BUITRAGO, MARNIE LOSADA, GLADYS APONTE, ELOYMAR RIVERO, ENRIQUE BLANCO*

#### Fentanilo

El Fentanilo es de origen sintético, con una estructura química que le provee una elevada liposolubilidad.

Se comporta como un agonista de receptores  $\mu$  y está disponible para la administración por las vías oral transmucosa, parenteral, transdérmica y epidural. Se ubica en el tercer peldaño de la escalera analgésica de la OMS (1).

#### Farmacocinética

##### Absorción

La estructura química del fentanilo, como derivado de fenilpiperidinas, con dos anillos aromáticos, hace de este compuesta una sustancia de gran solubilidad en lípidos, lo que le permite atravesar las mucosas, membranas celulares y la piel. Esto hace que fentanilo sea útil en el alivio del dolor interrecurrente.

La concentración plasmática máxima para analgesia se alcanza en aproximadamente 5 minutos después de su administración intravenosa (2).

Los parches transdérmicos de liberación continua (72 horas) proporcionan concentraciones estables del fármaco y permiten un adecuado control del dolor basal, aunque no se recomiendan en dolor agudo (3,4).

Fentanilo se puede administrar en infusión subcutánea continua por su solubilidad, buena absorción y no irrita los tejidos.

##### Distribución

El volumen de distribución del fentanilo es de 4 L/kg, lo cual implica que el producto tiene una distribución que sobrepasa los compartimentos acuosos del cuerpo. Su vida media es de 3.7 horas aproximadamente, lo que implica que luego de la administración de una sola dosis por vía parenteral, el producto desaparecerá del organismo en 18 horas. Esto no es válido para la vía transdérmica, porque al liberarse en forma continua, repone el fármaco eliminado (4,5).

##### Biotransformación y excreción

Fentanilo tiene un primer paso hepático, vía citocromo P450 3A4 para formar norfentanil, metabolito inactivo; vía hidrólisis genera dos metabolitos adicionales. Se elimina

por vía renal y no hay transformación a nivel de la piel. Sus concentraciones a nivel central disminuyen, luego de una sola dosis, como consecuencia de la influencia del fenómeno de redistribución hacia depósitos grasos (3,4).

##### Farmacodinamia

El fentanilo es un agonista de los receptores  $\mu$  con efectos analgésicos y sedantes. Comparado con morfina tiene un efecto analgésico cien veces más potente (2).

##### Interacciones Farmacológicas

Aún cuando las interacciones son semejantes a otros opioides que comparten las mismas vías metabólicas, la administración conjunta de fentanilo con inhibidores enzimáticos como ritonavir y ketoconazol, puede incrementar significativamente las concentraciones plasmáticas o inducir efectos opioides prolongados, incluyendo depresión respiratoria potencialmente fatal; esto puede suceder aun con los parches transdérmicos (6,7).

Cuando el fentanilo se administra en formas farmacéuticas bucales, se debe evitar la ingestión de jugo de toronja.

#### REFERENCIAS:

1. Colleau, S M. Cancer Press Release. Vol 19 No. 2006, p. 2: Evaluación de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud en su 20º aniversario.
2. Darwish M, Kirby M, Robertson P Jr, Tracewell W, Jiang JG. Absolute and relative bioavailability of fentanyl buccal tablet and oral transmucosal fentanyl citrate. *J Clin Pharmacol.* 2007 Mar;47(3):343-50.
3. Lacy Ch, Armstrong L, Goldman M, Lance L. *Drug Information Handbook.* Lexi Comp 15th ed: p. 693-699.
4. Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics, Chap 21. In: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11th ed. 2006.
5. Thummel K, Shen D, Isoherranen, Smith H. Appendix II Design and Optimization of Dosage Regimens: Pharmacokinetic data. In: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11th ed. 2006. P.1.825.
6. Cherny N. Oncology: Special issue on supportive and Palliative Care. Chap: *The Pharmacologic Management of Cancer Pain.* 12ed. 2004;(18).
7. Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EA. Benefit-risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Saf.* 2003;26(13):951-73.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

*ROSA BUITRAGO, MARNIE LOSADA, GLADYS APONTE, ELOYMAR RIVERO, ENRIQUE BLANCO*

#### Buprenorfina

La Buprenorfina es un opioide semisintético derivado de la tebaína, con alta liposolubilidad. Su peso molecular y configuración estructural aumentan su penetración tisular por vía transmucosa y transdérmica (1).

#### Farmacocinética

##### Absorción

La absorción es buena por sus diferentes vías de administración, con una biodisponibilidad oral baja y lenta disociación, que se traduce en una duración de acción de 6 horas.

La liposolubilidad le permite una absorción excelente por la barrera cutánea, por lo cual se administra en parches matriciales transdérmicos, con una duración de acción prolongada de 3 días y con un inicio de acción relativamente lento (12 a 24 horas) (1-3). Su administración transdérmica evita el metabolismo de primer paso (4,5).

##### Distribución

Se distribuye ampliamente hacia la circulación plasmática,uniéndose en un 96% a las proteínas del plasma.

##### Biotransformación y excreción

Se metaboliza por vía hepática, se transforma principalmente a buprenorfina glucurónido y, en forma parcial a norbuprenorfina, cuya difusión en el cerebro es muy baja.

La excreción bilial es su vía de eliminación principal, independientemente de la vía de administración.

Dos tercios del fármaco se eliminan inalterados por las heces y un tercio se elimina sin cambios o de-alquilado a través del aparato urinario; posee circulación entero-hepática.

La norbuprenorfina brinda una eficacia antinociceptiva similar a la buprenorfina, con una actividad analgésica dosis-dependiente (6).

La farmacocinética de la buprenorfina no se altera con la edad ni en pacientes con disfunción renal, no necesita reajuste de dosis en insuficiencia renal terminal y puede ser usada en pacientes con diálisis (4,5).

#### Farmacodinamia

La buprenorfina se clasifica como un agonista parcial de los receptores opioides  $\mu$ , con una actividad intrínseca que no llega a ser en ningún caso del 100% (3), pero con una alta afinidad por estos receptores. Así mismo la buprenorfina posee actividad antagonista sobre los receptores  $\kappa$  y  $\gamma$ , aunque no está claro cómo esta actividad contribuye a su acción analgésica, es posible que produzca un efecto sinérgico con su acción  $\mu$ .

También actúa como agonista de los receptores delta ( $\delta$ ), pero con una potencia 10 veces menor que sobre los receptores  $\mu$  y  $\kappa$ .

La acción analgésica eficaz de la buprenorfina se alcanza con una ocupación de receptores relativamente baja, aproximadamente 5-10%, y se ha podido comprobar que debido a este hecho, el grado de analgesia no se correlaciona estrechamente con las concentraciones plasmáticas del fármaco (7).

La buprenorfina ha demostrado tener una curva dosis-respuesta lineal sin efecto "techo" para la analgesia, (4) pero sí para la depresión respiratoria (2,8). La depresión respiratoria producida por buprenorfina responde solo parcialmente a dosis habituales de naloxona (0,2-0,4 mg), sin embargo, puede ser completamente revertida con dosis repetidas (> 1 mg) o con infusión continua a altas dosis.

Algunos opioides pueden inducir hiperalgesia, a menudo después de breves períodos de exposición, sin embargo la buprenorfina ha demostrado un efecto antihiperalgésico que persiste después de la analgesia, lo cual podría ser explicado por un efecto mediado vía antagonismo en los receptores  $\kappa$  (8).

#### Interacciones farmacológicas

Tiene interacciones con los inhibidores de la MAO, medicamentos que depriman el SNC y con alcohol (1,4).

#### REFERENCIAS:

1. Cowan A. Buprenorphine: new pharmacological aspects. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003 Feb;(133):3-8; discussion 23-4.
2. Rull M, Puig R. Manejo de buprenorfina transdérmica en pacientes que no han usado previamente opioides. *Rev Soc Esp Dolor*. 13:2006;2:108-113.
3. Raffa RB, Ding Z. Examination of the preclinical antinociceptive efficacy of buprenorphine and its designation as full-or partial-agonist. *Acute Pain*. 2007;(9):145-152.
4. Huang P, Kehner GB, Cowan A, Liu-Chen LY. Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 May;297(2):688-95.
5. Böger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med*. 2006;20 Suppl 1:s17-23.
6. Plancarte R, Gutiérrez H. Buprenorfina Transdérmica en pacientes con dolor oncológico. *Cancerología* 1:2006;253-271.
7. Zaki PA, Keith DE Jr, Brine GA, Carroll FI, Evans CJ. Ligand-induced changes in surface mu-opioid receptor number: relationship to G protein activation? *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Mar;292(3):1127-34.
8. Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsson E, et al. Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *Br J Anaesth*. 2006 May;96(5):627-32. *Epub 2006 Mar 17*.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

*ROSA BUITRAGO, MARNIE LOSADA, GLADYS APONTE, ELOYMAR RIVERO, ENRIQUE BLANCO*

#### Meperidina

La Meperidina es un agonista  $\mu$ , clasificado como opioide fuerte y se ubica en el tercer peldaño de la Escalera Analgésica de la OMS. No se recomienda administrar por más de 48 horas por la acumulación de su metabolito N-desmetilado normeperidina que causa riesgo de convulsiones (1,2).

La naloxona no revierte la acción de la normeperidina y puede exacerbar la hiperexcitabilidad del SNC, al disminuir los niveles de la meperidina y su efecto depresor (7).

Anteriormente se indicaba en patología biliar, pero en la actualidad no se considera que sea beneficiosa en comparación con el resto de los opioides.

#### Farmacocinética

##### Distribución

El volumen de distribución de este medicamento es de 4 lt/kg, sobrepasa el agua corporal total, por lo que se distribuye en forma amplia. Su vida media es relativamente corta (3 horas), por lo cual tras la administración de una sola dosis, sus concentraciones desaparecen en un poco más de 12 horas (3).

##### Biotransformación y excreción

Una de las reacciones de biotransformación más importantes de la meperidina es la N-desmetilación que genera el metabolito normeperidina, cuya vida media es cercana a las 20 horas, por lo cual no se recomienda en el tratamiento del dolor crónico. La acumulación de este metabolito puede ocurrir con dosis repetidas, dosis altas del fármaco o en pacientes con deterioro de la función renal o hepática. Por lo tanto, su uso se limita a situaciones en las que no exista otra opción (4).

##### Farmacodinamia

Es un agonista de los receptores  $\mu$ , acoplados a proteínas G y distribuidos ampliamente a nivel de SNC y periférico. Genera analgesia en grado similar a la inducida por morfina, sin embargo su perfil de efectos adversos es algo distinto, puesto que en lugar de causar sedación puede inducir inquietud. Tiene propiedades antimuscarínicas que causan retención urinaria y taquicardia, entre otros (5).

##### Interacciones farmacológicas

El uso concomitante de fenobarbital y/o clorpromazina aumenta la producción de normeperidina (2). Está contraindicado en combinación con inhibidores de la MAO, porque puede causar síndrome serotoninérgico, en muchos casos fatal; tampoco puede utilizarse en hipertiroidismo no tratado, enfermedad de Addison, hipertrofia benigna de próstata o estenosis uretral (6).

#### REFERENCIAS:

1. Vascello L, Maquillan R. Opioid Analgesics and Routes of Administration. De Leon-Casasola O. Cancer Pain. Pharmacological Interventional and Palliative care Approaches. Elsevier inc. 2006:171-193.
2. Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics, Chap 21. In: Brunton L; Lazo J; Parker K: Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. 2006.
3. Lacy Ch, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook. Lexi Comp 15th ed. p. 1081-83.
4. Thummel K, Shen D, Isoherranen N, Smith H. Appendix II Design and Optimization of Dosage Regimens: Pharmacokinetic data. In: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. 2006. p. 1.846.
5. Oliveira Jr. JO: Dor Oncológica. Acta Oncol. Bras. Jan-Mar. 1994;14(1):11-25. 6. Kaiko RF, Foley KM, Grabiner PY, Heidrich G, Rogers AG, Inturrisi CE, et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. Ann Neurol. 1983 Feb;13(2):180-5.
7. Coelho JC, Senninger N, Runkel N, Herfarth C, Messmer K. Effect of analgesic drugs on electromyographic activity of the gastrointestinal tract and sphincter of Oddi and on biliary pressure. Ann Surg. 1986 Jul;204(1):53-8.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

*ROSA BUITRAGO, MARNIE LOSADA, GLADYS APONTE, ELOYMAR RIVERO, ENRIQUE BLANCO*

#### Meperidina

La Metadona es un agonista  $\mu$  de larga duración con un perfil analgésico y de efectos adversos similares al de morfina. Inhibe al receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (1). Pertenece al grupo de los opioides fuertes, por lo tanto se ubica en el tercer escalón de la escala analgésica de la OMS, para el control del dolor severo (2). Sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas lo hacen un medicamento de difícil manejo, por lo cual debe ser administrado por especialistas.

por lo que puede tener aplicación en el manejo del dolor neuropático y otros tipos de dolor crónico. Es eficaz para aliviar el dolor por cáncer (5).

Al iniciar el tratamiento o al rotar de otro opioide a metadona, puede presentarse depresión respiratoria o arritmias cardíacas. La prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas como Torsades de Pointes constituyen los efectos adversos más importantes de este fármaco, en los cuales la hipocalémia es un factor contribuyente (3).

**Interacciones farmacológicas** La metadona se metaboliza principalmente por citocromo P-450, en particular por la isoenzima 3A4, por lo tanto los inductores y los inhibidores enzimáticos pueden afectar sus concentraciones plasmáticas; fenitoína, fenobarbital y carbamazepina pueden reducirlas, mientras que fluoxetina, sertralina y fluconazol pueden aumentarlas (6). No se debe administrar concomitante con amitriptilina porque se potencia alteraciones de la prolongación del segmento QT (7).

#### REFERENCIAS:

1. Vascello L, Maquillan R. Opioid Analgesics and Routes of Administration. De Leon-Casasola O. Cancer Pain. Pharmacological Interventional and Palliative Care Approaches. Elsevier inc. 2006:171-193.
2. Colleau SM. Evaluación de la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud en su 20º aniversario. Cancer Press Release. 19; 2006: 2
3. Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics, Chap 21. In: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. 2006.
4. Thummel K, Shen D, Isoherranen, Smith H. Appendix II Design and Optimization of Dosage Regimens: Pharmacokinetic data. In: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. 2006. p.1.848
5. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2001 Jun 1;19(11):2898-904.
6. Lacy Ch, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug Information Handbook. Lexi Comp 15th ed. p. 1.100-04.
7. Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MCP. American College of Physicians Clinical Guidelines: QTc Interval Screening in Methadone Treatment. *Ann Int Med.* Mar 2009; 150(6):387-396.

#### Farmacocinética

##### Absorción

La absorción en el tubo digestivo es buena, con concentraciones observables en unos 30 minutos. Su biodisponibilidad por vía oral es cercana al 90%, sin embargo, su larga vida media requiere de varios días para que alcance las concentraciones plasmáticas estables. No se recomienda la administración subcutánea porque es irritante (3).

##### Distribución

El volumen de distribución de este opioide está alrededor de los 3.2 lt/ kg, lo cual excede el agua corporal total y le permite una amplia distribución.

Su prolongada vida media, de más de 27 horas, pero con un rango que de 15 a 40 horas o más, dificulta la titulación en un régimen de administración continuo, por lo cual se logran concentraciones estables luego de 4-6 días.

Metadona se une tanto a proteínas plasmáticas como a tejidos de diferentes órganos, lo cual contribuye a su vida media larga y a que las concentraciones plasmáticas no bajen en forma abrupta, pocas horas luego de su suspensión (4).

**Biotransformación y excreción** Se biotransforma a nivel hepático a través de reacciones de N-desmetilación y se generan varios metabolitos inactivos que, en conjunto con una parte del compuesto original, se excretan por vía fecal.

#### Farmacodinamia

La metadona interacciona con receptores  $\mu$  y genera efectos analgésicos similares a los inducidos por morfina. La metadona bloquea el receptor NMDA, lo cual previene el desarrollo de tolerancia y de estados de hipersensibilidad,

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 2. FARMACOLOGIA DE LOS OPIOIDES

*ROSA BUITRAGO, MARNIE LOSADA, GLADYS APONTE, ELOYMAR RIVERO, ENRIQUE BLANCO*

#### Naloxona

La Naloxona es un antagonista puro de los opioides. Se utiliza para revertir efectos adversos de los opioides que comprometan la vida del paciente, en especial, depresión respiratoria (1).

#### Farmacocinética

##### Absorción

Aunque se absorbe con facilidad por el tubo digestivo, la naloxona se metaboliza casi por completo en el hígado, antes de llegar a la circulación general y, por tanto, debe administrarse por vía IV (1). Su inicio de acción es de 1 a 2 minutos después de la inyección IV (2,3).

##### Distribución

Su latencia es de 1 a 2 minutos por vía IV y de 2 a 5 minutos si se administra por vía subcutánea. El efecto máximo por cualquiera de las vías de administración se observa entre los 5 y 15 minutos y tiene un volumen de distribución de 1,8 lt/kg (1).

##### Biotransformación y excreción

La mayor parte de la naloxona se biotransforma en su primer paso hepático. Es hidrolizada a N-alilo-14-hidroxi-, 8-dihidromorfina y noroximorfona (7, 8-dihidro-14-hidroxinormorfina).

Los tres compuestos se someten a glucuronidación, lo que contribuye al alto efecto de primer paso y a su corta duración de acción. La formación de naloxona-3-glucurónido, que es el principal metabolito que se encuentra en la orina, es mediada por UGT2B7.

Este glucurónido también se forma en el cerebro humano, lo que podría contribuir a la corta duración de acción de naloxona, una vez que ha ingresado en el cerebro (1,4,5).

##### Farmacodinamia

Inhibe competitivamente los opioides en los sitios receptores  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ .

Naloxona revierte y previene los efectos adversos de los opioides: depresión respiratoria, sedación, hipotensión arterial sistémica, analgesia y espasmo de vías biliares.

Para antagonizar los efectos de depresión respiratoria por buprenorfina se requieren dosis más altas de naloxona. Dosis de 1 mg IV de naloxona bloquean por completo los efectos de 25 mg de heroína (1).

##### Dosisificación

La dosis recomendada se administra luego de diluir una ampolla de 0,4 mg en 9 cc de solución salina, para una concentración de 0,04 mg/cc. Al inicio, se aplican 2 cc de esta mezcla y se valora la respuesta.

Si persiste la depresión respiratoria se repite cada 10 minutos con 1 cc, hasta la reversión total de este efecto adverso o la aparición de efectos no deseados (6).

#### REFERENCIAS:

1. Gutstein H, Akil H. In Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman and Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed Chap 21,2006. McGraw Hill. p.576-578.
2. McNicol ED, Boyce D, Schumann R, Carr DB. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD006332.
3. Nebreda C, Bruno U. Manual de fármacos utilizados en el tratamiento del dolor crónico. IAHPC 2001;42-43.
4. Harris J, Kotob F. In: Leon-Casasola. Cancer Pain. ed Saunders Elsevier. 2006;(18) 207- 230.
5. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53.
6. Choi YS, Billings JA. Opioid antagonists: a review of their role in palliative care, focusing on use

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 3. TOLERANCIA, DEPENDENCIA Y ADICCIÓN A LOS OPIOIDES

NANCY LINO, MARIO TOSCANO, LILIANA DE LIMA

#### Barreras más comunes

En la actualidad falta consenso respecto a la utilización de los términos adicción, dependencia y tolerancia, relacionados con los medicamentos opioides para el tratamiento del dolor, por lo cual no recibe la terapia adecuada y las personas que utilizan opioides son estigmatizadas.

Ante esta realidad, los autores consideran útil presentar las definiciones y posiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de las asociaciones de profesionales del dolor, las cuales difieren en su abordaje. Esto le permitirá al trabajador de la salud formarse un concepto amplio sobre este tema, que siempre genera controversia.

#### Tolerancia

##### Definición

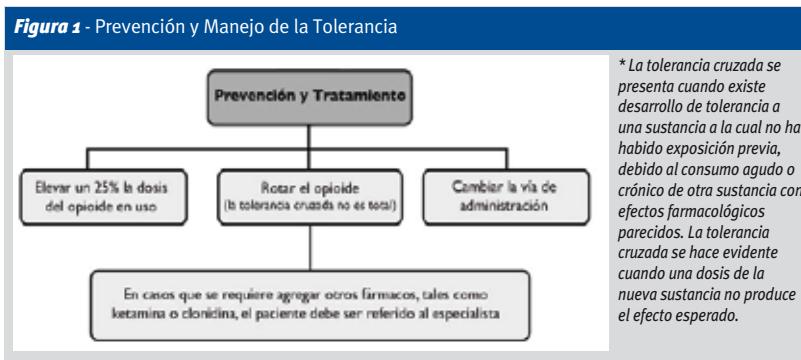
La tolerancia al uso de opioides en el tratamiento del dolor (1,2) se define como un estado adaptativo, en el cual la exposición al medicamento induce cambios que resultan en la disminución de uno o más efectos de la droga en el tiempo (3). Se caracteriza por una disminución de la respuesta a un opioide agonista y se manifiesta por la necesidad de incrementar la dosis para alcanzar el mismo nivel de alivio del dolor observado inicialmente (4). A nivel clínico, esta definición asume que no existe progresión de la enfermedad de base.

La tolerancia se presenta con opioides, anestésicos locales y fármacos vasopresores. También existe tolerancia cruzada\* incompleta, debido a diferencias en la eficacia del opioide agonista y en la expresión de los receptores opioides de la membrana celular.

Los aumentos en los regímenes de dosis requeridas para el dolor por cáncer pueden deberse a la progresión de la enfermedad, más que a tolerancia farmacológica (5,6).

La mayoría de los autores reporta que no se aumenta la dosis de morfina, a menos que la intensidad de dolor aumente (7), y las encuestas clínicas en el uso de opioides en dolor malo indican que la tolerancia farmacológica no es un factor determinante en la dosificación de opioides (2). De todas formas, en caso de presentarse, la tolerancia no debe limitar el tratamiento, pues el médico tiene la opción de aumentar la dosis o de rotar el opioide en uso.

**Figura 1** - Prevención y Manejo de la Tolerancia



La Figura 1 describe las recomendaciones en la prevención y manejo de la tolerancia (8).

En algunas situaciones no analgésicas como depresión respiratoria, somnolencia o náuseas, la tolerancia se manifiesta rápidamente, mientras que en la constipación inducida por opioides se desarrolla muy poca o ninguna tolerancia, y se requiere el uso concomitante de laxantes durante el tratamiento (9).

##### Mecanismos de Desarrollo

Los mecanismos adaptativos neuronales que se activan durante el tratamiento crónico con opioides, responsables de los procesos de tolerancia y dependencia, todavía no están claros.

Se han descrito los siguientes (8):

- Cambios celulares que afectan al número de receptores opioides
- Expresión de proteínas G
- Acoplamiento receptor-proteína G
- Regulación de segundos mensajeros y cinasas
- Transcripción de genes
- Expresión de factores de crecimiento y la inflamación periférica
- Funcionalidad de otros sistemas de neurotransmisión

Existen dos teorías sobre los cambios involucrados en la tolerancia opioide:

- 1) Disminución de la activación o desensibilización dada la exposición prolongada al opioide.
- 2) Aumento en la baja regulación (downregulation) del receptor opioide, lo que conlleva a una disminución de los receptores asociados a la membrana (10).

Muchos estudios han implicado al receptor de NMDA en la tolerancia, dependencia física e hiperalgesia inducida por opioide, así como otros receptores (11-13). Hay procesos opuestos a la acción opioide, tales como la sobrerregulación del AMPc dada por la fosforilación del factor de transcripción CREB (elemento responsable de la unión de proteína del AMPc), el cual induce a la transcripción de varios genes que han sido implicados en la tolerancia a los efectos hedónicos de los opioides.

Otros péptidos endógenos con efecto no opioide que pueden ser causa de tolerancia son la vasopresina, oxitocina, nociceptina y colecistotiquinina (14,15).

#### Dependencia Física

##### Definición

Un Comité de Dolor y Adicción conformado en Estados Unidos por expertos en estas dos disciplinas define la dependencia física como un estado adaptativo que se

manifiesta por el síndrome de abstinencia específico a una clase de drogas y que puede ser producido por la cesación abrupta del opioide, una reducción rápida en la dosis, la disminución de los niveles séricos de la droga y/o la administración de un antagonista (3).

Esta definición también fue adoptada después por la Federación de Juntas Médicas de los estados (Federation of State Medical Boards) de Estados Unidos (16).

La OMS en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) (ICD-10 por sus siglas en inglés) no reconoce el término adicción, utiliza solo síndrome de dependencia para describir estos cuadros e identifica distintas clases, según la sustancia utilizada. La OMS define la dependencia como un conjunto de fenómenos del comportamiento, cognitivos y fisiológicos que pueden desarrollarse tras el consumo repetido de una sustancia (17).

Normalmente, estos fenómenos comprenden: un poderoso deseo de tomar la droga, el deterioro del control de su consumo, el consumo persistente a pesar de las consecuencias perjudiciales, la asignación de mayor prioridad al consumo de la droga que a otras actividades y obligaciones, un aumento de la tolerancia y una reacción de abstinencia física cuando se deja de consumir la droga (18).

Igual que la OMS, la Asociación Americana de Psiquiatría (APA por sus siglas en inglés) no reconoce el término adicción en la 4<sup>a</sup> edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, o mejor conocido como DSM-IV. El DSM-IV utiliza el término dependencia a una sustancia y lo define de manera similar que la OMS: historia de utilización de una sustancia que incluye:

1. Abuso de la sustancia
2. Continuación del uso a pesar de los problemas relacionados con el mismo.
3. Aumento de la tolerancia
4. Síndrome de abstinencia (19).

El tiempo de aparición de la dependencia física con opioides es variable y se puede esperar en pacientes que reciben tratamiento por más de 2 semanas. Si es necesario suspender el opioide, debe realizarse en forma gradual para evitar el síndrome de abstinencia.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 3. TOLERANCIA, DEPENDENCIA Y ADICCIÓN A LOS OPIOIDES

NANCY LINO, MARIO TOSCANO, LILIANA DE LIMA

#### Síndrome de Abstinencia

El síndrome de abstinencia se define como un conjunto de síntomas con grado de intensidad y agrupamiento variables que aparecen al suspender o reducir el consumo de una sustancia que se ha consumido de forma repetida, habitualmente durante un período prolongado y/o en dosis altas (3).

El síndrome puede acompañarse de signos de trastorno fisiológico y se caracteriza por inquietud, aumento de sensibilidad al dolor, náuseas, calambres abdominales, migrañas, disforia, ansiedad, insomnio, sudoración, pilo eréctil, taquicardia, vómitos, diarrea, hipertensión, dilatación pupilar, bostezo, fiebre y rinorrea, como resultado de una sobre-regulación del AMPc y de mecanismos noradrenérgicos en el locus ceruleus y otras regiones del cerebro que controlan funciones somáticas (14). Si no es tratado a tiempo, se pone en riesgo la vida del paciente.

Para evitar el síndrome de abstinencia se recomienda utilizar el mismo opioide que se empleó para la terapia y disminuir gradualmente la dosis diaria en 10% al 25% cada 3 días hasta llegar a una dosis mínima tolerable en la que se pueda retirar el opioide en forma definitiva.

En algunos casos puede ser necesario cambiar a un opioide diferente cuando presente ventajas en cuanto a la facilidad de administración, a la duración de los efectos y a la posibilidad de disminuir gradualmente la dosis.

Otros fármacos que se utilizan en el tratamiento del síndrome de abstinencia de los opioides son los agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, como clonidina, y los antagonistas de los opioides, como naltrexona y naloxona.

La clonidina puede ser útil para suprimir los síntomas de abstinencia de los opioides, como ansiedad, insomnio y dolores musculares. Parece ser más eficaz cuando se utiliza durante la retirada gradual de la metadona.

La naltrexona y la naloxona bloquean los efectos euforizantes de los opioides, aunque su uso como monoterapia de desintoxicación está limitado porque con ellas no se eliminan los síntomas de la abstinencia de los opioides.

#### Adicción

##### *Posición de la OMS y la APA*

El término adicción es antiguo y de uso muy variable. Es considerada como una enfermedad con entidad propia, un trastorno debilitante arraigado en los efectos farmacológicos de la sustancia, con períodos de rehabilitación y de recaída. Entre 1920 y 1960, hubo varios intentos para diferenciar adicción de habituación, una forma menos severa de dependencia psicológica.

En la década de los 60, el comité de expertos en farmacodependencia de la OMS concluyó que el término adicción ha sido utilizado de manera tan amplia y variable que su significado se encuentra diluido y no existen parámetros claros para distinguirlo de otros desórdenes de abuso. Por esta razón, la OMS recomendó dejar de utilizar ambos términos a favor del término dependencia para todos los casos y categorizó los síndromes de dependencia según la sustancia utilizada y el grado de severidad del comportamiento. Por lo tanto, adicción no figura entre la clasificación de enfermedades de la CIE-10.

Tal como se explicó en la sección anterior; la APA tampoco reconoce ni incluye adicción en DSM-IV.

Con el propósito de presentar el panorama completo, se incluyen las definiciones de adicción adoptadas por las organizaciones que sí la reconocen como una condición diferente a la dependencia, así como los conceptos básicos sobre su fisiología.

##### *Posición de los editores y autores del capítulo*

Puesto que esta publicación está enfocada al tratamiento de dolor con opioides y los autores trabajan en el campo del dolor y los cuidados paliativos, para el propósito de esta publicación, se asumirán las posiciones de las asociaciones de dolor que reconocen la adicción como una etiología distinta de la dependencia.

##### *Definición*

La Federación de Juntas Médicas de los Estados (Federation of State Medical Boards) de Estados Unidos define adicción como una enfermedad neurobiológica primaria y crónica con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Está caracterizada por la falta de control, el deseo intenso de usar la droga y el uso irracional, compulsivo y

continuo de la misma, a pesar de las consecuencias negativas que esto ocasiona (3,17). Puede ser acompañada de distorsión en el pensamiento, principalmente negación, y tendencia a la recidiva, después de la recuperación (20).

La prevalencia de desórdenes adictivos en pacientes que reciben opioides a largo plazo para el tratamiento de dolor crónico no oncológico es difícil determinar y varía según los estudios. Hay análisis que reportan una tasa de adicción entre 2-6% (21) mientras que otros demuestran que la tasa de uso inapropiado varía entre 3 y 19% (22-25.)

Sin embargo, es importante recordar que estos fármacos actúan en el sistema de recompensa mesolímbico en forma directa o indirecta, y por lo tanto son susceptibles de abuso.

##### *Fisiología de la adicción*

Aunque cada droga posee un mecanismo de acción particular, todas las sustancias que pueden causar abuso actúan directa o indirectamente a nivel del sistema mesolímbico dopamínérico, denominado sistema de recompensa. Este sistema se origina en el área tegmental ventral, se proyecta al núcleo acumbens, a la amígdala y a la corteza prefrontal, que a través de sus conexiones con el sistema nervioso autónomo y su control del sistema endocrino, puede influir en muchos aspectos del comportamiento emocional, que incluyen reacciones de miedo, enojo y emociones asociadas a la conducta sexual, así como a las respuestas viscerales que acompañan estas emociones (26,27). La sensibilización genera adaptaciones moleculares y celulares en las neuronas del sistema para adaptarse al estímulo continuado de la sustancia, lo cual causa disminución en el funcionamiento del sistema mesolímbico dopamínérico (produce deterioro motivacional y pérdida del interés en todas las actividades no relacionadas con el consumo) así como una gran activación con la sustancia y los estímulos relacionados con el consumo (28).

##### *Manifestaciones*

La psicopatología más frecuente incluye ansiedad, somatización, depresión y disfunción social (31,32).

En la historia familiar de una persona con adicción puede existir abuso durante la niñez, que incluye agresiones físicas, negligencia emocional, ambiente de discordia,

tensión y antipatía. Además es importante considerar el patrón genético de co-determinación en la sensibilidad y desarrollo de síndrome de abstinencia al alcohol, opioides, anfetaminas, benzodiacepinas, así como la participación de genes que codifican elementos de los sistemas de neurotransmisión serotoninérgico y dopamínérico en la vulnerabilidad a las adicciones (29,30). La siguiente tabla describe los comportamientos más comunes que se observan en personas con adicción (31).

##### *Comportamientos más comunes*

Aislamiento: retraimiento y soledad.
Alteraciones emocionales: Ansiedad, depresión.
Manifestaciones de hostilidad y agresividad.
Nivel bajo de autoestima y autocuidado.
Dificultades en ejercer la paternidad/maternidad (cuando hay hijos).
Dificultad en establecer relaciones de confianza.
Actuaciones ilegales o socialmente disociadoras: Riñas callejeras, robos.

En caso de sospecharse cuadros de adicción en los que se requiera terapia de desintoxicación, se recomienda referir al especialista en salud mental y/o un centro de rehabilitación.

Tratamiento de dolor en personas con historia de abuso. Los pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y sustancias controladas con dolor deben ser referidos a equipos interdisciplinarios en unidades de dolor y/o cuidado paliativo.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 3. TOLERANCIA, DEPENDENCIA Y ADICCIÓN A LOS OPIOIDES

NANCY LINO, MARIO TOSCANO, LILIANA DE LIMA

#### Pseudoadicción

La pseudoadicción es un término que se ha utilizado para describir el comportamiento que puede presentarse cuando el dolor no es tratado adecuadamente. La Federación de Juntas Médicas de Estados Unidos describe la pseudoadicción como síndrome iatrogénico que resulta cuando equivocadamente se interpretan los comportamientos para lograr alivio del dolor como si fuesen indicativos de búsqueda de la droga, comunes en adicción. Los comportamientos de búsqueda de alivio se resuelven después de la administración de la terapia analgésica efectiva para calmar el dolor (17).

El dolor grave y no controlado puede aumentar la demanda y la conducta de búsqueda de fármacos en el paciente.

Esta conducta puede hacer sospechar en forma equivocada que es adicto y, por lo tanto, el personal sanitario tiende a rehusarse a tomar las acciones necesarias para controlar el dolor del paciente, lo cual resulta en un círculo vicioso de Dosis inapropiada Dolor Queja Pseudoadicción, que no se resuelve.

Para remediar la situación es necesario asegurarse de que el paciente está recibiendo el medicamento según la recomendación inicial, evaluar el dolor de nuevo y aumentar la dosis. Cuando se sospecha adicción o uso ilegítimo del medicamento, es necesario remitir el paciente al especialista de dolor.

Además influyen la carga genética establecida y factores psicosociales.

Si esto no se comprende y no se trata en forma adecuada, se limita el buen manejo de opioides y, por consiguiente, el correcto alivio del dolor.

Todo paciente que usa opioides para control de dolor crónico debe ser evaluado por un equipo interdisciplinario en unidades de dolor y/o cuidado paliativo. Además debe contar con controles subsecuentes para prevenir y diagnosticar oportunamente cualquier efecto deletéreo relacionado al opioide en uso o con su interacción con otras drogas o con cambios metabólicos intrínsecos.

Es importante tener como premisa que los opioides pueden desarrollar tolerancia, dependencia o adicción durante el tratamiento crónico, y que exige vigilancia para detectarlos y tratar en forma adecuada.

#### Resumen

Los expertos en dolor argumentan que la dependencia puede presentarse en todos los individuos que consumen continuamente opioides y que su presencia no implica adicción en sí misma (3). Esta y otras diferencias conceptuales entre lo que opinan los expertos en salud mental y los expertos en dolor han tenido consecuencias negativas en el tratamiento del dolor.

En el uso prolongado de opioides en el control del dolor crónico maligno y no maligno se generan mecanismos adaptativos, tanto a nivel del receptor como celular, sináptico y en niveles de conexión responsables del desarrollo de los fenómenos de tolerancia, dependencia y adicción.

## SEGUNDA PARTE: FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE OPIOIDES

### 3. TOLERANCIA, DEPENDENCIA Y ADICCION A LOS OPIOIDES

NANCY LINO, MARIO TOSCANO, LILIANA DE LIMA

#### REFERENCIAS:

1. Cady J. Understanding opioid tolerance in cancer pain. *Oncol Nurs Forum*. 2001 Nov-Dec;28(10):1561-8; quiz 1569-70.
2. South SM, Smith MT. Analgesic tolerance to opioids. *Pain Clinical Updates - IASP*. 2001(5).
3. American Pain Society. Definitions Related to the Use of Opioids for the Treatment of Pain: A consensus document from the American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society, and the American Society of Addiction Medicine. [en línea] [fecha de acceso 17 de abril de 2010] URL disponible en: <http://www.ampainsoc.org/advocacy/opioids2.htm>
4. Christie MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *Br J Pharmacol*. 2008 May;154(2):384-96. Epub 2008 Apr 14.
5. Fukshansky M, Are M, Burton AW. The role of opioids in cancer pain management. *Pain Pract*. 2005 Mar;5(1):43-54; quiz 53-4.
6. Finkel DM. Desarrollo de tolerancia a los opioides: ¿mito o realidad? *Rev Argent Anestesiol*. 2001;59(1):54-66.
7. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage*. 2004 May;27(5):409-16.
8. Hernández Delgadillo GP, Cruz SL. Mecanismos de tolerancia analgésica a los opioides. *Salud Mental*. 2005; 28:22-31.
9. Cherny NI, Portenoy RK. En: Wall PD, Melzack R (Eds). *Textbook of Pain*, 4th ed. Churchill Livingstone, 1999.
10. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Chronic morphine induces down regulation of spinal glutamate transporters: implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity. *J Neurosci*. 2002 Sep 15;22(18):8312-23.
11. Trujillo KA. Are NMDA receptors involved in opiate-induced neural and behavioral plasticity? A review of preclinical studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000 Aug;151(2-3):121-41.
12. He L, Whistler JL. An opiate cocktail that reduces morphine tolerance and dependence. *Curr Biol*. 2005 Jun 7;15(11):1028-33.
13. Nestler EJ. Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. *Trends Pharmacol Sci*. 2004 Apr;25(4):210-8.
14. Cessellin F. Opioids and anti-opioid peptides. *Fundam Clin Pharmacol*. 1995;9(5):409-33.
15. Wiesenfeld-Hallin Z, Xu XJ. Neuropeptides in neuropathic and inflammatory pain with special emphasis on cholecystokinin and galanin. *Eur J Pharmacol*. 2001 Oct 19;429(1-3):49-59.
16. Federation of State Medical Boards of the United States. Model Policy for the Use of Controlled Substances for the Treatment of Pain. Approved May 2004. [en línea] URL disponible en: [http://www.fsmb.org/pdf/2004\\_grpol\\_Controlled\\_Substances.pdf](http://www.fsmb.org/pdf/2004_grpol_Controlled_Substances.pdf)
17. OMS y Ministerio de Sanidad y Consumo de España. *Glosario de términos de alcohol y drogas*. OMS y Gobierno de España. Madrid, 1999.
18. World Health Organization ICD-10 Version 2007. Classification of Mental and behavioural disorders due to psychoactive substance use Section F10-F19. [en línea] URL disponible en: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/cd/cd10online/gf10.htm#s05f10>
19. American Psychiatric Association. Substance Related Disorders. En: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Ed. Text Revision*. Washington DC: 2000. pp 191-296.
20. Hernández J, Moreno C. Opioides en la práctica médica. Adicción a opioides en el manejo del dolor crónico. *ACED*, Bogotá 2009;190-192.
21. Fields HL. Should we be reluctant to prescribe opioids for chronic non-malignant pain? *Pain*. 2007 Jun;129(3):233-4. Epub 2007 Apr 20.
22. Fishbain DA, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Drug abuse, dependence, and addiction in chronic pain patients. *Clin J Pain*. 1992 Jun;8(2):77-85.
23. Hoffmann NG, Olofsson O, Salen B, Wickstrom L. Prevalence of abuse and dependency in chronic pain patients. *Int J Addict*. 1995 Jun;30(8):919-27.
24. Passik SD, Kirsch KL. Managing pain in patients with aberrant drug-taking behaviors. *J Support Oncol*. 2005 Jan-Feb;3(1):83-6.
25. Rossenblum A, Marsch LA, Joseph H, Portenoy RK. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2008 Oct;16(5):405-16.
26. Mejía G. Adicción en pacientes con dolor crónico. *Rev. Digital Universitaria*. Abril 2006;7(4):4.
27. Tejero A, Pérez J, Bosch R. Adicciones lóbulo frontal y funciones ejecutivas, un análisis neuropsicológico de autocontrol en las adicciones. *Conductas adictivas*. 2002; 2:43-52. 28. Alcaro A, Huber R, Panksepp J. Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. *Brain Res Rev*. 2007 Dec;56(2):283-321. Epub 2007 Aug 21.
29. Ugedo L, Ruiz E. Influencia de la Herencia Genética en las drogodependencias. *Trastornos adictivos*. 2000;2:114-121.
30. Mayer F, Guevara U, De Lille R. Dolor en Cáncer. Medicina del dolor y paliativa. México. Corporativo Interamericana. 1º edición 2002.
31. Mestre L, Risco P, Catalán A, Ibarra Ou. Perfiles de personalidad Millon comparación de pacientes adictivos a opioides y cocaína. VII Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanía, 2001, Cádiz España.

## **TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES**

**1 EFECTOS GASTROINTESTINALES**

**2 EFECTOS RESPIRATORIOS**

**3 EFECTOS DE LOS OPIOIDES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL  
Y EN EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO**

**4 OPIOIDES Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO**

**5 EFECTO ENDOCRINO DE LOS OPIOIDES**

**6 EFECTOS CUTÁNEOS DE LOS OPIOIDES**

**7 HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES**

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 1. EFECTOS GASTROINTESTINALES

PAOLA DÍAZ, ANTONIO TAMAYO

Los efectos gastrointestinales de los analgésicos opioides están entre los más frecuentes; en muchos casos son mal manejados, interfieren con la funcionalidad, calidad de vida y adherencia terapéutica. Se producen en todo el sistema gastrointestinal por diferentes vías y el presente capítulo aborda el manejo de estos efectos en función de su frecuencia.

#### Disfunción Intestinal Inducida por Opioides

La Disfunción Intestinal Inducida por Opioides (DIIO) en los pacientes con dolor por cáncer o dolor crónico no oncológico es un problema común. A diferencia de otros efectos adversos observados con los opioides, la DIIO no genera tolerancia.

Se ha observado que el 87% de los pacientes oncológicos con opioides fuertes y el 74% de los pacientes con opioides débiles requieren de un esquema de laxantes (1). El 58% de los pacientes con opioides requiere dos o más esquemas de laxantes (2).

Esta entidad comprende una serie de síntomas gastrointestinales ocasionados por la disminución en el peristaltismo, lo que genera acumulación de gases y secreciones, distensión abdominal y endurecimiento de la materia fecal.

El cuadro clínico consta de la presencia de alguno de los siguientes síntomas: plenitud gástrica, náusea, vómito, singulto, estreñimiento, diarrea por rebosamiento y, en ocasiones, puede hasta condicionar estados de confusión mental -delirium- (Fig. 1) (3). De esta serie de síntomas, el estreñimiento es el más frecuente con cifras de más del 50% de los casos (4).

Los Efectos Gastrointestinales (GI) relacionados a morfina y otros opioides se deben, principalmente a estasis gástrica (5). El mecanismo de estos efectos está ligado principalmente a la estimulación de los receptores opioides del trato gastrointestinal.

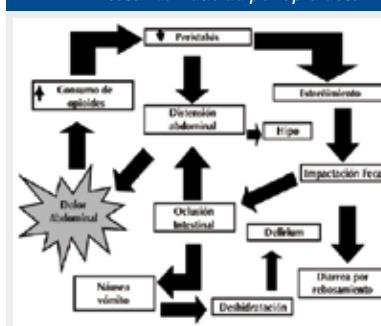
#### Fisiopatología

La DIIO se debe al efecto generado por el opioide al unirse con el receptor  $\mu$  en el trato GI. El estímulo de los receptores  $\mu$  en el trato GI genera una disminución en la

motilidad intestinal y un efecto antisecretorio, considerado el más importante en la génesis de la DIIO. La acción antisecretoria se lleva a cabo por mecanismos indirectos.

Los opioides, al estimular los receptores  $\mu$  GI, generan la liberación de serotonina de las neuronas del plexo mientérico (6). La activación de los receptores 5-HT<sub>4</sub> produce liberación de noradrenalina con la activación subsiguiente de los receptores az 2 lo que conlleva a una inhibición de la secreción en los enterocitos (6). Toda esta cascada de eventos incrementa el tono ileocecal y del esfínter anal y disminuye el peristaltismo. Por otro lado, se acrecienta la absorción de líquidos y electrolitos y se reducen los reflejos de defecación.

**Figura 1.** Cascada de síntomas de la disfunción intestinal inducida por opioides.



Adaptado de Tamayo A, Díaz-Zuluaga P. Opioid-Induced Bowel Dysfunction. AAHPC Bulletin. 2007; 8:6-7

#### Valoración

Es importante recordar que aproximadamente el 64% de los pacientes oncológicos que no es manejado con opioides puede presentar estreñimiento (1). Por lo tanto, el estreñimiento y otros síntomas de la DIIO pueden tener otro origen y no estar relacionados con la administración de opioides. En la Tabla 1 (7) se observan las principales causas que pueden condicionar estreñimiento en el paciente con cáncer avanzado. En la exploración física se debe buscar la presencia de masas palpables, evaluar el tono del esfínter anal y descartar impactación fecal.

**Tabla 1.** Causas de estreñimiento no relacionadas a opioides

Agentes Farmacológicos	Alteraciones Metabólicas	Trastornos Neurológicos	Alteraciones Estructurales	Dieta	Factores Ambientales	Otros
Antiácidos	Deshidratación	Compresión de médula espinal	Oclusión intestinal	Hiporexia o disminución de la ingesta	Falta de privacidad	Edad
Antieméticos (antagonistas 5-HT <sub>3</sub> )	Hipercalemia	Síndrome de Disfunción Autonómica Cardiovascular	Tumores o masas pélvicas	Incapacidad para ir al baño	Confusión	
Antihipertensivos	Uremia		Fibrosis por radiación	Dieta baja en fibra	Pérdida de la independencia	Depresión
Antiparkinsonianos	Hipotiroidismo		Condiciones anorrectales dolorosas (hemorroides)	Baja ingesta de líquidos	Sedación	
Anticolinérgicos					Falta de ejercicio	
Antidiarréicos	Diabetes					
Quimioterapia (alcaloides de la vinca)						
Diuréticos						
AINES						
Neurolepticos						
Hierro						Inactividad

#### Manejo

El primer paso en el manejo de la DIIO es prevenir su aparición con la administración rutinaria de laxantes concomitante con opioides. Se deben identificar otras posibles causas de estreñimiento. En lo posible, se debe intentar corregir algunas condiciones reversibles y modificar ciertos esquemas terapéuticos. Según su estado funcional se debe estimular la deambulación del paciente.

La rotación de opioides es una alternativa que debe considerarse. El tramadol, fentanilo, buprenorfina y tapentadol (opioide de reciente data) son agentes que tienen menor impacto que la morfina sobre el trato GI (6).

La rotación a metadona reduce el consumo de laxantes, probablemente debido a que tiene una menor afinidad a los receptores  $\mu$  periféricos que la morfina. Con el uso del fentanilo transdérmico se observa una disminución en la incidencia de estreñimiento, así como en el consumo de laxantes, con respecto al uso de morfina oral (6).

Los laxantes, por su parte, continúan siendo los fármacos que con más frecuencia se prescriben para estos fines.

En términos generales, la forma en como estos medicamentos actúan se reduce a tres mecanismos (6):

- Incrementan el líquido en la luz intestinal por acción osmótica o secretora
- Disminuyen la absorción de líquidos y electrolitos
- Incrementan la motilidad intestinal

Los laxantes se clasifican en dos grandes grupos: agentes estimulantes de la motilidad intestinal y agentes reblandecedores de las heces fecales. Este último grupo se divide en agentes osmóticos, surfactantes y formadores de bolo fecal (Fig. 2). Los agentes formadores del bolo incrementan el tamaño del bolo fecal, debido a que no son absorbidos en el trato GI ni son degradados por la flora entérica. Debido a esta acción, producen un reflejo de estiramiento que favorece el peristaltismo (6).

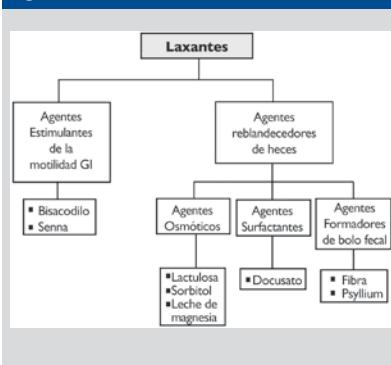
## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 1. EFECTOS GASTROINTESTINALES

PAOLA DÍAZ, ANTONIO TAMAYO

Cuando se emplean estos agentes, se deben ingerir junto con 200-300 ml de agua y mantener una ingesta de esta, por lo menos a un litro por día. Por lo tanto, estos agentes no son útiles en pacientes con un estadio avanzado del cáncer; en caso de no ingerirse la suficiente cantidad de líquidos, se puede empeorar estreñimiento (6,8).

**Figura 2. Clasificación de los laxantes**



Los laxantes osmóticos no se absorben en el tracto GI y su mecanismo de acción se lleva a cabo, como su nombre lo indica, por su efecto osmótico, incrementando el contenido de agua en la luz intestinal.

La lactulosa tiene un sabor sumamente dulce que no es tolerado por todos los pacientes, se pueden requerir dosis de hasta 60 ml de lactulosa para conseguir una apropiada función GI (6).

Las sales de magnesio (leche de magnesia) pueden interferir con la absorción de nutrientes, así como de otros medicamentos.

Los agentes estimulantes promueven el peristaltismo favoreciendo la síntesis de prostaglandinas. Al favorecer la motilidad intestinal, se disminuye la absorción de los líquidos que se encuentran en la luz intestinal.

Un efecto adverso que se presenta frecuentemente con el uso de estos agentes son cónicos abdominales (9) (Tabla 2).

**Tabla 2. Dosificación de los laxantes más comunes empleados**

AGENTE	DOSIS
Bisacodilo	5-10 mg cada 12h
Senna	187-374 mg cada 12h
Lactulosa	15-60 ml cada 8h
Hidróxido de magnesio	10-20 ml cada 8h

#### Antagonistas de los receptores opioides periféricos

Existe un grupo de agentes con efecto antagonista sobre el receptor  $\mu$  GI, pero que no atraviesan la barrera hemato-encefálica, a fin de no revertir el efecto analgésico del opioide, entre los cuales están metilnaltrexona y alvimopan.

La metilnaltrexona es un derivado de la naltrexona diseñado para administración subcutánea, se metaboliza por vía hepática, posiblemente por glucuronización y es bien tolerado (10). El 48% de los pacientes evaca en las primeras 4 horas luego de la administración de este medicamento (11).

El antagonismo periférico de metilnaltrexona a nivel gastrointestinal, vesical y cutáneo resulta en reversión del retardo del vaciamiento gástrico y del aumento del tiempo oral-cecal con la consecuente disminución de la constipación asociada a opioides, de la retención urinaria y purito, respectivamente.

Este medicamento no cruza la barrera hematoencefálica y no afecta la analgesia central mediada por opioides.

Se recomienda su uso SC a dosis de 0,1 a 0,3 mg/kg cada 48 h (11).

El alvimopan es un agente que se administra por vía oral, se metaboliza por la flora bacteriana (10) y está aprobado por la FDA para el manejo del ileo post-quirúrgico, aunque también ha demostrado ser eficaz para el manejo de la DIIO.

Se ha observado que con dosis de 0,5 mg cada 12 horas se incrementa la frecuencia en las evacuaciones con un porcentaje bajo de efectos adversos (12). Alvimopan debe administrarse con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular, ya que se ha observado un incremento en la cantidad de eventos cardiovasculares severos en pacientes predisponentes (10).

efecto en los músculos involucrados en la peristalsis y receptores K. El efecto de los opioides en la motilidad intestinal puede conducir a distensión abdominal, aumento del tiempo de vaciamiento gastrointestinal, constipación y estimulación de los mecanorreceptores y quimiorreceptores viscerales.

c. Estimulación del aparato vestibular, localizado en el lóbulo temporal y responsable de detectar cambios del equilibrio. Se ha postulado que los receptores  $\mu$  en el epitelio vestibular son responsables de la estimulación. Este efecto puede estar presente al inicio de la terapia o en el momento de la escalada de la dosis.

#### Medidas Rectales

Aproximadamente alrededor del 30% de los pacientes con DIIO requiere manejo por vía rectal, a través de maniobras manuales y mecánicas, así como del empleo de supositorios y enemas evacuantes.

Los enemas rectales de gran volumen se recomiendan cuando el paciente tiene impactación fecal.

El enema debe colocarse en el sitio más profundo que sea posible y no en el ano, debido a que el contenido de este saldría de inmediato. El contenido se debe retener durante un período de 10 minutos para poder expulsar la materia fecal más fácilmente (6).

#### Náusea y Vómito

La náusea y el vómito están entre los efectos adversos que con mayor frecuencia se observan en los pacientes en quienes se emplean opioides. Pueden autolimitarse con el desarrollo de cierta tolerancia al medicamento. Entre los opioides que generan una mayor incidencia de náusea y/o vómito destacan tramadol, buprenorfina, oxicodeona, morfina y codeína.

#### Fisiopatología

Los opioides tienen efectos emetogénicos a través de varios mecanismos (13):

a. Estimulación de la zona quimiorreceptora, gatillo para el vómito, localizada en el área postrema del cuarto ventrículo, a través de los receptores  $\mu$  y  $\delta$  por la vía de receptores de Dopamina D<sub>2</sub> y Serotonina 5-HT<sub>3</sub>. La emesis provocada por esta vía disminuye con la administración repetida de opioides, posiblemente dependiendo del tipo de opioides administrados.

b. Inhibición de la motilidad gastrointestinal, a través de los receptores  $\mu$  que disminuyen el tránsito intestinal por

**Tabla 3. Frecuencia de náuseas y vómito en pacientes que reciben opioides (14,25)**

Medicamento	Porcentaje de náuseas
Tramadol	8,7 - 36%
Morfina	26 - 39%
Fentanilo	26 - 31%
Oxicodona	15 - 34%
Codeína	28,81%
Hidrocodona	27,42%

Medicamento	Porcentaje de vómito
Tramadol	7 - 19%
Morfina	10 - 39%
Fentanilo	15%
Oxicodona	6 - 17%
Codeína	23,73%
Hidrocodona	16%

#### Manejo

- Eliminar factores contribuyentes: estreñimiento, enfermedad ácido-péptida, obstrucción intestinal, hipercalcemia, alteraciones electrolíticas, falla renal o hepática, enfermedad del SNC.
- Considerar disminuir la dosis de opioides para pacientes que desarrollen náusea o vómito después de recibir otros tratamientos que eliminan la condición dolorosa.
- Educación al paciente y red de apoyo para evitar situaciones que producen náusea o vómito (13).
- Evitar el cambio de colostomía inmediatamente antes o después de las comidas.
- En los casos que sea posible, evitar la preparación de

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 1. EFECTOS GASTROINTESTINALES

PAOLA DÍAZ, ANTONIO TAMAYO

alimentos que produzcan mucho olor en sitios cercanos al paciente o abrir ventanas para que el área esté ventilada.

- *Medidas de relajación o distracción.*
- *Evitar alimentos que contengan irritantes, muy dulces, grasosos o salados.*
- *Se recomienda dar alimentos fríos.*
- *Tratar la disfunción intestinal opioide.*

#### Tratamiento farmacológico

No existen estudios controlados que comparan la eficacia y tolerabilidad de los diferentes antieméticos en el tratamiento de la náusea o vómito inducido por opioides. La mayoría de los antieméticos está asociada a efectos adversos, tales como, sedación, confusión o síntomas extrapiramidales (15).

En pacientes con vómito se debe asegurar la biodisponibilidad del tratamiento, por lo que algunas veces será necesario administrar los fármacos por vía subcutánea.

#### Fármacos utilizados para el tratamiento de la náusea o vómito (16)

**Metoclopramida:** se puede usar como primera línea de inicio en pacientes con saciedad temprana, distensión gástrica, vómito postprandial o signos relacionados a retraso del vaciamiento gástrico. *Dosis: 10 mg cada 6 horas.*

**Haloperidol:** 0.5 a 2 mg, dos veces al día o 1-5 mg en la noche

**Clorpromazina:** 5 a 10 mg cada 4-8 horas

**Domperidona:** 10-20 mg 3 o 4 veces al día

**Hidroxicina:** 25-50 mg cada 6-8 horas

**Difenhidramina:** 25-50mg cada 6 horas

**Ondansetron:** 8 mg cada 8 horas

**Dolasetron:** 100 mg cada 12 horas

#### Estrategia para el tratamiento de náusea o vómito secundario a opioides

Se debe de informar sobre la posibilidad de que se presente este síntoma y que puede ser tratado.

**Metoclopramida** 10-20 mg cada 6-8 horas y si no es suficiente para el control, administrar haloperidol 0.5 mg 3 veces al día o clorpromazina 6,25 mg tres veces al día (17).

La Dexametasona actúa como adyuvante y potencia el efecto de los antieméticos.

Si persiste el síntoma con monoterapia, se puede hacer combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción o que no exacerben los efectos adversos.

#### Xerostomía

La xerostomía se define como sensación subjetiva de boca seca, sin que necesariamente haya una disminución detectable del flujo de saliva.

Es un síntoma frecuente en la mayoría de pacientes durante la fase final de la vida. El mecanismo por el cual los opioides inducen xerostomía es poco claro, puede ser por el bloqueo local de receptores muscarínicos o adrenérgicos en las glándulas salivares o por inhibición de los centros salivares primarios, que da como resultado la disminución del flujo de los impulsos eferentes a las glándulas salivares (18).

#### Causas de xerostomía en el paciente terminal

Es una secuela frecuentemente persistente en los pacientes que reciben dosis terapéuticas de radioterapia para cáncer de cabeza y cuello (30- 80% según localización de radioterapia) (19), con infección por virus de hepatitis C (8-62%) (20), SIDA, depresión, pacientes en tratamiento de hemodiálisis (33-76%) (21) y con comorbilidades como diabetes mellitus y artritis reumatoide.

Medicamentos: antidepresivos tricíclicos, agentes antiparkinsonianos, antiespasmódicos y neurolépticos.

La incidencia de xerostomía inducida por opioides es variable. Un 51% de los pacientes que recibe opioides se queja de este efecto adverso (22).

Con el uso de tramadol, se presenta en el 80% de las personas, con una disminución del 10-40% de la secreción salivar, lo cual es del 5.4% en aquellos que reciben morfina (23).

El inadecuado manejo de este síntoma trae como consecuencia disgeusia, disfagia y pérdida del apetito.

También favorece la aparición de caries, inflamación de la mucosa oral, infecciones orales (bacterianas y micóticas), halitosis, alteración en la deglución de algunos medicamentos, afecta la comunicación del paciente con su red de apoyo y aumenta los costos económicos por cuidados dentales.

#### Tratamiento no farmacológico

- *Mantener higiene y cuidados dentales*
- *Masticar trozos de piña como si fuera chicle*
- *Enjuagues de té de manzanilla con limón, en pacientes muy debilitados, introducir la infusión en un atomizador y*

*dar dos disparos cada 2 o 3 horas*

- *Chicles sin azúcar de preferencia de sabores cítricos*
- *Pequeñas cucharadas de helado de limón o naranja*

#### Tratamiento farmacológico

**Pilocarpina:** 5 a 7.5 mg c 6-8 hs. Este medicamento no está recomendado en pacientes con enfermedad cardiovascular o asma.

#### Conclusiones

*Los efectos adversos que se observan con el uso de opioides son muy frecuentes.*

*Es importante el conocimiento de estos síntomas para lograr un mayor cuidado del paciente. El mal manejo de alguno de estos síntomas puede ocasionar que el paciente quiera abandonar la terapéutica, por lo cual se le debe explicar la posibilidad de que se presenten y que pueden ser tratados.*

*En el caso de la náusea y el vómito, debe tomarse en cuenta que el uso de metoclopramida y haloperidol puede favorecer la aparición de síntomas extrapiramidales, por lo cual se debe hacer un seguimiento muy estricto del paciente para detectarlos a tiempo.*

*En el estreñimiento es conveniente utilizar laxantes en forma temprana para tratar de disminuir la presencia del síntoma. En caso de presentarse puede recomendarse el empleo de agentes como metilnaltrexona, antes de iniciar una terapia rectal.*

*En la tabla 4 se resumen los efectos de los analgésicos opioides en el sistema gastrointestinal y sus manifestaciones clínicas.*

**Tabla 7. Efecto de los opioides en el aparato gastrointestinal (24).**

Sitio	Acción farmacológica	Efecto clínico
Boca	Disminución del flujo de saliva	Xerostomía
Estómago	Disminución de la motilidad gástrica Aumento del tono astral proximal del duodeno Disminución del tono pilórico	Anorexia Náuseas y vómito
Intestino delgado	Disminución de la propulsión Aumento de la absorción de líquidos Disminución de la secreción pancreática y biliar Disminución en la secreción de líquidos	Retardo de la digestión Retardo en absorción de medicamentos Heces duras y secas
Intestino grueso	Aumento del tono y amplitud de las contracciones no propulsivas Aumento del tiempo de tránsito intestinal Aumento de absorción de líquidos Aumento del tono del esfínder anal	Espasmos, calambres y dolor abdominal Heces duras y secas

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 1. EFECTOS GASTROINTESTINALES

PAOLA DÍAZ, ANTONIO TAMAYO

#### REFERENCIAS:

1. Sykes NP. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliat Med.* 1998 Sep;12(5):375-82.
2. Pappagallo M, Stewart W, Woods M. Constipation symptoms in long-term users of opioid analgesic therapy. Poster-Abstracts. American Pain Society Annual Meeting, Fort Lauderdale, Florida, October 21-24, 1999.
3. Tamayo A, Díaz-Zuluaga P. Opioid-Induced Bowel Dysfunction. *AAHPC Bulletin.* 2007;8:6-7.
4. Walsh TD. Prevention of opioid side effects. *J Pain Symptom Manage.* 1990 Dec; 5(6):362-7.
5. Twycross R, Wilcock A. Pain Relief. In: *Symptom management in Advanced Cancer.* Twycross R, Wilcock A eds. Radcliff Medical Press Oxon England 2002 pp17-68.
6. Tamayo AC, Diaz-Zuluaga PA. Management of opioid-induced bowel dysfunction in cancer patients. *Support Care Cáncer.* 2004 Sep;12(9):613-8.
7. Enck R. An Overview of Constipation and Newer Therapies. *Am J Hosp & Palliat Med.* 2009; 26:157-8.
8. Sykes N. Constipation and Diarrhea. In: *Oxford textbook of Palliative Medicine* Doyle D, Hanks G, MacDonald N (eds) Oxford University Press. 1998;513-21.
9. Sykes NP. A volunteer model for the comparison of laxatives in opioid-related constipation. *J Pain Symptom Manage.* 1996 Jun;11(16):363-9.
10. Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet.* 2009 Apr 4;373(9670):1198-206. Epub 2009 Feb 13.
11. Thomas J, Kraver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med.* 2008 May 29;358(22):23-43.
12. Webster L, Jansen JP, Peppin J, Lasko B, Irving G, Morlion B, et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain.* 2008 Jul 15;137(2):428-40. Epub 2007 Dec 31.
13. Hernández F, Santos-Soler G. Evidencia de seguridad de los opioides mayores y menores en las enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2006;2 Supl 1: S10-7.
14. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, Montoya O, Castillo JM, Castillo MP, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a doubleblind comparative trial. *J Palliat Med.* 2007 Feb;10(1):56-60.
15. McNicol E. Opioid side effects and their treatment in patients with chronic cancer and noncancer pain. *J Pain.* 2008;22:270-281.
16. Astudillo W, Mendeneta C, Muñoz A. Tratamiento de los síntomas gastrointestinales. En: *Cuidados del enfermo al final de la vida y su familia.* Ed. Astudillo W, Mendeneta C, Astudillo E. EUNSA 5<sup>a</sup> Ed. Barañáin, pp. 155-166.
17. Waller A, Caroline NL. Nausea and vomiting. *Handbook of Palliative Care in Cancer.* 2nd ed. Boston, MA: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 183-195.
18. Gotrick B, Akerman S, Ericson D, Torstenson R, Tobin G. Oral pilocarpine for treatment of opioid-induced oral dryness in healthy adults. *J Dent Res.* 2004 May;83(5):393-7.
19. Scuibba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006 Feb;7(2):175-83.
20. Carrozzo M, Gandolfo S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(2):115-27.
21. Bots CP, Brand HS, Veerman EC, Valentijn-Benz M, Van Amerongen BM, Nieuw Amerongen AV, et al. The management of xerostomia in patients on haemodialysis: comparison of artificial saliva and chewing gum. *Palliat Med.* 2005 Apr;19(3):202-7.
22. Mercadante S, Calderone L, Villari P, Serretta R, Sapiro M, Casuccio A. The use of pilocarpine in opioid-induced xerostomia. *Palliat Med.* 2000 Nov;14(6):529-31.
23. Götrick B, Akerman S, Ericson D, Torstenson R, Tobin G. Oral pilocarpine for treatment of opioid-induced oral dryness in healthy adults. *J Dent Res.* 2004 May;83(5):393-7.
24. Yuan CS, Foss JF, Williams WA, Moss J. Development and use of methylnaltrexone, a peripherally acting opioid antagonist, to treat side effects related to opioid use. *Drug Dev Res.* 2009;70(6):403-16.
25. Francisco-Hernández FM, Santos-Soler G. Evidencia de seguridad de los opioides mayores y menores en las enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin.* 2006;2 Supl 1:10-17.

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 2. EFECTOS RESPIRATORIOS

ANGELA MONTAÑEZ, MARIA ANGELICA RODRIGUEZ

Los opioides producen diferentes efectos sobre el sistema respiratorio, los cuales pueden actuar como limitantes en cuanto a la dosis a utilizar, así como afectar la calidad de vida.

Los efectos más útiles son el antitusivo y el tratamiento sintomático de la disnea en pacientes con cáncer avanzado y terminal, insuficiencia cardíaca o edema pulmonar cardiogénico.

El más temido y menos frecuente es la depresión respiratoria, la cual puede estar modulada por otros factores, tales como: interacción de drogas, género, dolor y trastornos del sueño. Todos estos efectos deberán tomarse en cuenta en el momento de prescribir un opioide.

Su fisiopatología, aun cuando en algunos casos no está bien determinada, tiene relación directa con la activación de los diferentes receptores opioides presentes en el organismo.

En el presente capítulo se describen estos efectos, su utilidad y las recomendaciones o precauciones que deben ser consideradas.

### Fisiología de la Respiración

La ventilación es el movimiento de aire fuera y dentro de los pulmones y que permite el intercambio de gases entre los pulmones y el medio ambiente, lo cual dependerá de una diferencia de presiones entre la atmósfera y la cavidad torácica (1).

La respiración es una actividad involuntaria llevada a cabo por estimulación de los nervios del diafragma y de los músculos intercostales. El sistema cerebral medio es la parte del sistema nervioso que controla la respiración (2). El control normal de la respiración es un proceso complejo que involucra mecanismos de control periféricos y centrales.

Los quimiorreceptores involucrados (de tipo periférico: cuero carotídeo, y de tipo central: a nivel medular y tallo cerebral) responden a una baja presión arterial parcial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) –hipoxemia- o a un incremento de la presión arterial parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) –hipercapnia- aumentando la frecuencia y profundidad de la respiración. El control de la frecuencia y profundidad de

la respiración también está modulado por la resistencia de las vías aéreas, trastornos del sueño, sensación de compresión de la pared torácica y por otros factores relacionados al tipo de enfermedad de base (2).

Es importante mencionar que el volumen corriente es la cantidad de aire inspirado y espirado en una única respiración, mientras que la frecuencia respiratoria se refiere al número de respiraciones realizadas en un minuto. La ventilación normal por minuto es suficiente para mantener una buena oxigenación, un balance ácido/básico y mantener los valores de gases arteriales en un rango normal (2).

Los receptores opioides son miembros de una familia de más de mil receptores acoplados a la proteína G. Al acoplarse, estos receptores (GPCRs) activan vías inhibitorias intracelulares que permiten el cierre de los canales de calcio voltajedependientes, estimulan el flujo de potasio y disminuyen la producción de AMP-c. Estos cambios intracelulares permiten reducir la excitabilidad neuronal.

El sistema opioide endógeno es capaz de mediar muchos efectos fisiológicos, tales como, el dolor, el control de la respiración, la respuesta al estrés, la termoregulación y el apetito (3).

Los receptores opioides se encuentran abundantemente en los centros superiores de control de la respiración (Sistema cerebral, la ínsula, el tálamo y la corteza cingular anterior).

También se localizan en los cuerpos carotídeos y en el nervio vago (3).

#### 1. Efecto Antitusígeno

Los opioides son los antitusígenos más eficaces conocidos, actúan sobre los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  supraespinales, aumentando el umbral de los reflejos. La Codeína es el más utilizado como antitusígeno de acción central, por depresión del centro de la tos a nivel medular. Deprime el sistema nervioso central en menor medida que la morfina y no ocasiona farmacodependencia Su efecto se manifiesta a los 30-45 minutos y se mantiene 4-6 horas.

La mayoría de los analgésicos opioides produce supresión de la tos y los más utilizados con este fin son: codeína,

morfina, metadona y meperidina (4). La codeína genera efecto antitusígeno en dosis inferiores a las analgésicas, por lo cual probablemente, este efecto es mediado por receptores diferentes a los relacionados con la tos.

En aquellos pacientes que utilizan opioides y se encuentran encamados la supresión de la tos puede ser un efecto secundario por lo que se recomienda terapia respiratoria para el manejo adecuado de las secreciones de las vías respiratorias y estimular al paciente a toser activamente a intervalos regulares (5).

#### 2. Disnea

La disnea se define como “una sensación subjetiva de dificultad al respirar”. Es un síntoma común en pacientes con cáncer avanzado y en otras enfermedades de diferente etiología, como enfermedad respiratoria, cardíaca y neuromuscular.

Estudios reportan prevalencia de la disnea de 54% en pacientes que fallecen por cáncer y de 61% en pacientes que mueren por enfermedad cardíaca (5). En el enfoque de los cuidados paliativos la “dificultad para respirar” tiene un impacto significativo, tanto en el paciente con una enfermedad que limita su vida, como en su cuidador (6).

Aún cuando no se conocen con exactitud los mecanismos de acción de los opioides sobre la disnea, se ha postulado que disminuyen la percepción de esta sensación y de la ansiedad que ella produce, sin alterar necesariamente la respuesta ventilatoria; actúan a nivel del giro cingulado que modula la percepción de la disnea de forma análoga a como alivian el dolor. Disminuyen la sensibilidad del centro respiratorio a la hipercapnia y el consumo de oxígeno, a la respuesta a la hipovenitilación y la hipoxia, aumentan la eficiencia ventilatoria al ejercicio y tienen un efecto en la broncoconstricción (7).

La morfina es el fármaco de elección en la disnea porque disminuye la frecuencia respiratoria, es decir, la taquipneia, para conseguir una respiración más eficaz.

Otros mecanismos de acción propuestos son: reducción de la hipercapnia, del consumo de  $\text{O}_2$  y de la función cardiovascular.

La morfina inhalada no mejora la disnea, mientras que el fentanilo inhalado podría ser efectivo al igual que su uso

transmucosa (8), por lo tanto la acción de los opioides en esta área es de origen central. Pacientes que previamente reciben morfina y ameritan tratamiento para la disnea, responden en forma favorable con un aumento de la dosis entre 25-50% (9).

En cáncer avanzado, el uso de opioides para tratar la disnea no empeora la  $\text{pO}_2$  ni la  $\text{pCO}_2$  y disminuye la frecuencia respiratoria.

La morfina, por vía oral, subcutánea o intravenosa, es el opioide de elección para controlar la disnea. No hay evidencia de la efectividad de los opioides inhalados en el manejo de la disnea, aunque se utilizan en pacientes con cáncer avanzado y terminal.

*Los posibles mecanismos de acción de los opioides incluyen (5):*

- Disminución en la percepción central de la disnea
- Disminución de la ansiedad asociada a la disnea
- Disminución de la sensibilidad a la hipercapnea
- Disminución en el consumo de oxígeno
- Mejoría de la función cardiovascular

#### 3. Depresión Respiratoria

La depresión respiratoria se define como frecuencia respiratoria menor a 8 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno menor a 90% e hipercapnia mayor a 50 mmHg (10).

Es el efecto secundario más grave de los opioides, pero es poco frecuente las áreas que modulan la respiración se encuentran la corteza prefrontal, el núcleo del tracto solitario, el rafé medio, el locus cereleus y la amígdala (3). Estudios recientes demuestran que la aplicación de opioides en diferentes zonas del tallo cerebral tiene efectos depresores en la respiración.

Los agonistas MOP ( $\mu$ ) afectan los quimiorreceptores del núcleo de trácto solitario y rafé medio (13).

La acción depresora respiratoria varía con la dosis, vía de administración (es máxima por vía endovenosa y mínima por vía oral, epidural o transdermica) y velocidad de acceso al SNC, que depende de la liposolubilidad. Dosis altas pueden afectar la regulación voluntaria de la respiración, sujetada normalmente a control cortical, dando lugar a lo que

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 2. EFECTOS RESPIRATORIOS

ANGELA MONTAÑEZ, MARIA ANGELICA RODRIGUEZ

dando lugar a lo que se conoce como “olvido respiratorio” (14). Se desarrolla tolerancia a la depresión respiratoria rápidamente cuando el opioide se emplea de forma repetida y con escalada progresiva de dosis, para controlar el dolor, por lo que en la administración crónica el riesgo es mínimo, fundamentalmente cuando la vía es oral.

Hay que tener precaución cuando el dolor cede rápidamente y no se disminuyen “en forma escalonada” las dosis de opioides porque puede sobrevenir depresión respiratoria por sobredosisificación relativa. Se puede decir que el dolor actúa como “antagonista” de los efectos depresores de los opioides a nivel central (15).

Es importante tener en cuenta que cuando un paciente bajo tratamiento crónico presenta depresión respiratoria hay que buscar otras causas, como tromboembolismo pulmonar o neumonía, entre otras. La dosis de opioides deberá ser reducida en pacientes con mixema, hipotiroidismo y esclerosis múltiple, patologías más sensibles a la depresión respiratoria inducida por estos fármacos.

Los opioides deben ser utilizados con precaución en pacientes con aumento en la producción de secreciones respiratorias (16).

a.- En EPOC, debido a que los opioides disminuyen la actividad ciliar, así como también el reflejo de la tos, aumentando el tono bronquial. Estos pacientes que tienen de por sí disminución de la respuesta ventilatoria al aumento de las concentraciones de CO<sub>2</sub> en sangre, responden más a la disminución de las concentraciones de O<sub>2</sub>, por lo cual un aporte de FiO<sub>2</sub> alta y altas dosis de opioides pueden desencadenar depresión respiratoria severa.

b.- En patologías que cursan con una capacidad respiratoria reducida (enfisema, cefoescoliosis, etc).

c.- Crisis asmáticas.

d.- Pacientes con cor pulmonar crónico tienen mayor sensibilidad a los opioides por presentar niveles de CO<sub>2</sub> en sangre elevada y PaO<sub>2</sub> baja.

La depresión respiratoria suele acompañarse de otros efectos depresores de los opioides en el SNC, como somnolencia, disminución del nivel de conciencia, y bradipnea.

La escala de Ramsay, que se utiliza para evaluar sedación, permite evaluar la posible presencia de depresión respiratoria. Un nivel de 4 o más, obliga a una mayor vigilancia. (17).

**Escala de Ramsay**

NIVEL	CARACTERÍSTICAS
1	Paciente despierto, ansioso, agitado o inquieto
2	Paciente despierto, cooperador, orientado y tranquilo
3	Paciente dormido con respuesta a órdenes
4	Paciente dormido con respuestas breves a la luz y el sonido
5	Paciente dormido responde solo al dolor
6	El paciente no responde a ningún estímulo (luz, sonido o dolor)

La depresión respiratoria es un fenómeno de instauración lenta y gradual, que puede ser prevenido con la vigilancia adecuada del paciente y revertido inmediatamente con la utilización de antagonistas como naloxona (18). Se debe diluir una ampolla de 0,4 mg en 10 ml de suero salino y administrar 0,04 mg en forma repetida hasta que mejore la situación.

En pacientes tratados con opioides de vida media larga, como morfina de liberación retardada, metadona o fentanilo, se debe administrar naloxona en infusión continua para evitar la recurrencia de la depresión respiratoria, ya que la naloxona tiene una vida media corta (19). Sin embargo, se ha demostrado que el dolor agudo parece estimular la respiración y antagonizar la depresión respiratoria de los opioides (20). La nalorfina también es capaz de revertir la depresión respiratoria inducida por morfina (15).

En pacientes con cáncer y dolor, suele ser suficiente disminuir la dosis o realizar rotación de opioides.

En los casos en los cuales se utiliza naloxona, esta debe ser administrada en forma repetitiva (dosis-respuesta). Si la depresión respiratoria es producto de la utilización de

opioides de larga duración, la naloxona debe ser administrada en infusión continua para evitar la reaparición de la depresión (21).

#### 4. Rigidez Torácica

La rigidez torácica, conocida en Anestesiología como tórax leñoso, ocurre al administrar altas dosis de opioides, vía endovenosa y en forma rápida. Se presenta durante la inducción de la anestesia cuando se utilizan opioides potentes y de acción rápida como fentanilo o alfentanilo, aunque también ha sido descrito con morfina (22).

Puede presentarse imposibilidad para la ventilación del paciente y es reversible solo cuando se administran relajantes musculares, los cuales también son útiles para prevenir estos episodios.

#### 5. Edema Pulmonar

La sobredosis de opioides puede inducir edema pulmonar y broncoespasmo no cardiogénico. El edema pulmonar es casi universal en presencia de sobredosis fatal.

Los efectos tóxicos directos y las reacciones anafilácticas se han propuesto como posibles mecanismos del edema pulmonar no cardiogénico inducido por opioides.

Los opioides afectan la liberación de histamina, que puede causar la constricción de músculos lisos bronquiales e inducir la exacerbación de los broncoespasmos y del asma.

#### Recomendaciones

1. Rara vez los opioides tienen la suficiente potencia como para ser eficaces en la tos intensa. La morfina es útil para aliviar la tos intratable en los procesos terminales.

2. La disnea es un síntoma que deteriora severamente la calidad de vida, los opioides pueden aliviar algunos tipos de disnea (23), en especial, la producida por insuficiencia ventricular izquierda aguda, edema pulmonar o procesos malignos. Es importante conocer la causa de la disnea para utilizar los opioides en forma adecuada.

3. La depresión respiratoria es rara en pacientes “libres de opioides” si se inicián con una titulación apropiada. Se debe tener precaución en pacientes de tercera edad, debilitados y en aquellos con condiciones pulmonares sub-óptimas (bronquitis crónica, esclerosis múltiple, EPOC, entre otras) (23).

4. Los depresores del SNC (benzodiazepinas, barbitúricos, alcohol y otros) incrementan el riesgo de depresión respiratoria, si se administran en conjunto con los analgésicos opioides (23).

5. Las respuestas a la hipoxia y a la hipercapnia son fuertemente afectadas por los opioides y están relacionadas con la respuesta de los receptores ubicados en el sistema cerebral medio (3).

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 2. EFECTOS RESPIRATORIOS

ANGELA MONTAÑEZ, MARIA ANGELICA RODRIGUEZ

#### REFERENCIAS:

1. Cloutier M, Thrall R. Control de la respiración. En: Koeppen B, Stanton B. Fisiología Berne y Levy. 6ta Ed. 1999; 468-476.
2. Norberto F. Control of breathing: how to better understand the respiratory effects of opioids. Eur J Pain. 2007;1:61-65.
3. Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. Br J Anaesth. 2008 Jun;100(6):747-58. Epub May 1.
4. Herrera J. Uso de la Codeína en otras Patologías. En: Herrera J. Actualización en el Manejo de la Codeína. Ed. SED –FED: 2008; 95-119.
5. Vallejo M, Ruiz F. Aspectos básicos de la farmacología clínica de los analgésicos opioides. En: Opioides en la Práctica Clínica. Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor, 2009, pp: 1-18.
6. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. Thorax. 2002 Nov;57(11):939-44.
7. Currow DC, Abernethy AP. Pharmacological management of dyspnoea. Curr Opin Support Palliat Care. 2007 Aug;1(2):96-101.
8. Rocker G, Horton R, Currow D, Goodridge D, Young J, Booth S. Palliation of dyspnoea in advance COPD: revisiting a role for opioids. Thorax. 2009 Oct;64(10):910-5.
9. Cascante JA. Tratamiento paliativo de la disnea. Sociedad Vasco Navarra de Patología Respiratoria [en línea] [fecha de acceso 28 de agosto de 2009]; URL disponible en: <http://www.svpar.com/disnea.pdf>
10. American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuraxial Opioids, Horlocker TT, Burton AW, Connis RT, Hughes SC, Nickinovich DG, et al. Practice guidelines for the prevention, detection, and management of respiratory depression associated with neuraxial opioid administration. Anesthesiology. 2009 Feb;110(2):218-30.
11. Reisine T, Pasternak G. Analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Goodman & Gilman's. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9<sup>a</sup> ed. México: McGraw-Hill;1996. p. 557-593.
12. Rawal N. Opioides en el dolor agudo En: Stein Ch. Opioides en el control del dolor. Aspectos básicos y clínicos: Masson, S.A.;2001(13):239-260.
13. Pattinson KT, Governo RJ, MacIntosh BJ, Russell EC, Corfield DR, Tracey I, et al. Opioids depress cortical centers responsible for the volitional control of respiration. J Neurosci. 2009 Jun 24;29(25):8177-86.
14. Ronald K. Analgésicos opioides. En: Charles E, Zaid H. Secretos del tratamiento del dolor. 2<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill; 2006. p. 224-229.
15. Gandara A, Molero L, Vilches Y. Dolor (III): Analgésicos opioides. En: González B, Ordoñez A, Feliz J, Zamora P, Espinoza E. Tratado de Medicina Paliativa y Tratamiento de Soporte del Paciente con Cáncer. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2007. p. 333-350.
16. Lemonica L, Andrade C, Moreira G. Farmacología de los analgésicos opioides. En: Gómez M. Avances en Cuidados Paliativos. Tomo II. Las Palmas, Gran Canarias: Editorial Gafos; 2003. p. 313-354.
17. Ramsay MA, Sarge TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J 1974; 2:656-659.
18. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk R, Bennett K, Gialeli-Goudas M, Chew PW, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. J Pain. 2003 Jun;4(5):231-56.
19. Pardo Blázquez R. Eficacia de los opioides inhalados en el tratamiento de la disnea en pacientes con cáncer avanzado y terminal: revisión de la literatura en los diez últimos años. Medicina Paliativa. 2006;13(2):100-104.
20. Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. Br J Anaesth. 2008 Jun;100(6):747-58. Epub May 1.
21. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). Pain Pract. 2008 Jul-Aug;8(4):287-313. Epub 2008 May 23.
22. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. J Clin Oncol. 2008 May 10;26(14):2396-404.
23. Currow D. Pharmacological approaches to breathlessness In Booth S, Dugden D. Dyspnoea in advanced disease a guide to clinical management. Oxford University Press 2006(13)237-254.

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 3. EFECTOS DE LOS OPIOIDES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y EN EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

JOAO BATISTA, MIRLANE CARDozo, PAOLA DIAZ, ANTONIO TAMAYO

La adquisición de un mejor conocimiento sobre el mecanismo de acción y propiedades analgésicas de los opioides ha generado entusiasmo acerca de su uso ampliado en diversas condiciones álgicas, tales como dolor agudo o crónico y situaciones en las que se limita la esperanza de vida, como pacientes con cáncer o enfermedades terminales.

Sin embargo, todavía hay controversia respecto a su uso en condiciones de dolor no maligno, con expectativa de vida prolongada, debido a la preocupación sobre sus efectos adversos, principalmente en el Sistema Nervioso Central (SNC). De 1981 a 1993 el consumo de opioides aumentó de manera significativa en los 10 países de más alto consumo (rango 26-1423%) (1).

Brasil para el año 2004, a pesar de ser uno de los países de mayor consumo per cápita de morfina en América Latina (3,08 mg), cerca de la media mundial (5,67 mg) aún se encuentra muy distante de los países desarrollados como Austria (115,71 mg), Canadá (64,17 mg) y Estados Unidos (48,81 mg) (2).

Los efectos de los opioides en el SNC son variados y no se conocen completamente. Se cree que pueden interferir en el estado de ánimo, concentración, memoria, actividad psicomotora y en la adquisición, procesamiento, almacenamiento y recuperación de la información, por lo que las deficiencias cognitivas pueden poner en riesgo el funcionamiento de los pacientes en cuanto a sus actividades físicas, trabajo, actividades sociales y ocio (1).

Los opioides fuertes son analgésicos sin efecto techo y, por lo tanto, constituyen el único tratamiento sistémico para el dolor progresivo. La exposición prolongada a estos fármacos y, en consecuencia el aumento de la supervivencia de estos pacientes ha proporcionado la posibilidad de monitorización de la función cognitiva, lo que permite no solo demostrar la aparición de los efectos adversos conocidos, sino también un efecto emergente sobre el SNC, llamado síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides, en el cual los trastornos cognitivos se presentan en forma precoz (3).

#### Efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC)

Los efectos de los opioides sobre el SNC son diversos, no se conocen completamente, dependen de las características de los receptores a los que se unen y los más importantes son: analgesia, sedación, euforia y depresión respiratoria. Con el

uso repetido, el paciente puede desarrollar tolerancia a estos efectos (4).

Recientemente, los efectos adversos en el SNC se categorizaron en tres grupos: el primero incluye los efectos que reducen el nivel de conciencia, como sedación, somnolencia y trastornos del sueño; en el segundo grupo están los efectos al sistema funcional cognitivo (pensamiento, capacidad de reacción, deterioro psicomotor, delirio, alucinaciones, sueños y pesadillas), y en el tercero está el efecto tóxico directo de los opioides en las neuronas, que incluye mioclonías, hiperalgesia y la tolerancia (5).

Estas dos últimas condiciones se discuten con más detalle en otros capítulos.

#### 1.- Cambios en el Nivel de Conciencia - Sedación/somnolencia

Los opioides inducen sueño de fácil despertar, asociado con poco o nada de amnesia, independientemente de la fuente del dolor. En dosis más altas de analgésicos, la morfina altera los patrones de sueño REM y sueño no-REM. La sedación es más frecuente con el uso de compuestos naturales como morfina (20-60%) que con sintéticos como hidromorfona (37%) o con asociación de antidepresivos y tranquilizantes (6,7).

La sedación/somnolencia, aunque transitoria, está presente en la mayoría de los pacientes sin tratamiento previo, en los ancianos y al momento de aumentar la dosis.

Es beneficiosa para los pacientes con cáncer avanzado, que necesitan relajarse, descansar o ventilación mecánica, pero con el uso crónico pueden desarrollar tolerancia y ser este el primer signo de sobredosis de medicamentos.

En este caso, se debe considerar la reducción de la dosis en un 10-15%, si disminuye el dolor (EVA menos 4) y si se excluyen otras causas (hidroelectrolíticas, metabólicas, infecciosas y lesiones del SNC).

La sedación/somnolencia puede estar presente incluso con la dosis mínima capaz de causar analgesia aceptable, en este caso puede tratarse con la administración de metilfenidato (2,5 a 10 mg-VO en la mañana y en el mediodía) o naloxona, pero estos deben evitarse en pacientes con delirio, alucinaciones, psicosis o mioclonías (8) y se debe ajustar la dosis en pacientes con hepatopatías (9).

#### 2.- Cambios del Sistema Funcional

##### Cognitivo y Delirio

El sistema funcional de los estados cognitivos de la información está conformado por la percepción, aprendizaje, memoria, atención, vigilancia, razonamiento y resolución de problemas. Con frecuencia, el funcionamiento psicomotor (tiempo de reacción, tiempo de movimiento, la velocidad de rendimiento) se ha incluido en este concepto.

La afectación de la función cognitiva puede poner en riesgo el rendimiento de los pacientes en sus actividades físicas, trabajo, interacciones sociales y recreativas, así como el entendimiento y la adherencia al tratamiento (10). Estas alteraciones deberán vigilarse cuidadosamente.

Se cree que el uso de opioides puede interferir con la adquisición, procesamiento, almacenamiento y recuperación de información (1,11) y acarrear alteraciones psicomotoras, del humor (euforia y disforia), de la concentración, memoria y tiempo de reacción (12,13).

Además, el estrés y el sufrimiento causado por el dolor, pueden generar cambios cognitivos de manera aislada.

Estudios en voluntarios sanos, con poca o ninguna exposición a fármacos psicoactivos, han demostrado poca tendencia a la disfunción cognitiva, después de la administración de opioides (14); también se ha demostrado que el uso de opioides parece ser seguro, desde el punto de vista cognitivo, sin causar interferencia en funciones como conducir un vehículo de motor o manejar maquinaria (15).

#### Terapia indicada

Medidas no farmacológicas	Medidas farmacológicas
Determinar causa de somnolencia	Metilfenidato: Dosis inicial: 2,5-10 mg VO, última dosis 2pm
Eliminar medicamentos productores de sedación	Modafinil: 100-200 mg al día
Implementar medidas de higiene del sueño	
Dolor controlado (EVA<4): disminuir dosis de opioides 10-15%	

#### Principales causas de delirio

- Medicamentos
- Dolor
- Infección
- Cambio de ambiente
- Inmovilidad
- Deshidratación
- Trastornos metabólicos
- Hipoxia
- Cateterismos venosos o urinarios
- Estreñimiento secundario a uso de opioides o inmovilidad, trastorno cognitivo.
- Falta de sueño

#### Factores de riesgo para delirio

- Uso de psicofármacos
- Restricción física
- Deshidratación
- Desnutrición
- Edad avanzada
- Defectos visuales o auditivos
- Hipoalbuminemia
- Fiebre
- Hipotermia

Un número significativo de pacientes en cuidados paliativos (25-75%) desarrolla una especie de delirio en el curso de la enfermedad. El cuadro suele ser multifactorial y se caracteriza por un estado alterado de la conciencia, de inicio agudo (horas o días) y curso fluctuante, acompañado por déficit de atención y deterioro cognitivo. Para el diagnóstico, se recomienda emplear el Método de Evaluación de Confusión (CAM –siglas en inglés-), herramienta sencilla y de rápida aplicación. Los profesionales de salud necesitan identificar las principales causas (Tabla 1A) y factores de riesgo del delirio (Tabla 1B), a fin de adoptar medidas preventivas (16,17).

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 3. EFECTOS DE LOS OPIOIDES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y EN EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

JOAO BATISTA, MIRLANE CARDozo, PAOLA DIAZ, ANTONIO TAMAYO

Los medicamentos pueden ser un factor desencadenante de delirio en el 21% de los casos (18), pero la lista incluye antidepresivos, anticolinérgicos, benzodiazepinas, opioides, inhibidores H<sub>2</sub> y digoxina y otros.

Cualquier evaluación del delirio comienza con una cuidadosa revisión de la prescripción en curso y la suspensión o sustitución por otros medicamentos que no presenten este riesgo. El medio ambiente del paciente también debe ser analizado: ¿hay algún factor que puede estar contribuyendo a la incomodidad o la agitación durante la evaluación? A menudo, el cambio de los pequeños detalles es suficiente para lograr el éxito en el control del delirio. Las medidas no farmacológicas se resumen en la Tabla 2.

Si estas no son suficientes, se debe indicar haloperidol, vía oral o subcutánea, en una dosis inicial de 0,5 a 1 mg y repetir cada 30 minutos hasta llegar a la sedación del paciente y control de los síntomas, sin riesgo de aspiración secundaria a sedación excesiva.

En general, en los días posteriores, la dosis requerida es de 3-5 mg y las indicaciones deben incluir 50% de la dosis de manera regular (16). Otras opciones de tratamiento son: *Olanzapina: Dosis inicial vía oral: 2.5 – 5 mg al acostarse y Risperidona: Dosis inicial vía oral: 0.25-0.5 mg dos veces al día, se puede utilizar dosis a demanda de 0.25-0.5 cada 4 horas hasta 4 mg/día.*

Se recomienda esperar como mínimo una semana antes de incrementar la dosis por encima de 1.5 mg dos veces al día en pacientes de riesgo (adultos mayores o fragilidad, pacientes con insuficiencia renal o hepática).

En estos casos se recomienda referir al paciente con el especialista. En los últimos días de vida, el 20% de los pacientes es refractario al tratamiento convencional.

#### **3.- Evidencias sobre los Efectos de Opioides en la función cognitiva, en pacientes con dolor crónico oncológico**

Las deficiencias cognitivas son frecuentes en la población de pacientes con cáncer, por motivos relacionados con la enfermedad.

En unidades de cuidados paliativos, al ingreso se puede observar de un 20-40% de pacientes con estas deficiencias, lo cual aumenta hasta un 80-90% antes de morir. En cáncer

avanzado, se ha estimado que el deterioro cognitivo tiene una duración media de 16 días antes de la muerte (12).

**Tabla 2**

1. Suspensión de fármacos potencialmente inductores
2. Reorientación del ambiente
3. Permanencia de personas conocidas del paciente
4. Eliminación de las causas de malestar (catéteres, acceso venoso)
5. Preservación de sueño nocturno
6. Retiro de contenciones físicas
7. Estimular paseos siempre que sea posible
8. La adecuada hidratación
9. Corrección de las anomalías metabólicas

En la actualidad, hay un creciente interés en las secuelas cognitivas que pueden resultar del cáncer y sus tratamientos. Los pacientes con dolor por cáncer a menudo usan combinaciones de opioides y adyuvantes, como antidepresivos y/o anticonvulsivos, lo cual junto al cáncer y la quimioterapia, puede contribuir en forma directa al deterioro cognitivo o indirectamente, dejando a los pacientes vulnerables a los efectos de los opioides (19).

No se ha descrito que el dolor sólo puede causar disfunción cognitiva, pero la ansiedad y la depresión son los trastornos emocionales que, por lo general, cursan con el dolor de larga duración y el cáncer, lo cual puede conducir a efectos deletéreos cognitivos. Los trastornos de ansiedad implican procesos mentales retardados, pensamientos bloqueados y quejas de déficit de memoria. La depresión puede reducir el rendimiento cognitivo de los pacientes, en las pruebas de velocidad de procesamiento, atención y memoria (20). Por otra parte, el dolor puede intervenir como un factor de estrés mental y antagonizar los efectos sedantes de opioides (21).

Recientemente, una revisión sistemática de la literatura evaluó la función cognitiva de pacientes con cáncer y el uso prolongado de opioides. En 6 de los 10 ensayos clínicos

seleccionados, se demostró una asociación entre el pobre rendimiento cognitivo (tiempo de reacción, la atención, el equilibrio y la memoria) y los opioides.

Sin embargo, la tolerancia a estos efectos cognitivos generalmente se evidenció después de algún tiempo (22).

Aunque son útiles, estos resultados no son extrapolables a la población con cáncer avanzado, en la cual el deterioro cognitivo es más frecuente, la vulnerabilidad es mayor y hay una compleja interacción de factores etiológicos asociados.

Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que la administración crónica de dosis estables de opioides en pacientes con cáncer, no debe interferir en la actividad laboral o en la capacidad de conducir automóviles, siempre que hayan sido realizadas previamente por el paciente (23,24).

Ha habido un aumento de la longevidad en los pacientes con cáncer debido a la eficacia del tratamiento oncológico, sin embargo el dolor severo está presente y es necesario el uso de opioides fuertes que pueden alterar la función cognitiva con mayor facilidad que al resto de la población, lo cual modifica la calidad de vida de este grupo etario, por lo que se recomienda seguir las indicaciones descritas en el capítulo de uso de opioides en el adulto mayor.

#### **4.- Evidencias de los Efectos de Opioides en la Función Cognitiva de Pacientes con Dolor Crónico No Oncológico**

La prescripción clínica diaria de los opioides en pacientes con cáncer es clara y sus efectos deletéreos sobre la función cognitiva no parecen representar una gran preocupación. Sin embargo, su uso en pacientes con cáncer al inicio de la enfermedad y en pacientes con dolor crónico no oncológico son controversiales y escasos.

Los estudios que evalúan el deterioro cognitivo son limitados y, en general, proporcionan una serie de resultados contradictorios.

Lorenz y col demostraron una mejoría de la función cognitiva, en conjunto con alivio del dolor, en 6 pacientes con dolor crónico no maligno, sin antecedentes de consumo de opioides, quienes fueron tratados con morfina oral (30-150 mg /día) (25). Un estudio prospectivo con 19 pacientes con dolor crónico no maligno, evaluados antes y después del

control del dolor con opioides de liberación prolongada, no reportó deterioro de la actividad cognitiva (26).

Algunos autores sugieren que el dolor puede ser un factor de modulación de la influencia negativa de los opioides en la atención y la cognición, es decir, el dolor podría actuar como un antagonista del bajo rendimiento cognitivo inducido por los opioides, tal como se observa con la depresión respiratoria inducida por opioides, es decir, que esta aparece cuando el dolor desaparece (27).

Una revisión sistemática de Kurita y col identificó solo dos ensayos controlados aleatorios con mayor nivel de evidencia, en los que no se observó ninguna alteración de la función cognitiva en los pacientes con dolor crónico no oncológico tratados con opioides (28,29).

#### **Estrategias para la Prevención del Delirio y Disfunción Cognitiva**

El uso prolongado de opioides para el tratamiento del dolor oncológico y no oncológico debe realizarse en conjunto con una evaluación multidimensional, a fin de identificar factores de riesgo en una etapa temprana, que podrían guiar hacia una intervención farmacológica y/o no farmacológica para prevenir la aparición de disfunción cognitiva asociada con la escalada de dosis de opioides.

Las estrategias para la prevención de la disfunción cognitiva y el delirio se resumen en la Tabla 3.

Los opioides pueden inducir cuadros deletéreos en el SNC, caracterizados por síntomas neuropsiquiátricos (confusión, déficit de atención, pérdida de memoria, delirios, alucinaciones y mioclonías) (30). Las mioclonías son los movimientos involuntarios y repetitivos, breves, del tipo de descargas causadas por contracciones musculares (mioclonías positivas) o breve pérdida de tono muscular (mioclonías negativas) de uno o varios miembros (31); se clasifican en fisiológicas, epilépticas, sintomáticas y esenciales (32).

En estas últimas se incluyen las inducidas por opioides, caracterizadas generalmente por ser sacudidas dolorosas, simétricas o contracciones abdominales y su incidencia varía ampliamente de un 2,7% a 87%. Probablemente todos los opioides pueden desencadenar mioclonías, si el paciente presenta insuficiencia renal, deshidratación o interacción farmacológica, en especial, con antidepresivos, antipsicóticos y antiinflamatorios no esteroideos (8).

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 3. EFECTOS DE LOS OPIOIDES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y EN EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

JOAO BATISTA, MIRLANE CARDozo, PAOLA DIAZ, ANTONIO TAMAYO

#### **Estrategias propuestas para la prevención de la Disfunción Cognitiva y Delirium Inducido por el uso de Opioides (11)**

1. Educar a la familia para el reconocimiento de la neurotoxicidad, como mioclonías.
2. Vigilar la función cognitiva en forma objetiva.
3. Ajustar la dosis en pacientes ancianos.
4. Detener o minimizar el uso de todos los medicamentos innecesarios, especialmente otros medicamentos psicotrópicos.
5. Ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
6. Mantener una adecuada hidratación y evitar el uso de diuréticos.
7. Llevar a cabo una evaluación multidimensional.
8. Identificar los factores pronósticos de control del dolor: si el dolor es neuropático o incidental, si hay presencia de somatización, la historia de tolerancia o dependencia.
9. Optimizar el uso de terapias adyuvantes, como las intervenciones no farmacológicas.
10. Adoptar un enfoque proactivo: la intervención temprana como una estrategia para evitar posibles síntomas neurotóxicos.

proporcionen un tratamiento inmediato de los efectos adversos en el SNC.

En general, la evidencia actual no muestra ninguna alteración mínima o significativa en el funcionamiento cognitivo durante el tratamiento con opioides. Sin embargo, todavía se debe ser cauteloso, ya que un solo caso de disfunción puede conducir a accidentes graves.

Estos conceptos deben explicarse a los profesionales de la salud, con el objetivo de evitar los prejuicios al momento de tratar el dolor, reconocido como una afección que debe reducirse al mínimo y que el alivio del dolor es un Derecho Humano que debe alcanzarse.

musculares (mioclonías positivas) o breve pérdida de tono muscular (mioclonías negativas) de uno o varios miembros (31); se clasifican en fisiológicas, epilépticas, sintomáticas y esenciales (32). En estas últimas se incluyen las inducidas por opioides, caracterizadas generalmente por ser sacudidas dolorosas, simétricas o contracciones abdominales y su incidencia varía ampliamente de un 2,7% a 87%.

Probablemente todos los opioides pueden desencadenar mioclonías, si el paciente presenta insuficiencia renal, deshidratación o interacción farmacológica, en especial, con antidepresivos, antipsicóticos y antiinflamatorios no esteroideos (8).

Los pacientes que reciben morfina por vía oral presentan una prevalencia tres veces mayor de mioclonías que los tratados por vía intravenosa.

Estas son una manifestación de la hiperexitabilidad neuronal provocada por los opioides y sus metabolitos, si no son tratadas pueden desencadenar convulsiones. La neurotoxicidad puede revertirse disminuyendo la dosis de morfina, cambiando la vía de administración y con hidratación (33).

#### **Alucinaciones**

Pueden presentarse sin que haya delirio, con funciones intelectuales intactas y sin alteración de la conciencia, las cuales se denominan alucinaciones orgánicas.

Su causa parece ser la acumulación de metabolitos de los opioides, pueden reportarse alucinaciones visuales, táctiles y auditivas. Deben descartarse otras causas como las metabólicas, metástasis cerebrales o menígeas, uso de benzodiacepina y psicoactivos, alcohol o síndromes de abstinencia (8).

La hiperalgesia y la alodinia son manifestaciones de la neurotoxicidad, evaluados en otro capítulo de este manual.

#### **Consideraciones Finales**

El sistema endógeno opioide-receptor es el único sistema biológico analgésico del cuerpo humano que modula directamente el dolor de intensidad progresiva, el resto actúa de manera indirecta y con un efecto limitado. Por lo tanto, el uso de opioides debe seguir protocolos específicos, que

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 3. EFECTOS DE LOS OPIOIDES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y EN EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

*JOAO BATISTA, MIRLANE CARDozo, PAOLA DIAZ, ANTONIO TAMAYO*

#### REFERENCIAS:

1. Clausen T, G. International opioid consumption. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* January 1997; 41 (1): 162–165.
2. INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD (INCB). United Nations demographic yearbook by Pain & Policy. Studies Group. University of Wisconsin/WHO Collaborating Center. 2006.
3. Cardoso, M. G. M. Cuidados Paliativos em Dor. In:Alves Neto, O.; Castro Costa, C. M.; Siqueira, J. T. T.; Teixeira, M. J., Dor. Princípios e Prática. Porto Alegre: Artmed Ed. 2009; 335-343.
4. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Expert Working Group of the European Association of Palliative Care Network. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence based report. *J Clin Onc.* 2001;19:2542– 2554.
5. Vella-Brincat J. Adverse effects of opioids on central nervous Systems of palliative care patients. *Journal Pain & palliative Care Pharmacotherapy* 2007; 21: 15- 25.
6. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, Montoya O, Castillo JM, Castillo MP, et al. Incidence of Weak Opioids Adverse Events in the Management of Cancer Pain: A Double-Blind Comparative Trial. *Journal of Palliative Medicine*; 2007; 10: 56-60
7. Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer*. 2002;10:13-35.
8. Centeno C, Bruera E. Tratamiento y Prevención del Síndrome de Neurotoxicidad Inducido por Opioides. *Med Pal* 1999;6:56-66
9. Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose Adjustment in Patients with Liver Disease. *Drug Safety* 2005; 28: 529-545.
10. Antunes HKM, Santos RF, Cassilhas R, Santos RVT, Bueno, OFA, Mello MT. Exercício físico e função cognitiva: uma revisão. *Rev Bras Med Esporte*, 2006; 12 (2): 108-14.
11. Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer. *Cancer*. 2002; 94:1836-53.
12. Daeninck PJ, Bruera E. Opiod use in cancer pain: is more liberal approachenhancing toxicity? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43:924-38.
13. Bruera E, Pereira J. Recent developments in palliative cancer care. *ActaOncol*. 1998; 37:749-57.
14. Zaczyn JP. A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. *Exp Clin Psychopharmacol*. 1995; 3:432-66. 134
15. Kress G, Kraft B. Opioid medication and driving ability. *Eur J Pain*. 2005; 9(2):141- 4.
16. Azevedo, D.L. Controle de sintomas: delirium. In:Carvalho, T.R. Manual de Cuidados Paliativos da Academia Nacional de Cuidados Paliativos (ANCP). Rio de Janeiro. Diaphagic. 2009;139-143.
17. Caraceni A, Simonetti F. Palliating delirium in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10: 164–72.
18. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S , Chihara S. Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2003;22:997-1006
19. Vardy J, Rourke S, Tannock IF. Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. *J Clin Oncol*. 2007; 25:2455–2463.
20. Airaksinen E, Larsson M, Lundberg I, Forsel L. Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. *Psychol Med*.2004; 34(1):83-91.
21. Sjögren P, Olsen AK, Thomsen AB, Dalberg J. Neuropsychological performance in cancer patients: the role of oral opioids, pain and performance status. *Pain*. 2000; 86:237–245.
22. Kurita GP, Lundorff L, Pimenta CA, Sjögren P. The cognitive effects of opioids in cancer: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2009; Jan;17(1):11-21.
23. Vainio A, Ollila J, Matikainen E, Rosenberg P, Kalso E. Driving ability in cancer patients receiving long-term morphine analgesia. *Lancet*. 1995; 346:667– 670.
24. Zaczyn JP. Should people taking opioids for medical reasons be allowed to work and drive? *Addiction*.1996; 91:1581–1584.
25. Lorenz J, Beck H, Bromm B. Cognitive performance, mood and experimental pain before and during morphine-induced analgesia in patients with chronic nonmalignant pain. *Pain*.1997;73:369-375.
26. Haythornthwaite JA, Menefee LA, Piacentini AL, Pappagallo M. Outcome of chronic opioid therapy for noncancer pain. *J Pain Symptom Manage*;1998; 15:185-194.
27. Borgbjerg FM, Nielsen K, Franks J. Experimental pain stimulates respiration and attenuates morphine-induced respiratory depression: a controlled study in human volunteers *Pain*.1996; 64:123–128.
28. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark M, Travison G, Sabine S. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebocontrolled trial. *Neurology*. 2002;59:1015-21.
29. Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet*. 1996;347:143-7.
30. Broadbent A; Glave P. Neurotoxicity from chronic opioid therapy after successful palliative treatment for painful bone metastases. *J Pain Symp Manage*, 2005, 29:520-524.
31. Fraser Health. Hospice Palliative Care Program. Twitching/Myoclonus/Seizures. En Symptom Guidelines [en línea] 2006 [fecha de acceso 25 de noviembre de 2009]. URL disponible en: [www.fraserhealth.ca/media/19FHSymptomGuidelines Myoclonus.pdf](http://www.fraserhealth.ca/media/19FHSymptomGuidelines Myoclonus.pdf).
32. Han PKJ, Arnold R, Bond G, Janson D, Abu-Elmagd K. Myoclonus Secondary to Withdrawal from Transdermal Fentanyl: Case Report and Literature Review. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:66–72.
33. Atici, S.; Cinel, L.; Doruk, N. Opioid neurotoxicity: comparison of morphine and tramadol in an experimental rat model. *In J Neurosc*, 2004; 114:1001-1011.

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 4. OPIOIDES Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

JOAO BATISTA, MIRLANE CARDozo

#### Opioides endógenos y el sistema inmune

##### **Receptores opioides periféricos**

Hace algunos años se demostró que los opioides no tienen acción sólo en los receptores cerebrales y en la médula espinal, sino que también actúan en las neuronas sensoriales periféricas, lo que llevó a analizar la vía de acción de estas sustancias fuera del SNC (1,2).

El estímulo doloroso inflamatorio en los tejidos periféricos es considerado como un gatillo para la regulación de los receptores opioides en neuronas sensoriales adultas. La inflamación ocurre junto a la proliferación de receptores opioides en las terminales sensoriales periféricas, a través de la ruptura de una barrera perineurial que facilita el acceso de estas sustancias a sus receptores y a un bajo pH, que puede aumentar el efecto agonista por interferir en la interacción de los receptores opioides con las proteínas G (3,4). Durante la inflamación, hay una regulación ascendente de los receptores opioides en el cuero dorsal de la médula espinal y, en consecuencia, un aumento del transporte axonal de receptores hacia la periferia, estimulado por citocinas y el factor de crecimiento neuronal, que provienen del lugar de la inflamación. Todo este proceso resulta en una alta densidad de receptores opioides en las terminales nerviosas periféricas, que contribuyen a la eficacia antinociceptiva de los opioides en los tejidos inflamados. En las etapas iniciales (primeras horas) de la respuesta inflamatoria, hay una contribución, tanto de los receptores opioides centrales como de los periféricos, mientras que en las etapas más tardías (varios días) la analgesia endógena es mediada principalmente por los receptores periféricos, que se vuelve entonces más predominante con la duración e intensidad de la inflamación (1,5).

##### **Opioides endógenos**

Actualmente se conocen tres familias de péptidos endógenos, que son expresados y regulados en granulositos, macrófagos y linfocitos. Cada familia se origina en un gen distinto y de uno de los tres precursores proteicos que son la Pro-opio-melanocortina (POMC), la Proencefalina (PENK) y la prodinorfina, que son procesados en endorfina, encefalina y dinorfina. Estos péptidos exhiben diferentes afinidades por los receptores opioides:  $\mu$  (endorfina y encefalina),  $\delta$  (encefalina y

endorfina) y  $\kappa$  (dinorfina) y son detectados en varias células inmunes (6). A partir de modelos animales, se evidenció que concomitantemente con los efectos proinflamatorios y proálgicos que son mediados por una mirada de mediadores liberados en los tejidos lesionados, hay mecanismos endógenos que contra-regulan el dolor y la inflamación.

En forma consistente, en experimentos con cáncer óseo y en humanos sometidos a operaciones de rodilla, la inyección local de antagonistas de opioides en las zonas inflamadas provocó exacerbación del cuadro álgico (7). Esto indica que los péptidos opioides son continuamente liberados y tienen una acción combatiente del dolor. En estudios con ratas, se demostró que en los leucocitos atrápidos y migrados en dirección al lugar de la lesión del tejido y que contiene opioides endógenos, hay una coexpresión de receptores de quimiocinas y bradincina. Cuando se produce la reducción drástica de granulositos, inmunosupresión o bloqueo de quimiocinas y neurocincinas, disminuye en forma importante la antinocicepción (8-10). Por contrapartida, hay una mejoría de la analgesia cuando se transfieren linfocitos alogénicos o granulositos en los casos de inmunosupresión (11,12). Se conocen otros lugares de producción de opioides endógenos, tales como las glándulas adrenales, la hipofisis y las neuronas aferentes, sin embargo no poseen la importancia de las células productoras de las zonas de la inflamación (13).

##### **Implicaciones clínicas**

Los receptores opioides están presentes en las terminales periféricas de las neuronas sensoriales y son capaces de producir analgesia. Los péptidos opioides se encuentran en las células sanguíneas, mastocitos, linfocitos, granulositos y macrófagos que migran a las zonas de la lesión (14,15). El bloqueo de receptores de la región intraarticular de las rodillas de humanos, con la administración local de naloxona genera un aumento importante del dolor posoperatorio. Estos datos sugieren que en situaciones de estrés, los opioides son tópicamente liberados en los tejidos inflamados y activan receptores periféricos opioides capaces de atenuar el dolor. Esto constituye un nuevo concepto de control intrínseco del dolor que involucra los mecanismos tradicionalmente utilizados por las células del sistema inmune para responder a sus agresores. También prueba nuevos planteamientos sobre dolor asociado a un

compromiso del sistema inmunológico, en pacientes con cáncer y otras afecciones.

##### **El aumento de la producción, migración y liberación de opioides**

endógenos a partir de las células inmunes puede ser una nueva opción para el desarrollo de agentes que actúan periféricamente y no están involucrados con los efectos centrales indeseables de los opioides exógenos. Opioides exógenos y el sistema inmune La administración de opioides puede afectar el sistema inmune por varias vías, aunque todavía hay mucha incertidumbre, ya que no se conoce la mejor forma de medir los efectos, el valor de la proliferación y funcionalidad de linfocitos, de la evaluación de la comunicación entre las células ni del balance de citocinas, además es necesario comprender el significado biológico de los cambios. Adicionalmente, la mayoría de los estudios se han realizado en organismos no sometidos al dolor, lo que puede alterar la interpretación de los resultados (16).

##### **Mecanismos de inmunomodulación inducidos por opioides**

Los experimentos in vitro han comprobado que la morfina y otros opioides perjudican la función quimiotáctica y fagocítica de los neutrófilos y monocitos, reducen las respuestas efectoras de los linfocitos B y T, así como también aumentan la apoptosis de los linfocitos y las células fagocíticas (17-19). Los estudios in vivo han demostrado también un efecto indirecto de los opioides, especialmente de la morfina, que involucra una reducción de la función de los linfocitos natural killer y de la actividad proliferativa linfocitaria en respuesta a mitógenos, supresión de citocinas inflamatorias, además de la activación del sistema nervioso simpático que promueve elevados niveles de noradrenalina y está relacionada con la inmunosupresión. Estos efectos parecen estar relacionados con la regulación descendente de la proteína cinasa C, las acciones mediadas por la somatostatina, al compromiso de enzimas proapoptóticas y la alteración de la liberación de óxido nítrico (20,21).

##### **Administración aguda de opioides y el sistema inmune**

La morfina administrada en forma aguda tiene efecto inmunosupresor, aún en dosis diversas que varían de 5 a 50 mg/Kg en estudios experimentales en laboratorio (22-26).

Sin embargo, con otros opioides, este cuadro cambia, ya que con fentanilo el efecto es transitorio y con buprenorfina y tramadol no ocurre (27,28). Es probable que los opioides sintéticos exhiban este efecto por su interacción más débil con los receptores opioides de los leucocitos. Un aspecto importante de los casos agudos es que el dolor está relacionado de por sí a la inmunosupresión, alterando la recuperación de eventos agresivos como los procedimientos quirúrgicos. Los pacientes en recuperación postquirúrgica presentan reducción importante de la actividad proliferativa linfocitaria, de la inmunidad mediada por células, además de la alteración en el balance de los linfocitos T. Las repercusiones son más difíciles en cuanto mayor es la operación y el dolor. Por ello, el empleo de los opioides puede ser considerado benéfico y ha sido demostrado en estudios.

##### **Administración crónica de los opioides y el sistema inmune**

En humanos, un estudio realizado con morfina oral resultó en una supresión importante de la actividad citotóxica celular dependiente de anticuerpos en comparación con controles, sin embargo, en relación a ACLNK no fue observada una diferencia importante entre los grupos (29). No se encontraron trabajos que examinen el papel de la exposición a los opioides en relación a la compilación de indicadores en individuos infectados que estén en unidades de terapia intensiva (30). En pacientes con quemadura, fue observado algún tipo de perjuicio, como menor tiempo para la primera infección, sin embargo este resultado no puede ser generalizado en virtud de la dificultad de la respuesta del modelo de estudio y de la gran posibilidad de perjuicio (31).

##### **Relevancia Clínica**

Aunque varios estudios apuntan a un efecto inmunodepresor de los opioides, la relevancia clínica de estas observaciones continúa incierta y sirven apenas como un prerequisito para que se realicen nuevas investigaciones en esta área. En la actualidad, no es posible realizar recomendaciones definitivas para la aplicación de opioides en las más variadas situaciones de la práctica clínica en relación a las consecuencias inmunológicas de estos fármacos. En vista de que cada sustancia parece tener un efecto diferente, deben realizarse estudios adicionales con otros opioides, además de la morfina. Además, subpopulationes específicas, tales como los inmunodeprimidos y pacientes en estado crítico, deben ser objeto de investigación.

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 4. OPIOIDES Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

JOAO BATISTA, MIRLANE CARDozo

#### REFERENCIAS:

1. Stein C, Schafer M, Machelska H: Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med* 2003; 9:1003-1008.
2. Stein C, Zollner C: Opioids and sensory nerves. In *Pharmacology of Sensory Nerves, Handbook of Experimental Pharmacology*. Edited by Canning BJ, Spina D. Springer, Heidelberg; 2009.
3. Vetter I, Kapitzke D, Hermanussen S, Monteith GR, Cabot PJ: The effects of pH on beta-endorphin and morphine inhibition of calcium transients in dorsal root ganglion neurons. *J Pain* 2006; 7:488-499.
4. Mousa SA, Shakibaei M, Sitte N, Schafer M, Stein C: Subcellular pathways of beta-endorphin synthesis, processing, and release from immunocytes in inflammatory pain. *Endocrinology* 2004; 145:1331-1341.
5. Machelska H, Schopohl JK, Mousa SA, Labuz D, Schafer M, Stein C: Different mechanisms of intrinsic pain inhibition in early and late inflammation. *J Neuroimmunol* 2003; 141:30-39.
6. Holtz V: Opioid peptide processing and receptor selectivity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986;26:59-77.
7. Stein C, Lang JL: Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Curr Opin in Pharmacol* 2009; 9:3-8.
8. Brack A, Rittner HL, Machelska H, Leder K, Mousa SA, Schafer M, et al: Control of inflammatory pain by chemokine-mediated recruitment of opioid-containing polymorphonuclear cells. *Pain* 2004; 112:229-238.
9. Rittner HL, Lux C, Labuz D, Mousa SA, Schafer M, Stein C, et al: Neurokinin-1 receptor antagonists inhibit the recruitment of opioid-containing leukocytes and impair peripheral antinociception. *Anesthesiology* 2007; 107:1009-1017.
10. Machelska H, Mousa SA, Brack A, Schopohl JK, Rittner HL, Schafer M, et al: Opioid control of inflammatory pain regulated by intercellular adhesion molecule-1. *J Neurosci* 2002; 22:5588-5596.
11. Hermanussen S, Do M, Cabot PJ: Reduction of beta-endorphin-containing immune cells in inflamed paw tissue corresponds with a reduction in immune-derived antinociception: reversible by donor activated lymphocytes. *Anesth Analg* 2004;98:723-729.
12. Rittner HL, Labuz D, Schaefer M, Mousa SA, Schulz S, Schafer M, et al: Pain control by CXCR2 ligands through Ca2+-regulated release of opioid peptides from polymorphonuclear cells. *FASEB J* 2006; 20:2627-2629.
13. Machelska H, Stein C: Immune mechanisms in pain control. *Anesth Analg* 2002;95:1002-8.
14. Stein C, Pfluger M, Yassouridis A, Hassan AHS: No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. *J Clin Invest* 1996;98:793-9.
15. Stein C, Comisel K, Haimerl E, Zollner C: Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *N Engl J Med* 1991;325:1123-6.
16. Page GG: Immunologic effects of opioids in the presence or absence of pain. *Pain Symp Manag* 2005;29:S25-31.
17. Singhal P, Kapasi A, Reddy K, Franki N: Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway. *Adv Exp Med Biol* 2002; 493:127-135.
18. Singhal PC, Sharma P, Kapasi AA, Reddy K, Morgy M: Morphine enhances macrophage apoptosis. *J Immunol* 1998; 160:1886-1893.
19. Singhal PC, Kapasi AA, Reddy K: Morphine promotes apoptosis in Jurkat cells. *J Leukoc Biol* 1999; 66:650-658.
20. McCarthy L, Wetzel M, Sliker JK, Sleev J: Opioids, opioid receptors, and the immuneresponse. *Drug Alcohol Depend* 2001; 62:111-123.
21. Walters I: Opioids and immunosuppression: clinical relevance. *Anaesthetist* 2003; 52:442-452.
22. Shavit Y, Terman GW, Lewis JW: Effects of footshock stress and morphine on natural killer lymphocytes in rats: studies of tolerance and crosstolerance. *Brain Res* 1986;372:382-385.
23. Shavit Y, Martin FC, Yirmiya R, et al: Effects of single administration of morphine or footshock stress on natural killer cell cytotoxicity. *Brain Behav Immun* 1987;1:318- 328.
24. Coussons-Read ME, Giese S: Acute morphine treatment alters cellular immune function in the lungs of healthy rats. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1571-1581.
25. Flores LR, Wahl SM, Bayer BM: Mechanisms of morphine-induced immunosuppression: Effect of acute morphine administration on lymphocyte trafficking. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;272:1246-1251.
26. Lysle DT, Coussons ME, Watts VJ, Sinfield W, Dasdiller K: Morphine-induced alterations of immune status: dose dependency, compartment specificity and antagonism by naltrexone. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;265:1071-1078.
27. Bilfinger TV, Fimiani C, Stefano GB: Morphine's immunoregulatory actions are not shared by fentanyl. *Int J Cardiol* 1998; 64 (Suppl 1):S61-S66.
28. Martucci C, Panerai AE, Sacerdote P: Chronic fentanyl or buprenorphine infusion in the mouse: similar analgesic profile but different effects on immune responses. *Pain*. 2004;110:385-392.
29. Yeager MP, Yu CT, Campbell AS, Wutinger S: Effect of morphine and beta-endorphin on human Fc receptor-dependent and natural killer cell functions. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62:336-343.
30. Weinert CR, Kethireddy S, Roy S: Opioids and infections in the intensive care unit should clinicians and patients be concerned? *J Neuroimmune Pharmacol* 2008; 3:218-229.
31. Schwacha MG, McGwin G Jr, Hutchinson CB, Cross JM, MacLennan PA, Rue LW: The contribution of opiate analgesics to the development of infectious complications in burn patients. *Am J Surg* 2006;192:82-86.

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 5. EFECTO ENDOCRINO DE LOS OPIOIDES

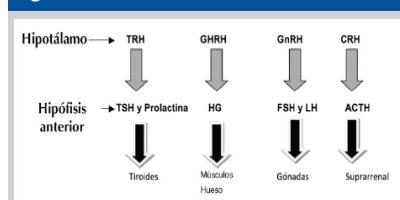
BELKIS VASQUEZ, MARIA DEL ROSARIO BERENGUEL

Los analgésicos opioides son considerados medicamentos altamente efectivos para el control del dolor, de allí que su utilización en los últimos años sea cada vez mayor, no solo en el manejo del dolor agudo, sino especialmente en el dolor crónico no maligno y dolor crónico oncológico.

Se conoce que los opioides tienen efecto a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) y se describe su impacto en la regulación de las hormonas. Para entender dicho efecto es importante recordar el funcionamiento del eje Hipotálamo-Hipófisis. El hipotálamo produce un grupo de hormonas que van a regular la liberación de otras a nivel de la hipófisis y a su vez ejerzan acción sobre distintos órganos. El Hipotálamo produce: Hormona Liberadora de Tirotropina (TRH), Hormona Liberadora de Hormona de Crecimiento (GHRH), Hormona Liberadora de Corticotropina (CRH), Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH). La hipófisis anterior por medio de la acción hipotalámica produce: Tirotropina (TSH) y prolactina, Hormona de Crecimiento (GH), Foliculoestimulante y Luteinizante (FSH Y LH) y ACTH, y la hipófisis posterior segregá vasopresina y oxitocina (1).

El efecto de la morfina a nivel hipotalámico induce a la inhibición de la liberación de GnRH y factor liberador de Corticotropina (CRF) y como consecuencia disminuye la concentración de LH , FSH , ACTH y Beta endorfina en la circulación (2). (Fig. 1)

Figura 1



La disminución de las hormonas hipofisiarias produce descenso del cortisol y testosterona sin afectar la secreción de tirotropina. Los agonistas opioides aumentan la liberación de prolactina, la hormona de crecimiento, la vasopresina y la oxitocina (3). Están descritas alteraciones en el metabolismo de la insulina y la glucosa (4).

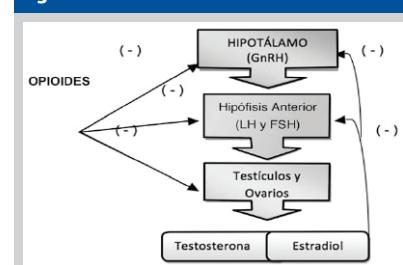
El eje Hipotálamo-Hipófisis-Gonadal controla la producción de las hormonas sexuales primarias, testosterona (andrógenos) y estradiol (estrógenos), comenzando con la secreción por el hipotálamo de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH). La GnRH estimula la hipófisis para secretar Hormona Luteinizante (HL) y Fólico Estimulante (FSH), las cuales son liberadas a la circulación sistémica y estimulan las Gónadas (Testículos y Óvulos) secretando testosterona y estradiol.

El estradiol es secretado por los testículos a través de la aromatización de la testosterona y la testosterona es secretada por las células tecales de los ovarios (1).

Las hormonas sexuales ejercen feedback negativo sobre el control de la secreción de GnRH, LH y FSH en el hipotálamo e hipófisis respectivamente.

El eje Hipotálamo-Hipófisis-Gonadal es regulado por varios factores. Existe evidencia de que los opioides endógenos- exógenos pueden ligarse a receptores opioides a nivel del hipotálamo, pero potencialmente en la hipófisis y testículos, inhibiendo la función gonadal (2,5). (Fig. 2)

Figura 2



La inhibición de la liberación de hormonas hipotalámicas y de la hipófisis anterior inducida por opioides, trae como consecuencia una producción inadecuada de hormonas sexuales llamada Hipogonadismo.

Dentro de los síntomas producidos por el Hipogonadismo se describen: disminución de la libido, disfunción eréctil,

infertilidad, depresión y ansiedad, disminución de la masa muscular, calores y sudoración nocturna, fatiga, amenorrea, galactorrea (mujeres), osteoporosis y fracturas (5).

En la revisión realizada de los últimos 10 años, los estudios hacen énfasis en el efecto de los opioides a nivel del sistema hipotálamo hipófisis gonadal. El desarrollo de este capítulo se presenta de la siguiente manera:

- 1) *Efecto de los opioides en el sistema Hipotálamo-Hipófisis gonadal en tres grupos de pacientes (pacientes adictos a opioides, pacientes con dolor crónico no maligno bajo tratamiento con opioides y pacientes con dolor oncológico bajo tratamiento con opioides).*
- 2) *Evaluación diagnóstica.*
- 3) *Tratamiento.*
- 4) *Efecto de los opioides sobre otras hormonas.*
- 5) *Conclusiones.*

Hipogonadismo en Adictos a Opioides y en Pacientes Tratados por Adicción Varios estudios en adictos a heroína demostraron disminución en los niveles de testosterona en hombres, con descenso de LH y FSH. El estudio realizado por Mendelson JH y colaboradores en 1975 (6) demostró el retorno a la normalidad en los niveles de testosterona 1 mes después de la suspensión de la heroína; sugiriendo que el efecto de los opioides sobre el sistema endocrino es reversible. Varios estudios en donde se mantiene tratamiento con metadona a pacientes masculinos demostraron disminución de los niveles de LH y testosterona; siendo uno de esos estudios el realizado por Daniel HW (7) quien demostró la relación dosisefecto con metadona, y en el cual aquellos pacientes que recibieron bajas dosis (10 a 60 mg) no presentaron supresión en los niveles de testosterona; mientras que los que recibieron altas dosis (80-150 mg) sí lo presentaron. Otro estudio comparó la función endocrina en 17 hombres adictos tratados con buprenorfina, 37 tratados con dosis alta de metadona y 51 controles sanos; los resultados demostraron que los tratados con buprenorfina tenían altos niveles de testosterona y baja frecuencia en la disfunción sexual comparado con pacientes tratados con metadona.

Los valores de testosterona en los tratados con buprenorfina no difirieron de los controles sanos; la razón que plantea la diferencia entre los dos opioides es

posiblemente el hecho de que la buprenorfina no es agonista muy puro y con acción antagonista kappa (8,9).

#### **Hipogonadismo en Pacientes con Dolor Crónico en Tratamiento Prolongado con Opioides**

El hipogonadismo presente en hombres bajo tratamiento crónico con opioides oral, transdérmico o intratecal está descrito; pero aunque se describen similares cambios en mujeres que reciben opioides intratecal, no ha sido documentado dicho efecto en mujeres con tratamiento opioides transdérmico, ni oral de manera sostenida. Un estudio reciente en 47 mujeres entre 30 y 75 años consumidoras crónicas de opioide oral o transdérmico para el control del dolor no maligno comparado con 68 mujeres no consumidoras de opioides demostró una disminución en los niveles de hasta 48% a 57% de testosterona, estradiol y DHEAS entre las consumidoras crónicas de opioide con un valor p significativo, además de reducción de LH y FSH (10).

En relación al hipogonadismo secundario al uso de opioides crónico en el manejo de dolor crónico en hombres existe un mayor número de estudios. Un estudio con 20 pacientes masculinos sobrevivientes de cáncer que tenían tratamiento opioide equivalente a 200 mg de morfina/día al menos por 1 año, demostró niveles bajos de testosterona, LH y alteración en la función sexual (11).

Este estudio no consideró el uso de grupo control que pudiera demostrar la relación causal, por lo que la finalidad fue determinar la prevalencia de hipogonadismo. En un estudio reciente con 26 pacientes (12 masculinos y 14 femeninas) en tratamiento con opioide equivalente a un promedio de 671 mg/día de morfina, durante al menos 1 año por dolor crónico no maligno demostró que hubo mayor prevalencia de hipogonadismo en los hombres (75%) que en mujeres (21%) con un valor de p<0,01. Dado que se conoce el hipogonadismo como factor de riesgo para la disminución de la densidad mineral ósea, en este estudio se encontró osteopenia en el 50% de los hombres y 21% de las mujeres (p=ns) (12).

Es de hacer resaltar que en este estudio no se determinó la prevalencia de otros factores de riesgo para la disminución de la densidad mineral ósea como baja ingesta de calcio, niveles bajos de vitamina D, inactividad, etc.

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 5. EFECTO ENDOCRINO DE LOS OPIOIDES

BELKIS VASQUEZ, MARIA DEL ROSARIO BERENGUEL

#### Efecto de los Opioides sobre otras Hormonas

A pesar de que no se ha visto alteración de la función tiroidea por el uso de opioides de manera crónica (13), algunos estudios encontraron variaciones en los niveles de cortisol, prolactina, vasopresina y oxitocina (9,2). Se han descrito también alteraciones en el metabolismo de la insulina y la glucosa (4).

#### Hipogonadismo y Sensibilidad

Dos estudios preclínicos en animales evidenciaron un aumento en la sensibilidad al dolor con la reducción en los niveles de testosterona (14). El hipogonadismo puede interferir con la acción antinociceptiva de los opioides, por lo que surgió la hipótesis de que el fenómeno de hiperalgesia inducida por opioides y la tolerancia a opioides puede ser en parte debido a: 1) un incremento a la sensibilidad producida por hipogonadismo o 2) interferencia con la analgesia opioide por reducción de hormonas gonadales (9).

#### Diagnóstico

Para hacer el diagnóstico es importante tener en cuenta:

1) La presencia de un grupo de signos y síntomas característicos de hipogonadismo como: disminución de la libido, disfunción eréctil, infertilidad, depresión y ansiedad, disminución de la masa muscular, calores y sudoración nocturna, fatiga, oligomenorrea o amenorrea, osteoporosis.

#### 2) Determinación de valores de laboratorio:

Testosterona total y libre, LH, FSH (opcional), DHEAS (hombres y mujeres), estradiol (mujeres), Densitometría ósea (puede ser considerado en pacientes con riesgo de osteoporosis). Para Katz y col., niveles bajos de testosterona total <300 ng/dl en hombres y <20 ng/dl en mujeres son valores diagnóstico (9).

Es importante descartar otras causas de hipogonadismo hipogonadotrófico: Alcoholismo, Deficiencia idiopática de GnRH, Injuria Hipotálamo-Hipófisis (tumores, traumatismos, radiación), Terapia esteroidea, Menopausia, Castración, Ooforectomía.

#### Tratamiento

El presente manual está dirigido a los médicos de atención primaria por lo cual se recomienda que al

plantearse la presencia de alteración endocrina en el paciente que recibe tratamiento con opioides, el mismo sea remitido a la consulta de un especialista en dolor para su manejo.

No hay un tratamiento estándar aceptado para el manejo de hipogonadismo secundario al uso crónico de opioides. Se plantean varias consideraciones que pueden aplicarse como tratamiento, quedando a criterio del médico su uso, entre los cuales están:

1) Considerar otras alternativas diferentes a los opioides para el manejo del dolor como: estimulación eléctrica transcutánea (TENS); radiofrecuencia, bloqueos, analgésicos no opioides, etc.

2) El uso de terapia hormonal con testosterona la cual busca incrementar la concentración de testosterona total sérica en un rango fisiológico 300-1000 ng/ml en el hombre. La testosterona puede ser utilizada en inyección intramuscular, parches transdérmicos o en gel. En el estudio abierto realizado por Daniel y col. (15) de 24 semanas de duración con 16 hombres con deficiencia androgénica por opioides, se utilizó parches de testosterona de 5 mg/día por 12 semanas, seguido de 7,5 mg/día por 12 semanas, logrando normalización en los niveles hormonales, mejoría de la función sexual y de depresión. Se recomienda hacer seguimiento clínico y de laboratorio a los pacientes que reciben testosterona como: niveles de testosterona libre y total, tacto rectal y antígeno prostático específico, perfil lipídico, (es común descenso de HDL), hematología.

3) La terapia hormonal en mujeres puede ser con estrógenos, análogos de progestágenos, uso de testosterona o DHEA. Pocos estudios clínicos han evaluado la eficacia y seguridad del tratamiento con testosterona en mujeres. Un estudio donde se indicó 50 a 100 mg de DHEA llevó los niveles de andrógeno a lo normal o cerca de lo normal (16), pero aún la terapia con DHEA en mujeres es controversial y no es considerado estándar.

4) Considerar la rotación de opioides pudiera ser una alternativa aunque aún no hay información relativa a que el hipogonadismo mejore con la rotación de opioides (9,5).

#### Conclusión

Diversos estudios demuestran que los opioides producen supresión gonadal en hombres como en mujeres por supresión de la secreción hipotalámica GnRH.

Se relaciona la supresión endocrina con el uso de altas dosis de opioides, específicamente la disminución en los niveles de testosterona.

Es importante evaluar la necesidad de realizar niveles de Testosterona, LH, estradiol, previa, en pacientes que van a recibir terapia prolongada con opioides.

No hay suficientes estudios que evalúen la eficacia y seguridad del uso de terapia hormonal con DHEA y testosterona en mujeres con hipogonadismo secundario a opioides, se plantea la opción de usar la rotación de opioides como tratamiento.

Los síntomas que presentan estos pacientes también pueden observarse en pacientes con dolor crónico sin endocrinopatía por lo tanto es muy importante hacer un adecuado diagnóstico para no limitar a los pacientes del uso de opioides cuando es necesario e igualmente tomar una conducta terapéutica apropiada si está indicada.

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 5. EFECTO ENDOCRINO DE LOS OPIOIDES

BELKIS VASQUEZ, MARIA DEL ROSARIO BERENGUEL

#### REFERENCIAS:

- 1.-White B.El Hipotálamo y la glándula hipófisis. En Berne y Levy Fisiología sexta edición. Barcelona; Elsevier Mosby 2009: 706.
- 2.- Daniel HW.DHEAS deficiency during consumption of sustained action prescribed opioids: Evidence for opioid-induced inhibition of adrenal androgen production. The Journal of Pain 2006;7:901-907.
- 3.- Pfeiffer A, Herz A. Endocrine actions of opioids. Horm Metab Res 1984;16 (8):386-97 4.- Gevirtz .The Impact of Pain medication on the endocrine system.Topics in pain management 21:1-5
- 5.- Colameco S, Coren J. Opioid-induced Endocrinopathy. J Am Osteopath Assoc. 2009;109:20-25
- 6.- Mendelson JH,Mello NK. Plasma testosterone levels during chronic heroin use and protracted abstinence.A study of Hong Kong addicts.Clin.Pharmacol Ther. 1975;17:529-53
- 7.- Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioid. The Journal of Pain 2002;3:377-384
- 8.- Abs R,Verhelst J,Maeyaut J. Endocrine consequences of long term intrathecal administration opioids.J. Clin Endocrinol Metab 2000;85:2215-2222.
- 9.- Katz N, Mazer N. The impact of opioids on the Endocrin System. Clin J. Pain 2009;25:170-175
- 10.- Daniell HW. Opioid Endocrinopathy in woman consuming prescribed sustainedaction opioids for control of nonmalignant pain.The Journal of Pain 2008;9:28-36
- 11.- Rajagopal A,Vassilopoulou-Sellin R, Palmer JL,, Kaur G, Bruera E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic-exposure to opioids.Cancer 2004;100:851-858
- 12.- Fraser LA, Morrison D, Morley-Forster P, Paul TL, Tokmakajan S, Larry R, et al. Oral lopiods for Chronic non-cancer pain:Higher prevalence of hypogonadism in men than in women:Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009;117:38-43.
- 13.- Abs R, Werhels J, Maeyaut J. Endocrine consequences of long-term intrathecal administrations of opioids.J. Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2215-2222.
- 14.- Stoffel BC,Ulibarri CM,Folk JE.Gonadal hormone modulation of mu, kappa and delta opioid antinociception in male and female rats.J.Pain 2005;6:261-274.
- 15.- Daniell HW, Lentz R, Mazer N. Open Label pilot study of testosterone patch therapy in men with opioid-induced androgen deficiency.The Journal of Pain 2006;7:200-210.
- 16.- Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Huppert FA. Long term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized ,controlled trial.J.Clin Endocrinol Metab, 2008;9:400-409.

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 6. EFECTO ENDOCRINO DE LOS OPIOIDES

BELKIS VASQUEZ, MARIA DEL ROSARIO BERENGUEL

Los efectos de los opioides en piel forman parte de los eventos adversos de estos fármacos en general, pero en muchos casos pasan inadvertidos porque son poco reportados. El prurito es el más frecuente.

La historia clínica del paciente es una herramienta útil para la identificación de indicadores de sensibilidad cutánea a estos fármacos, en la cual es prioritaria la historia de antecedentes de sensibilidad y alergias, en especial, en niños y ancianos, cuyos mecanismos de control central y determinadas características de su piel, los hacen más susceptibles. El conocimiento de la farmacodinamia y farmacocinética de los opioides, así como de las interacciones medicamentosas, permite la prevención o disminución de estos efectos. (Se recomienda consultar el capítulo de Farmacología en este manual). Este capítulo aborda los conceptos básicos relacionados al prurito, las reacciones de la piel más comunes con la administración de opioides y ofrece recomendaciones de tratamiento.

#### **Prurito**

El prurito tiene una prevalencia de 2-10% en los pacientes tratados con opioides sistémicos; el riesgo se incrementa hasta un 100% si se administran por vía espinal o peridural.

Debido a la alta concentración de receptores opioides en el núcleo espinal del nervio trigémino, las vías peridural e intratecal causan prurito nasal o perinasal. También depende del tipo de opioide: morfina y metadona generan prurito y enrojecimiento local por liberación de histamina, mientras que el causado por fentanil y sufentanil es de corta duración y baja intensidad; con morfina intratecal el prurito es de difícil manejo y larga duración (1).

Recientemente se han desarrollado grandes progresos para dilucidar las vías neurofisiológicas del prurito.

Hasta hace poco no se habían identificado receptores específicos para el prurito y se aceptaba que el prurito (y el dolor) era percibido por fibras C que ingresan al asta dorsal de la médula y hacen sinapsis con la neurona secundaria, la cual cruza al tracto espinothalámico contralateral y asciende al tálamo. Allí, neuronas terciarias llevan el prurito a un nivel consciente en la corteza cerebral (2).

A nivel central, los centros del prurito se localizan en tálamo, áreas somato sensoriales de corteza cerebral, áreas motoras y premotoras y el área cingulada involucrada en la motivación afectiva (3).

En la actualidad, hay evidencia convincente de que existen neuronas dedicadas a transmitir la sensación de prurito en vías periféricas y centrales (4). Se denominan neuronas P o pruritoceptores y son sensibles a la histamina, sin embargo “no todo lo que pica es histamina”, lo cual explica el uso de antihistamínicos para sedar pacientes con ecema atópico y no para calmarles el prurito (4).

La sensación del prurito se transmite al cerebro por los nociceptores, las fibras C pruritogénicas y térmicas y las fibras A delta, que transmiten la señal a las neuronas de la vía espinal-talámica hasta el área singulada anterior de la corteza cerebral (centro cortical del prurito) (5).

#### **Prurito central**

Los aspectos psiconeurofisiológicos del prurito central son complejos y poco comprendidos. Se sugiere que los opioides endógenos del Sistema Nervioso Central (SNC) juegan un papel importante. El prurito neuropático se relaciona con una alteración de la función nerviosa y daño en el trayecto de las vías nerviosas aferentes. El prurito neurológico se debe a una producción excesiva de neuropeptidos opioides en los receptores opioides en el SNC (5).

En el prurito de inflamación neurogénica, las proteasas tienen un papel importante, pueden ser generadas por procesos inflamatorios y también pueden estar presentes en el polen y polvo doméstico (5).

#### **Prurito periférico**

La histamina puede causar prurito severo en la piel. Existen hasta cuatro clases diferentes de receptores histamínicos, pero los estudios han reportado que solo los receptores H1 y H2, se localizan en piel humana y son los receptores H1 los responsables del prurito inducido por histamina, por lo cual no hay base teórica para el uso de antagonistas H2 (cimetidina, ranitidina) en estos casos. Otras sustancias de gran importancia en el prurito periférico son: el factor de crecimiento nervioso, proteasas y factores de transcripción, mediadores pruritogénicos y blancos posibles de la terapéutica.

El efecto pruriginoso de la histamina aumenta al liberarse prostaglandina E1 (5).

Existen otros mediadores del prurito, tal vez más importantes que la histamina, tales como:

- La triptasa y la quinasa producidas por los mastocitos mediante la activación del receptor 2 de la proteína activada localizada en las fibras C terminales.
- La serotonina que activa la liberación de mediadores tanto a nivel periférico (mastocito), como central, por liberación de neurotransmisores opioides.
- Sustancia P que activa al mastocito por medio de un mecanismo de inflamación neurogénica.
- Opioides: por activación de los receptores opioides tanto a nivel central como periférica (5).

#### **Opioides y Prurito**

Reacción a opioides administrados por vía epidural y sistemáticos. La mayoría de los pacientes expuestos a fentanilo y a morfina, en salas de operaciones y durante el posoperatorio, presenta algún grado de prurito; las gestantes parecen tener mayor riesgo; en pacientes con dolor crónico o maligno con opioides epidurales, el prurito desaparece al primer o segundo día, posiblemente por desarrollo de tolerancia (6).

Es frecuente que la morfina administrada vía espinal o epidural cause prurito, en especial, en el rostro, sin cambios inflamatorios visibles. Este síntoma no está relacionado con la liberación de histamina; los opioides neuroaxiales pueden inducir prurito por acción en el receptor 5HT<sub>3</sub>, los cuales están concentrados en la raíz dorsal del cordón espinal y en el n úcleo del trigémino (7).

Los opioides y sus receptores μ modulan la función de los canales de calcio de las fibras C, este es un mecanismo central de prurito susceptible de manipulación farmacológica. Los agonistas μ inducen prurito, tratable con antagonistas como naloxona, naltrexona y nalmetefeno, o con agonistas-antagonistas como butorfanol y nalbufina κ (nalbufina), así como con dosis subhipnóticas de propofol (6).

#### **Reacción a opioides administrados por vía transdérmica**

Los parches para tratar dolor, disponibles en casi todos los países de Latinoamérica, son de fentanilo y de

buprenorfina (aunque buprenorfina está clasificada como un psicotrópico en las convenciones internacionales, también tiene características farmacológicas similares a la de los opioides). Las reacciones cutáneas no inmunológicas a los opioides en presentación transdérmica son las más frecuentes y aparecen en alto porcentaje en algún momento del tratamiento. Es un efecto secundario frecuente y común a todos los sistemas de liberación transdérmica, puede observarse irritación (8.1%) y eritema (5.1%), 60 minutos luego de retirar el parche aumenta hasta casi un 90% con buprenorfina; en la segunda aplicación el enrojecimiento disminuye hasta un 2%; puede aparecer, prurito, alergia, dermatitis y exantema (8).

El prurito es una reacción secundaria a la oclusión de la piel, será mayor cuanto más prolongado sea el período de oclusión y produce dermatitis de contacto irritativa, debida a la acumulación de humedad, sudor y sobrecrecimiento bacteriano.

En la práctica esta irritación es transitoria, a menudo de poca importancia. Es de menor intensidad en los sistemas de matriz polimérica que incorporan hidrogeles. Las reacciones cutáneas inmunológicas son menos frecuentes, pueden dar lugar a una dermatitis de contacto alérgica, debida tanto al adhesivo como al vehículo o al principio activo, aunque en la mayoría de los casos este último es el antígeno relevante.

La irritación cutánea secundaria a la oclusión prolongada y la aplicación reiterada de parches en una misma área pueden facilitar la sensibilización a cualquiera de los constituyentes del parche (9).

#### **Tratamiento del prurito**

Para un abordaje terapéutico adecuado del prurito es fundamental contar con la historia clínica y conocer los antecedentes del paciente. Además del tratamiento farmacológico, se deben contemplar medidas generales, tales como mantener la piel fresca e hidratada y evitar soluciones como la calamina (5).

El tratamiento farmacológico depende de la causa productora. Si la causa principal es la liberación de histamina se indican antihistamínicos; también se pueden utilizar antidepressivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina (5).

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 6. EFECTO ENDOCRINO DE LOS OPIOIDES

BELKIS VASQUEZ, MARIA DEL ROSARIO BERENGUEL

Los vanilloides y endocannabinoides constituyen un blanco importante en la terapéutica del prurito.

La capsaicina es un fármaco con acción vanilloide que, al parecer, actúa sobre los receptores vanilloideos a nivel de la terminación sensorial y las células periféricas.

Los cannabinoides (anandamida, palmidrol, dronabinol) tienen efecto sobre los receptores CB<sub>1</sub>, por lo cual suprime el prurito por histamina y por la activación TRPV1 (2).

Es importante evaluar los pruritos mixtos, pues en el tratamiento de dolor por enfermedades como cáncer y de origen neurológico, así como en patologías de los adultos mayores, se producen factores concomitantes que incluyen el prurito (2).

Morfina, la mayoría de sus análogos, meperidina y opioides sintéticos (excepto fentanil y sus derivados) liberan histamina, por lo que pueden causar rubor facial, hipotensión y broncoespasmo.

La liberación de histamina es inconstante en pacientes con prurito intenso secundario a la administración de opioides, por lo que se recomienda la utilización de antagonistas como naloxona intravenosa 0.4-0.8 mg (10). Los antihistamínicos H<sub>2</sub>, por sí mismos, no tienen efectos sobre el prurito. Las fenotiacidas y butirofenonas se usan para tratar el prurito inducido por opioides. La nalbufina es una buena opción, pero con cierto grado de sedación (11). Naloxona epidural reduce el prurito inducido por morfina epidural sin revertir el efecto analgésico (12).

Revisiones sistemáticas muestran un potencial beneficio con los antagonistas 5HT<sub>3</sub> en la incidencia y la intensidad del prurito inducido por opioides (7).

Gabapentina ha demostrado ser efectiva en el tratamiento del prurito braquiorradial, urémico y en el de la esclerosis múltiple, además disminuye la incidencia y severidad del prurito producido por el uso de morfina intratecal a dosis de 1200 mg preoperatorio (13).

Mirtazapina es un antidepressivo serotoninérgico y noradrenérgico específico que actúa bloqueando los receptores alfa 2 a nivel presináptico y antagoniza los

receptores post sinápticos 5HT<sub>2</sub> y 5HT<sub>3</sub>, por lo que su efecto en el prurito de origen maligno e inflamatorio es bien conocido; se está estudiando su efecto en la prevención del prurito inducido por opioides en dosis de 30 mg preoperatorio, con buenos resultados (14).

Hay clara evidencia de la efectividad del tratamiento del prurito inducido por opioides con los antagonistas opioides naloxona y naltrexona, agonistas-antagonistas como nalbufina y neuroleptico como droperidol. La evidencia es controversial con ondasetron, hidroxicina, propofol, epinefrina, clonidina y pregnisona epidural y Antiinflamatorios No Esteroides (1,3,15).

#### Conclusión

El prurito es uno de los efectos adversos más comunes de los opioides y aunque no es considerado un síntoma urgente, tiene implicaciones importantes en la calidad de vida de los pacientes.

El picor y la incomodidad producida por este son muy molestos para el paciente y es importante prevenir y tratarlo apenas aparezca.

#### Tratamiento del Prurito inducido por Opioides

Tratamiento del Prurito inducido por opioides		
Droga	Dosis	Mecanismo de acción
Naloxona	0.004-0.2 mg IV o 50 mcg/h IV infusión continua	Antagonista de los receptores opioides μ
Naltrexona	9mg VO	Antagonista de los receptores opioides μ
Nalbufina	2,5 mg/h IV	Agonista- Antagonista de los receptores opioides μ
Ondasetron	4-6 mg/IV	Antagonista de los receptores de serotonina 5HT3
Dolasetron	12,5 mg/IV	Antagonista de los receptores de serotonina 5HT3
Droperidol	1.25-2.5 mg IV o	Antagonistas de los receptores de dopamina con actividad anti 5HT3
Propofol	10 a 20 mg IV	Depresión de la transmisión nerviosa. Posible potenciación del GABA-A
Difenilhidramina	25 a 50mg VO c/ 4-6h	Antagonista del receptor de Histamina H1
Prometazina	50 mg IV	Antagonista del receptor de Histamina H1
Tenoxicán	20 mg IV	Inhibidor de la COX1
Diclofenac	100 mg rectal	Inhibidor de la COX-1
Mirtazapina	7,5 a 30 mg VO/día	Bloqueador de los receptores alfa 2 nivel presináptico y antagonizador de los receptores post sinápticos 5HT2 y 5HT3
Gabapentina	Iniciar con 300mg 2 a 3 veces al día hasta llegar a 1,200mg/día.	Inhibidor de neurotransmisores en el SNC

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 6. EFECTO ENDOCRINO DE LOS OPIOIDES

BELKIS VASQUEZ, MARIA DEL ROSARIO BERENGUEL

#### REFERENCIAS:

1. Reich A, Szepietowski JC. Opioid-induced pruritus: an update. Clin Exp Dermatol. 2010 Jan;35(1):2-6. Epub 2009 Jul 29.
2. Chalela J. El prurito en el eczema. Dermatol Perú. 2008;18(3):295-297.
3. Kjellberg F, Tramèr MR. Pharmacological control of opioid-induced pruritus: a quantitative systematic review of randomized trials. Eur J Anaesthesiol. 2001 Jun;18(6):346-57.
4. Krajnik M, Zylicz Z. Understanding pruritus in systemic disease. J Pain Symptom Manage. 2001 Feb;21(2):151-68.
5. Adame G, Arias M, Guzmán G, Frías G, León G, Hernández A, et al. Consenso Mexicano del Tratamiento del Prurito Dermatológico Rev Mex. 2006;50(4).
6. Rawel N. Opioides en el dolor agudo. En: Stein Ch. Opioides en el control del dolor Aspectos Básicos y clínicos: Ed MASSON S.A. 2001;13:239-260.
7. Bonnet MP, Marret E, Josserand J, Mercier FJ. Effect of prophylactic 5-HT3 receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids: a quantitative systematic review. Br J Anaesth. 2008 Sep;101(3):311-9. Epub 2008 Jul 7.
8. Hoy SM, Keating GM. Fentanyl transdermal matrix patch (Duroteg MT patch; Durogesic DTrans; Durogesic SMAT): in adults with cancer-related pain. Drugs. 2008;68(12):1711-21.
9. Shipton E. Seguridad y tolerabilidad. En: Budd K, Raffa R. Buprenorfina: Un analgésico Opioide excepcional. Farmacología y aplicación clínica. Ed médicas. 2005; 106-107.
10. Hug C. Uso intraoperatorio de opioides. En: Stein Ch. Opioides en el control del dolor. Aspectos Básicos y clínicos: Ed MASSON S.A. 2001;12:227-238.
11. Morgan PJ, Metha S, Kapala DM. Nalbuphine pre treatment in cesarean section patients receiving. Epidural morfina Rev. Anesth. 1991; 16: 84-88
- 12.- Choi JH, Lee J, Choi JH, Bishop MJ. Epidural naloxone reduces pruritus and nausea without affecting analgesia by epidural morphine in bupivacaine. Can J Anaesth. 2000 Jan;47(1):33-7.
13. Sheen MJ, Ho ST, Lee CH, Tsung YC, Chang FL. Preoperative gabapentin prevents intrathecal morphine-induced pruritus after orthopedic surgery. Anesth Analg. 2008;106(6):1868-72.
14. Sheen MJ, Ho ST, Lee CH, Tsung YC, Chang FL, Huang ST. Prophylactic mirtazapine reduces intrathecal morphine-induced pruritus Br J Anaesth. 2008 Nov;101(5):711-5. Epub 2008 Aug 18.
15. Ganesh A, Maxwell LG. Pathophysiology and management of opioid-induced pruritus. Drugs. 2007;67(16):2323-33.

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 7. HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES

PAOLA DIAZ, ANTONIO TAMAYO

La exposición a opioides puede condicionar el desarrollo de tolerancia y de dolor inducido por estos. La presencia de esta serie de efectos pueden reducir la eficacia de la terapia opioide. De esta forma, el manejo del dolor en el paciente con tolerancia o dolor inducido por opioides se torna en un verdadero desafío.

La tolerancia a opioides es un fenómeno en el cual la exposición repetida a un opioide resulta en una disminución en su efecto terapéutico, por lo que los requerimientos de fármacos se incrementan para mantener el mismo efecto (1). Por su parte, en el dolor inducido por opioides los pacientes se vuelven más sensibles a estos medicamentos.

Desde un punto de vista simplista en aquellos pacientes que presentan tolerancia a los opioides, el dolor debiera mejorar con un incremento en la dosis, y en aquellos pacientes que presentan dolor inducido por opioides se tendría que disminuir la dosis de estos medicamentos para que se controlara el dolor (2).

Ambos fenómenos son muy semejantes desde un punto de vista fisiopatológico, de manera tal que se piensa que la tolerancia pudiera ser un fenómeno que precede a la hiperalgesia (3).

Esta serie de fenómenos hacen que el manejo con opioides se dificulte, de ahí que el clínico debe saber identificarlos de manera oportuna.

La hiperalgesia inducida por opioides ha sido evidenciada en modelos animales, en los cuales se ha observado que se puede producir un efecto “rebote” luego de la inyección sistémica de morfina, una vez que cede el efecto antinociceptivo (4).

En humanos, se ha identificado que pacientes adictos a la heroína, que se encuentran en terapia de mantenimiento con metadona, son más sensibles al dolor con respecto a la población de sujetos adictos que no reciben metadona o a la de individuos sanos (5).

**Tolerancia opioide** La tolerancia a opioides es un fenómeno farmacológico que se presenta con el uso repetitivo de opioides y trae como consecuencia la necesidad de incrementar la dosis para mantener el mismo efecto analgésico (6). La tolerancia puede

clasificarse de la siguiente manera:

1. *Tolerancia innata. Es la falta de sensibilidad determinada genéticamente a un opioide. Esta se puede observar como la falta de efecto analgésico después de su primera aplicación.*
2. *La tolerancia adquirida puede a su vez subdividirse en tolerancia farmacodinámica y farmacocinética (1).*
  - a. *La tolerancia farmacodinámica se refiere a los cambios adaptativos que ocurren dentro de los sistemas afectados por el opioide. Un ejemplo de esta es la disminución en la concentración de receptores opioides en una superficie determinada o la desensibilización de un receptor, de manera tal que la respuesta una concentración dada del fármaco se reduce o se pierde (1).*
  - b. *La tolerancia farmacocinética se refiere a los cambios en la distribución o metabolismo de un opioide después de la administración repetitiva del mismo. Esto resulta en una disminución en la concentración del opioide en sangre o en el sitio de acción.*

Un ejemplo es el incremento en el metabolismo de dicho opioide (1,7).

#### Fisiopatología

Además del desarrollo de tolerancia, la administración repetitiva de opioides puede condicionar un proceso pronociceptivo conocido como hiperalgesia inducida por opioides. El uso a largo plazo de los opioides se ha asociado con el desarrollo de una sensibilidad anormal al dolor, por ejemplo, alodinia (sensación dolorosa ante un estímulo no doloroso) (6).

#### Mecanismos Moleculares

A nivel celular, tras la administración sostenida de opioides, se observa una disminución en la concentración de receptores μ en la superficie celular. En estos casos, el receptor es incitado al interior de la celular para luego re-expresarse en la superficie, sufriendo cambios conformatacionales (8), que ocasionan que el ligando sea menos afín a este.

La administración sostenida de opioides favorece la expresión de receptores NMDA y eventualmente la liberación de glutamato, lo que ocasiona sensibilización de las neuronas del asta posterior. Esta serie de fenómenos pueden favorecer un proceso de sensibilización central, tal y como ocurre en otras condiciones de dolor crónico (1).

#### Mecanismos espinales

La exposición crónica a morfina puede sensibilizar a neuronas del asta dorsal de la médula espinal (7).

Se ha demostrado que tras la administración intratecal de agonistas selectivos de receptores opioides se favorece la expresión de dinorfina. La dinorfina tiene un efecto excitatorio en la médula espinal favoreciendo la propagación del estímulo doloroso (9).

#### Mecanismos supra-espinales

A nivel supra espinal se puede observar que se favorece la actividad del sistema facilitador descendente y por otro lado se suprime la actividad del sistema inhibidor descendente (10).

Con la administración continua de opioides se puede apreciar que las neuronas del sistema inhibitorio entran en apoptosis -muerte celular programada-; por otra parte se libera colecistoquinina –un péptido prono nociceptivo- en las células de la médula rostro-medial que forman parte del sistema facilitador, favoreciendo la presencia de hiperalgesia (10).

#### Manifestaciones Clínicas y Manejo Terapéutico

Es frecuente que los especialistas en dolor se enfrenten a pacientes que presentan dicho fenómeno. Distinguir entre el paciente que presenta tolerancia de aquél que está desarrollando hiperalgesia no siempre es sencillo.

Como se mencionó en un principio, una forma simplista de distinguir estas entidades es que en la tolerancia el paciente puede responder a una escalada de la dosis, mientras que en la hiperalgesia, el dolor se mantiene o se incrementa conforme se escalan los opioides (11,12).

Una de las estrategias que se han planteado para evitar la tolerancia es complementar el esquema analgésico con otros agentes no opioides, de manera tal que se pueda disminuir el consumo de los opioides.

Cuando el paciente presenta hiperalgesia, en ocasiones puede haber una respuesta favorable reduciendo la dosis (12).

La rotación de opioides es el término que se emplea en la práctica clínica para sustituir un opioide con otro (13). El objetivo de esto es mejorar la analgesia y disminuir los

efectos adversos, en los que se puede ubicar a la tolerancia y a la hiperalgesia.

De acuerdo a lo reportado se estima que por lo menos el 50% de los pacientes con mal control del dolor presentarán una mejoría clínica tras realizar la rotación de opioide (14).

Generalmente la rotación se recomienda realizarla de un opioide de menor potencia a uno de mayor potencia en medida de lo posible.

La metadona es una buena alternativa de opioide al cual rotar cuando se presenta tolerancia o dolor inducido por opioides. Este fármaco tiene una actividad antagónica débil sobre el receptor NMDA, que como se mencionó anteriormente es uno de los mecanismos implicados en la tolerancia y en el dolor inducido por opioides.

En aquellos casos en los que la rotación de opioides y el uso de adyuvantes no ha sido efectivo, se puede considerar el uso de ketamina a dosis bajas: EV (en bolo) 0.1-0.2 mg/Kg SC: 0.5 mg/Kg (15). Debe tenerse en cuenta que no existe consenso ni evidencia sobre las dosis efectiva de ketamina y que dicho agente puede ocasionar efectos adversos a nivel central como alucinaciones y disociación, por lo que se debe tener precaución en su uso teniendo en cuenta las características de cada paciente.

#### Conclusión

Es importante que el médico de atención primaria reconozca que pacientes en quienes se hace incremento de las dosis y persiste el dolor, pueden estar presentando hiperalgesia inducida por opioides.

También debe reconocer que el tratamiento de esta entidad es diferente al manejo de la tolerancia y compete al especialista.

## TERCERA PARTE: EFECTOS DE LOS OPIOIDES

### 7. HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES

PAOLA DIAZ, ANTONIO TAMAYO

#### REFERENCIAS:

1. Chang G, Chen L, Mao J. Opioid tolerance and hyperalgesia. *Med Clin North Am.* 2007 Mar;91(2):199-211.
2. Vorobeychik Y, Chen L, Bush MC, Mao J. Improved opioid analgesic effect following opioid dose reduction. *Pain Med.* 2008 Sep;9(6):724-7.
3. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanism of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain.* 1995 Sep;62(3):259-74.
4. Ossipov MH, Lai J, King T, Vanderah TW, Porreca F. Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers.* 2005;80(2-3):319-24.
5. Doverty M, Somogyi AA, White JM, Bochner F, Beare CH, Menelaou A, et al. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine. *Pain.* 2001 Aug;93(2):155-63.
6. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med.* 2003 Nov 13;349(20):1943-53.
7. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2006 Mar;104(3):570-87.
8. Lotsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudziak R, Skarke C, et al. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology.* 2002 Oct;97(4):814-9.
9. Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE, Ibrahim M, Dogru A, Zhong CM, et al. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J Neurosci.* 2000 Sep 15;20(18):7074-9.
10. Xie JY, Herman DS, Stiller CO, Gardell LR, Ossipov MH, Lai J, et al. Cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance. *J Neurosci.* 2005 Jan 12;25(2):409-16.
11. Lauretti GR, Lima IC, Reis MP, Prado WA, Pereira NL. Oral ketamine and transdermal nitroglycerin as analgesic adjuvants to oral morphine therapy for cancer pain management. *Anesthesiology.* 1999 Jun;90(6):1528-33.
12. Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain—a systematic review of randomized controlled trials. *Pain.* 2006 Dec 15;126(1-3):91-101. Epub 2006 Jul 18.
13. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2004;(3):CD004847
14. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev.* 2006 Jun;32(4):304-15. Epub 2006 Apr 19.
15. Perry F. Ketamine: from Anesthesia to Palliative Care. *AAHPM Bulletin.* Spring 2003 (3):1-6.

## **CUARTA PARTE: USO DE LOS OPIOIDES**

**1 MEDICION DEL DOLOR**

**2 TITULACION Y ROTACION DE OPIOIDES**

**3 USO DE OPIOIDES EN DOLOR AGUDO**

**4 USO DE OPIOIDES EN CANCER**

**5 OPIOIDES EN DOLOR CRONICO NO ONCOLOGICO**

**6 USO DE OPIOIDES EN DOLOR NEUROPATHICO**

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 1. MEDICION DEL DOLOR

MARCELA GONZALEZ, MARITZA VELASCO, SANDRA FLOREZ

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP -por sus siglas en inglés-) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular existente o potencial o descrita en términos de ese daño (1).

Esta definición lleva implícito la naturaleza subjetiva del dolor y esto, unido al carácter multidimensional del síntoma, hace difícil objetivar un fenómeno que es en esencia subjetivo. En las últimas décadas, la valoración del dolor ha sido objeto de amplias investigaciones y se han desarrollado diferentes instrumentos de medición (2).

Medir el dolor en los pacientes con dolor agudo o crónico es fundamental para el diagnóstico, la definición del abordaje terapéutico y para valorar la respuesta al tratamiento analgésico empleado.

La evaluación del dolor comienza con una historia detallada que incluye las características semiológicas del dolor, un examen físico y un estudio diagnóstico apropiado para determinar sus causas.

La evaluación del dolor agudo, dado que es una experiencia limitada en el tiempo, no se afecta por factores psicosociales en forma importante; en cambio la valoración del dolor crónico es más compleja, debido a las múltiples variables que influyen sobre él.

La fiabilidad de los resultados obtenidos está condicionada por la respuesta del individuo, que a su vez, está influenciada por factores de diversa índole como la personalidad y el nivel socioeconómico, cultural y social (3).

En ocasiones, solo valorar la intensidad del dolor no refleja el impacto que este provoca en la calidad de vida de las personas.

Un paciente puede catalogar la intensidad de su dolor como leve, pero limita su actividad física al máximo, incluso lo lleva a la postración, o puede afectar en forma importante el sueño, el ánimo y la vida sexual.

Por tanto, los efectos del dolor en la calidad de vida deben ser identificados, sobre todo si el paciente manifiesta que la intensidad es leve.

Por lo tanto, para evaluar el dolor, especialmente el crónico, se requiere de una aproximación con enfoque biopsicosocial que considere las múltiples dimensiones de la persona. Se han propuesto seis dimensiones para el dolor (4):

- Dimensión fisiológica (*localización, inicio , duración y tipo de dolor*).
- Dimensión sensorial (*intensidad, calidad y características*).
- Dimensión afectiva (*estado de ánimo, bienestar*).
- Dimensión cognitiva (*significado del dolor para el paciente*).
- Dimensión conductual (*comportamiento y conducta ante el dolor*).
- Dimensión socio-cultural (*variables étnicas, sociales y ambientales*).

Con base en esto, existen diferentes escalas de medición que permiten una aproximación sistemática y se clasifican en las siguientes categorías:

- *Escalas Unidimensionales: evalúan un solo aspecto del dolor (por lo general su intensidad), son de fácil aplicación y toman poco tiempo. No permiten hacer una discriminación entre los diferentes componentes del dolor y del impacto que genera en la calidad de vida del paciente.*

- *Escalas Multidimensionales: son más complejas y proporcionan una información más extensa y de mayor calidad, al considerar los distintos aspectos del síntoma. Con el fin de incorporar la evaluación del dolor en forma rutinaria, desde hace más de una década el dolor es considerado como el quinto signo vital (5).*

A diferencia de los otros parámetros clínicos (pulso, presión arterial) no hay un método objetivo y directo que permita medir el dolor. Los métodos más usados son de tres categorías (3,6,7):

- 1.- Informes subjetivos de dolor
- 2.- Mediciones y observaciones de conducta dolorosa
- 3.- Correlaciones fisiológicas

Independiente del método que se utilice, la evaluación del dolor debe ser constante, a intervalos regulares después de iniciado un tratamiento, con cada reporte nuevo de dolor y después de cada nueva intervención(4).

Este capítulo describe los tres métodos mencionados y las principales herramientas desarrolladas en cada una.

#### 1.- Informes subjetivos del Dolor

Son los más utilizados en la práctica clínica y en la investigación. Se basan en lo que el propio paciente reporta. La forma más frecuente de medir el dolor es pedirle al paciente que indique la intensidad del mismo.

##### 1.1. Escalas Unidimensionales

Escala verbal categórica o descriptiva Por lo general, las escalas verbales son empleadas para evaluar la respuesta al tratamiento analgésico o para evaluar la analgesia posoperatoria. El número de adjetivos es variable y los términos más usados son: *nada, leve, moderado, intenso*

*Es fácil de comprender. Su desventaja radica en su baja sensibilidad, debido a que el número de calificativos es muy restringido.*

##### Escala Verbal Simple

- Dolor Leve
- Dolor Moderado
- Dolor Severo

#### Escala de categoría numérica

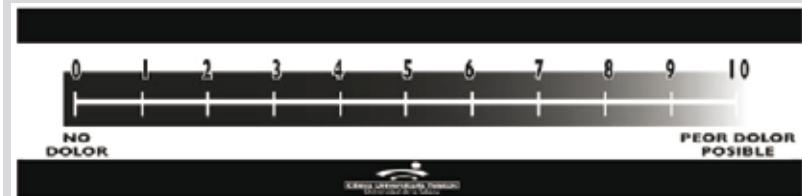
Estas escalas son variables y pueden constar de diferentes puntos máximos: 0 a 5, 0 a 10, o 0 a 100. Se pide al paciente que indique la intensidad de su dolor, en la que cero representa la ausencia absoluta de dolor y 5 (0 o 100 dependiendo de la escala utilizada) el peor dolor imaginable. Es más sensible que la escala verbal.

#### Escala Visual Análoga

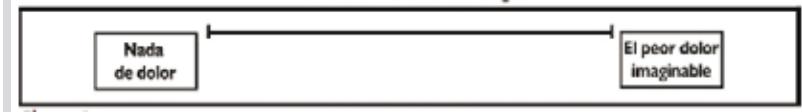
(EVA o VAS – por sus siglas en inglés-) Representa el método de autoevaluación unidimensional más empleado por su fiabilidad y sensibilidad. Es utilizada ampliamente en dolor agudo, dolor posoperatorio, dolor crónico benigno y dolor en cáncer. Consiste en una línea horizontal o vertical de 100 mm de largo. Los extremos de la línea son delimitados por una marca que expresa el peor dolor y sin dolor.

El paciente debe marcar en la línea un punto que refleja la cantidad de dolor que experimenta en ese momento. Posteriormente se mide la distancia en mm, desde el extremo de *no dolor* hasta el punto marcado por el paciente (8). El EVA es de uso universal, es un método relativamente simple, que toma poco tiempo, aún cuando requiere un cierto grado de comprensión y colaboración del paciente. Tiene buena correlación con las escalas descriptivas, buena sensibilidad y confiabilidad.

**Figura 1** - Escala Numérica Análoga, tomada de las guías de manejo de dolor de la Clínica Universitaria Teletón, proyecto de Hospital Sin Dolor (Bogotá, Colombia)



**Figura 2** - Escala Visual Análoga



## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 1. MEDICION DEL DOLOR

MARCELA GONZALEZ, MARITZA VELASCO, SANDRA FLOREZ

#### 1.2. Escalas Multidimensionales

Estas escalas permiten evaluar diferentes aspectos del dolor y ponen el énfasis en la repercusión del dolor en la vida diaria del paciente. Tienen la desventaja de que se requiere más tiempo para aplicarlas.

Las escalas multidimensionales más utilizadas son:

##### Cuestionario del dolor de McGill

(McGill Pain Questionnaire MPQ): el objetivo es proporcionar una valoración del dolor desde tres perspectivas (3):  
 a) Sensorial: descripción del dolor en términos temporal y espacial.

b) Afectivo-motivacional: descripción del dolor en términos de tensión, temor y aspectos neurovegetativos.  
 c) Evaluativo: dolor descrito en términos de valoración general.

El instrumento consta de 78 adjetivos distribuidos en 20 grupos. Se pide al paciente que escoga aquel de los adjetivos de cada categoría que mejor describa un aspecto concreto de su dolor y con base en su selección, se determina el impacto del mismo.

El MPQ ha sido usado en varios estudios clínicos, en los que ha mostrado una gran reproducibilidad y se ha convertido en el método más confiable para la evaluación del dolor crónico. Es de ayuda en el diagnóstico diferencial de síndromes dolorosos, entre patología funcional y orgánica.

Las principales ventajas de esta escala son: su capacidad para medir varias dimensiones de la experiencia dolorosa y la posibilidad de obtener aspectos cuantitativos o cualitativos del dolor. Las desventajas se relacionan con la dificultad del uso del lenguaje, que requiere de un determinado nivel cultural, y el tiempo que demanda su evaluación (10 a 20 minutos).

##### Cuestionario breve del dolor Brief

Pain Inventory (BPI): fue diseñado para pacientes con dolor oncológico y dolor crónico benigno. Es el instrumento de valoración multidimensional del dolor oncológico más utilizado, debido a que es un método rápido y de fácil comprensión por el paciente. Evalúa las dos dimensiones principales del dolor: intensidad e interferencia en las actividades del paciente. Está validado en varios idiomas, incluida una versión en español (8).

#### 2.- Mediciones y Observaciones de Conducta Dolorosa

La conducta dolorosa es la expresión total del dolor y sufrimiento. Estas mediciones son útiles para evaluar dolor crónico, en especial, la respuesta al tratamiento analgésico.

Las variables que se miden están relacionadas con las actividades de la vida diaria del paciente (trabajo, patrones de sueño, etc.).

Entre las observaciones de conducta dolorosa destacan los signos de dolor (gemido, facies) la limitación funcional, las alteraciones en el ánimo y las relaciones personales (4,6).

Entre las escalas de medición de conducta se encuentran:  
 - Cuestionario de Salud Breve (SF-36).  
 - Perfil de Impacto de Enfermedad (SIP -por sus siglas en inglés-).

#### 3.- Correlaciones Fisiológicas

La determinación de las respuestas fisiológicas que se desencadenan en presencia de dolor, constituye un método de valoración objetiva, pero dado lo complejo y costoso, estas mediciones quedan restringidas a la investigación o a situaciones especiales.

Entre los parámetros utilizados están: índices vegetativos (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, sudoración o temperatura), electroencefalograma, imágenes cerebrales (PET), el registro directo de los nervios periféricos o la electromiografía.

#### 4.- Medición del Dolor en Condiciones y/o Poblaciones Específicas

##### Escalas de Evaluación del Dolor Neuropático

El diagnóstico de dolor neuropático es fundamentalmente clínico. Para facilitar su diagnóstico se han desarrollado diferentes escalas. Una de las más usadas, dada su fácil aplicación, es el instrumento llamado DN4 (10) y está validado en español (11).

##### Cuestionario DN4 (Versión española del cuestionario Dolor Neuropático (4).

Responda a las cuatro preguntas siguientes marcando sí o no en la casilla correspondiente.

#### Entrevista al paciente

##### Pregunta 1: ¿Tiene su dolor alguna de estas características?

1	Quemazón	<input type="checkbox"/>	Sí
2	Sensación de frío doloroso	<input type="checkbox"/>	No
3	Descargas eléctricas	<input type="checkbox"/>	

##### Pregunta 2: ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?

4	Hormigueo	<input type="checkbox"/>	Sí
5	Pinchazos	<input type="checkbox"/>	No
6	Entumecimiento	<input type="checkbox"/>	
7	Escozor	<input type="checkbox"/>	

#### Exploración del Paciente

##### Pregunta 3: ¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorosa?

8	Hipoestesia al tacto	<input type="checkbox"/>	Sí
9	Hipoestesia al pinchazo	<input type="checkbox"/>	No

##### Pregunta 4: ¿El dolor se provoca o intensifica por?

10	El roce	<input type="checkbox"/>	Sí
		<input type="checkbox"/>	No

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 1. MEDICION DEL DOLOR

MARCELA GONZALEZ, MARITZA VELASCO, SANDRA FLOREZ

#### Escalas de Evaluación del Dolor en Niños

Medir el dolor en los niños conlleva dos dificultades: la falta de desarrollo de la expresión verbal en los más pequeños y los cambios de esta en las etapas de maduración y crecimiento (4). Los métodos usados dependen de la edad del niño, del desarrollo cognitivo y de la naturaleza del dolor.

Se ha dividido la medición del dolor en tres grupos etáreos (4):

1. Recién nacidos y lactantes: la medición se realiza por la observación de la conducta, respuestas motoras, llantos, gritos, reflejos de retirada y parámetros fisiológicos. La expresión facial es el método más estudiado.

2. Etapa preoperacional (1 a 7 años): en la etapa preverbal hay escalas conductuales, la mayoría de las cuales fueron hechas para dolor agudo, (por ej.: CHEOPS). La única que se usa para dolor crónico es la escala del Gustav Roussy (DEGR), instrumento de observación usado para los niños con cáncer. Los niños de más de 4 años comienzan a usar el lenguaje para expresar el dolor, son capaces de dar información sobre el dolor actual y su localización, pero no de discriminar la intensidad del mismo. Los reportes verbales son poco confiables.

3. Etapa operacional (7 a 12 años): pueden comunicar su dolor en términos más abstractos. En este grupo se comienzan a utilizar las escalas de medición del adulto. Los instrumentos más utilizados son las escalas de auto-informe que utilizan expresiones faciales, debido a que son más directas y fáciles de entender por los niños, y resultan más atractivas para los niños y padres. La escala Faces Pain Scale-Revised (FPS-R) es la más recomendable no contiene caras sonrientes y/o con lágrimas. (Las escalas con caras sonrientes, supuestamente indicativas de una situación de "sin dolor", resultan en valoraciones de la intensidad del dolor relativamente más altas que las más neutrales) (1).

Lágrimas. (Las escalas con caras sonrientes, supuestamente indicativas de una situación de "sin dolor", resultan en valoraciones de la intensidad del dolor relativamente más altas que las más neutrales) (12).

#### Instrucciones para utilizar la escala de caras

Por favor, lea las instrucciones completas antes de

**Figura 3.** Escala de Caras Revisada, tomada de las guías de manejo de dolor de la Clínica Universitaria Teletón, proyecto del Hospital Sin Dolor (Bogotá, Colombia).



Escala de evaluación del dolor

mostrarle la escala al paciente. En las instrucciones que siguen, utilice la palabra "daño" o "dolor" según sea la forma más adecuada a cada caso (es decir, según sea la forma que utilice el paciente para referirse a la experiencia de dolor).

"Estas caras expresan cuánto dolor puede sentir una persona. Esta cara (señalar la cara del extremo izquierdo) no expresa dolor, es decir, no siente ningún dolor. Las caras expresan más y más dolor (señalar cada una de las caras de izquierda a derecha) hasta llegar a esta (señalar la cara del extremo derecho) que tiene muchísimo dolor.

Señale la cara que mejor exprese el dolor que tiene ahora". Una vez el paciente ha realizado la tarea, asigne una puntuación a la cara que ha seleccionado. Contando de izquierda a derecha, sería 0, 2, 4, 6, 8 o 10, de manera que "0" significa "ausencia de dolor" y "10" significa "muchísimo dolor". No se deben utilizar palabras como "contento" o "triste". El objetivo de esta escala es determinar cómo se siente el paciente en su interior, no la apariencia externa de su rostro (13).

#### Medición del Dolor en Pacientes con Dificultad para Hablar

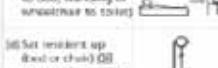
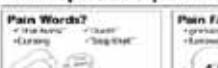
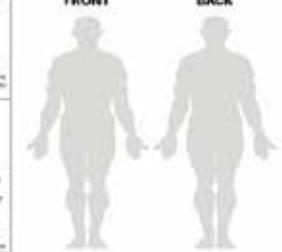
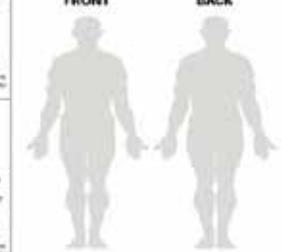
Se han descrito varias escalas de medición para pacientes con dificultad para comunicarse, especialmente ideadas para adultos mayores que presentan déficit cognitivo.

Se usan instrumentos observacionales, siendo la familia y los cuidadores la principal fuente de información.

Entre las escalas más usadas están: NOPPAIN (Non Communicative Patient's Pain Assessment Instrument-Instrumento para la Evaluación del Dolor del Paciente No

Comunicativo), DOLOPLUS, PACSLAC (Pain Assessment Checklist for Senior with Limited Ability- Listado para Evaluación del Dolor en Pacientes de la Tercera Edad con

limitaciones) y PAINAD (Pain Assessment in Advanced Dementia- Evaluación del Dolor en Demencia Avanzada).

		Name of Evaluator	Name of Resident	Date:	Time:
<b>NOPPAIN</b> (Non-Communicative Patient's Pain Assessment Instrument) <b>Activity Chart Check List</b>					
DIRECTIONS: Nursing assistant should complete at least 5 minutes of daily care activities for the resident while monitoring for pain behaviors. This form should be completed immediately following care activities.					
 Did you do this? Did you see pain when you did this? Does this fit?  <b>(i) Put resident in bed</b> OR see resident lying down		<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
 Did you do this? Did you see pain when you did this? Does this fit?  <b>(ii) Turned resident in bed</b>		<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
 Did you do this? Did you see pain when you did this? Does this fit?  <b>(iii) Transferred resident (BED to Chair; Chair to bed, standing or wheelchair to toilet)</b>		<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
 Did you do this? Did you see pain when you did this? Does this fit?  <b>(iv) Sat resident up (bed or chair) OR saw resident sitting</b>		<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
 Did you do this? Did you see pain when you did this? Does this fit?  <b>(v) Dressed resident</b>		<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> YES
<b>REMEMBER:</b> Make sure to ASK THE PATIENT if he/she is in pain!					
<b>Pain Response/Responsibility (What did you see and hear?)</b>					
<b>Pain Words?</b> - "Ouch!" - "Ow!" - "痛!" - "疼!" - "Hurts" - "Hurt" - "Sore" - "痛感" - "疼痛" - "Painful" - "Pain" - "疼" - "痛" How intense was the pain words? 0 1 2 3 4 5 None Possible Intensity None Possible Intensity		<b>Pain Faces?</b> - "No faces" - "Normal face" - "Wincing face" - "Crying face" How intense was the pain face? 0 1 2 3 4 5 None Possible Intensity None Possible Intensity		<b>Bracing?</b> - "Holding" - "Guarding" - "Supporting" - "Holding upright during movement" How intense was the bracing? 0 1 2 3 4 5 None Possible Intensity None Possible Intensity	
<b>Pain Noises?</b> - "Cries" - "Groans" - "Grunts" - "Fusses" - "哀號" - "呻吟" - "痛苦聲" How intense were the pain noises? 0 1 2 3 4 5 None Possible Intensity None Possible Intensity		<b>Rubbing?</b> - "Massaging" - "Affected area" How intense was the rubbing? 0 1 2 3 4 5 None Possible Intensity None Possible Intensity		<b>Restlessness?</b> - "Agitated" - "Restless" - "Waking" - "Waking in the night" How intense was the restlessness? 0 1 2 3 4 5 None Possible Intensity None Possible Intensity	
<b>Locate Problem Areas</b>  Please "X" the site of any pain Please "O" the site of any skin problems  <b>FRONT</b>   <b>BACK</b> 					

Source: Al, OMalley K, Karus H, Cody M, Brusco L, Keon C, Ashton C. Developed with support from the U.S. Veterans Affairs Health Services Research & Development Service, and the National Institute of Mental Health. For more information contact Dr. Triccas at [triccas@va.gov](mailto:triccas@va.gov). This document may be reproduced.

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 1. MEDICION DEL DOLOR

MARCELA GONZALEZ, MARITZA VELASCO, SANDRA FLOREZ

#### **Medición del Dolor en Medicina Paliativa**

La medición del dolor en pacientes con enfermedades terminales aumenta los retos, debido a que por lo general son pacientes frágiles, con múltiples síntomas asociados y muchas veces con dificultades para expresarse. Con estos pacientes se acuñó el concepto del "Dolor Total", debido al enorme impacto provocado en todas las dimensiones del ser humano.

Aún no existe consenso sobre cuál herramienta de medición debe ser usada en pacientes terminales. Las más utilizadas siguen siendo las escalas de medición de intensidad EVA y EN. Se recomienda la aplicación de escalas multidimensionales como McGill, o BPI (14) , sin embargo se necesitan más estudios en esta área.

#### Conclusión

El dolor es un fenómeno complejo, cuya evaluación, además de la historia detallada y el examen físico, debe incluir valoración con instrumentos de medición para lograr una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. Existen varios instrumentos de medición.

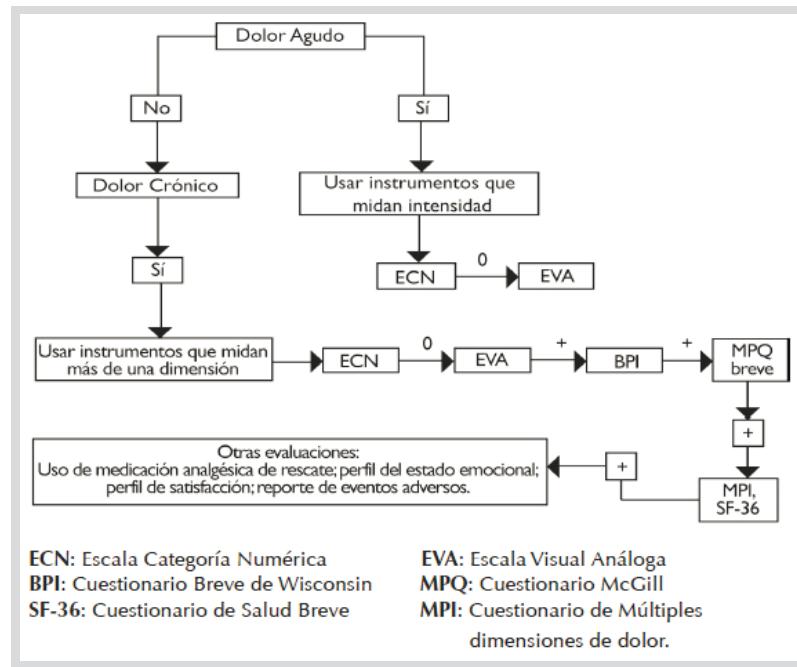
La elección dependerá del tipo de dolor (agudo, crónico, neuropático o nociceptivo), del tipo de paciente (niño, adulto, anciano, con déficit cognitivo) y de la patología de base.

En general, en la práctica clínica diaria es suficiente una evaluación rápida con una escala unidimensional.

Sin embargo, cuando el dolor pasa a ser el problema central para el paciente o este se prolonga en el tiempo, se requiere una aproximación integral que incorpore una evaluación multidimensional.

Si no es factible la aplicación de alguna de las encuestas multidimensionales, se debe indagar la repercusión del dolor en la vida diaria (actividades cotidianas, trabajo, sueño, ánimo, etc.).

El siguiente algoritmo muestra una forma simple de elegir el instrumento de medición según el tipo de dolor (4).



## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 1. MEDICION DEL DOLOR

*MARCELA GONZALEZ, MARITZA VELASCO, SANDRA FLOREZ*

#### REFERENCIAS:

1. American Pain Society. Principles of Analgesic use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. 3r ed. Glenview, 1992 IL: American Pain Society.
2. Noble B, Clark D, Meldrum M, Ten Have H, Seymour J, Winslow M, et al. The measurement of pain, 1945-2000. *J Pain Symptom Manage.* 2005 Jan;29(1):14-21.
3. Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, García Saura PL, Serrano-Alvarez C, Prieto J. Valoración del dolor II. *Rev Soc Esp Dolor.* 2002;9:109-121.
4. Bilbeny N. Medición del dolor en clínica. En: El dolor, de lo molecular a lo clínico. Editores C Paele, N Bilbeny. Editorial Mediterránea. 283-302.
5. Joel LA. The fifth vital sign: pain. *Am J Nurs.* 1999 Feb;99(2):9-6. Torregrosa Zúñiga S, Buggedo Tarraza G. Medición del dolor. Boletín Esc. de Medicina, P. Universidad Católica de Chile. 1994;23:155-158.
7. Serrano-Atero MS, Caballero J, Cañas A, García Saura PL, Serrano-Alvarez C y Prieto J. Valoración del dolor I. *Rev Soc Esp Dolor.* 2002;9:94-108.
8. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *J Pain.* Sep 1983; 17(1):45-56
9. Chopitea A, Noguera A, Centeno C. Algunos instrumentos de evaluación utilizados en Cuidados Paliativos II. El Cuestionario Breve del Dolor (Brief Pain Inventory BPI) *Medicina Paliativa.* 2006;13(1):37-42.
10. Bouhassira D. Dolor neuropático. Cuestionario DN4 para diagnóstico de dolor neuropático. *Rev Iberoamericana del dolor.* 2002;45-46.
11. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insaurieta J, Bouhassira D, Diaz S, et al. Validity and Reliability of the Spanish Version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes.* 2007 Dec 4;5:6.
12. Miró J, Huguet A, Nieto R, Paredes S, Baos J. Valoración de la escala de dolor de caras-revisada (faces pain scale-revised) para evaluar la intensidad del dolor pediátrico en niños castellano parlantes. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005;12:407-416.
13. von Baeyer C, Wood C, Jaaniste T. Instructions for administering the Faces Pain Scale- Revised (FPS-R) in languages other than English. [en línea] [fecha de acceso 15 mayo de 2010] URL disponible en: <http://painsourcebook.ca/pdfs/fps-r-multilingual-instructions-mar09.pdf>
14. Hjermstad MJ, Gibbons J, Haugen DF, Caraceni A, Loge JH, Kaasa S, et al. Pain assessment tools in palliative care: an urgent need for consensus. *Palliat Med.* 2008 Dec;22(8):895-903. Epub 2008 Sep 17.

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 2. TITULACION Y ROTACION DE OPIOIDES

MARTA XIMENA LEON, SANDRA FLOREZ

En pacientes con cáncer, los opioides constituyen la piedra angular en el manejo del dolor moderado a severo (1). Son parte de la lista de medicamentos esenciales de la International Association for Hospices and Palliative Care (2). Un abordaje efectivo implica individualizar el tratamiento para buscar la dosis mínima efectiva que permita un adecuado control del dolor, pero a su vez un uso seguro de los medicamentos para minimizar la posibilidad de reacciones adversas y efectos secundarios (3). La morfina y los opioides agonistas similares a la morfina tienen mecanismos de acción similares pero diferencias en su afinidad por los receptores y en las propiedades farmacocinéticas, siendo estas las que determinan la dosis, vía de administración e intervalo para obtener una analgesia adecuada (4). Por lo anterior, se convierte en una prioridad para iniciar una terapia con opioides fuertes, realizar un proceso de titulación de estos medicamentos, teniendo en cuenta las características de cada paciente, que permita buscar la dosis óptima evitando los efectos secundarios. En aquellos pacientes que ya se encuentren recibiendo opioides pero presentan pobre control del dolor, efectos secundarios o pobre tolerancia a la vía oral se hace necesario cambiar el medicamento o la vía de administración. Presentamos una propuesta que incluye un esquema para uso en titulación parenteral e inicio de opioides por vía oral de pacientes que no han recibido previamente opioides y un esquema para hacer rotación de opioides.

#### Opioides Disponibles en Latinoamérica

A través de una encuesta a algunos médicos miembros de la ALCP se exploró la disponibilidad actual de medicamentos opioides en diferentes países de la región, para verificar que los esquemas de titulación y rotación que a continuación planteamos, sean acordes a la disponibilidad de medicamentos de la región. Las diferencias de disponibilidad pueden tener relación con costos, educación y barreras regulatorias, legales o administrativas (5-9) Ver tablas de disponibilidad, cap. 1, pág. 23).

#### Titulación de Opioides

La titulación de opioides se define como el inicio de opioides a dosis ajustadas a la condición individual del

paciente hasta que se encuentre analgesia adecuada o aparezcan efectos secundarios intolerables (10). Se utiliza en pacientes que van a iniciar opioides por primera vez y presentan dolor.

Los requerimientos de opioides pueden variar de paciente a paciente y en distintas condiciones de edad, género y raza (11). Con dosis iniciales de morfina de 0,1 mg/kg intravenoso, se ha reportado alivio insuficiente de dolor (12). Por estas razones es necesario realizar una titulación cuidadosa, con una vigilancia continua, buscando un adecuado alivio de dolor y evitar efectos adversos como sedación y depresión respiratoria.

La escala de Ramsay (ver pág. 199) y de Pasero (Fig 1) se utilizan para evaluar sedación. En la escala de Pasero, un nivel de 3 o más, obliga a una mayor vigilancia (12a). Para el esquema de titulación, las guías internacionales recomiendan iniciar con un medicamento de liberación inmediata porque su farmacocinética permite hacer un seguimiento preciso e identificar las dosis requeridas para un rápido control del dolor (13,14). Sin embargo, en países de Europa como Italia, hay protocolos que inicien opioides con presentaciones de medicamentos de liberación sostenida (15,16).

#### Recomendaciones para titulación

de opioides por vía parenteral La dosis inicial de titulación para morfina intravenosa sugerida (0.1 mg/kg) debe administrarse de manera lenta, en 5 a 10 minutos y diluido en volúmenes de 50 a 100 cc de solución salina normal para disminuir la probabilidad de efectos secundarios. Si el paciente presenta condiciones como edad mayor de 60 años, insuficiencia renal crónica, desnutrición, hipovolemia, hipotensión o compromiso hepático, se debe reducir la dosis inicial a 0.05 mg/kg. Posterior a la dosis inicial el paciente debe ser valorado a los 10 minutos con el objeto de evaluar la intensidad de dolor y escala de sedación.

#### Si el dolor es mayor de 4/10

en la escala visual análoga de sedación menor o igual 1, se continúa con las dosis de titulación adicionales. Si el paciente no tiene un acceso venoso disponible, existe una tabla para titulación por vía subcutánea. Las tablas 1 y 2 incluyen la titulación por ambas vías. Estas tablas fueron desarrolladas por las autoras en la Facultad de Medicina de la Universidad de la Sabana, con base en la evidencia y publicaciones científicas (3).

**Tabla 1**

Titulación con Morfina Intravenosa para Dolor Moderado a Severo (VAS >4/10) en Adultos (3)	
<b>PASO 1</b>	Dosis inicial de 0,1 mg/kg/dosis hasta 10 mg máximo dosis inicial. Reduzca la dosis inicial en 50% si el paciente es >60 años, hipotensión, desnutrido, trauma mayor, insuficiencia renal crónica, hipovolemia o compromiso hepático
<b>PASO 2</b>	Ordene una dosis de antiemético 10-20 mg IV de metoclopramida 8 mg de dexametasona 4 mg de ondansetron
<b>PASO 3</b>	Recuerde siempre utilizar analgesia multimodal si no hay contraindicaciones: Dipirona 30-50 mg/kg/dosis cada 6 horas o Diclofenaco Sódico 75 mg IV cada 12 horas o Ketoprofeno 100 mg IV cada 12 horas o el AINE disponible en su región.
<b>PASO 4</b>	Observe al paciente 10 minutos después de la dosis inicial de morfina, evaluando VAS y escala de sedación
<b>PASO 5</b>	Si dolor por VAS >4/10, coloque 2 mg de morfina IV y observe cada 10 minutos hasta dolor controlado (VAS <4/10) o aparición de sedación (mayor a 2 en la escala). Reduzca la dosis en 50% si el paciente es >60 años, hipotensión, desnutrido, trauma mayor o insuficiencia renal crónica, hipovolemia o patología hepática crónica
<b>PASO 6</b>	Sume la dosis total de morfina requerida para VAS < 4/10
<b>PASO 7</b>	Divida la dosis total de morfina utilizada para dejar por horario cada 4-6 horas
<b>PASO 8</b>	Deje ordenados rescates del 10% de la dosis diaria de morfina
<b>PASO 9</b>	Si el paciente va a recibir más de 24 horas con opioides, inicie bisacodilo 5 mg día

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 2. TITULACION Y ROTACION DE OPIOIDES

MARTA XIMENA LEON, SANDRA FLOREZ

**Tabla 2**

Titulación con Morfina Subcutánea para Dolor Moderado a Severo (VAS >4/10) en Adultos (3)	
<b>PASO 1</b>	Dosis inicial de 0,1 mg/kg/dosis hasta 10 mg máximo dosis inicial. Reduzca la dosis inicial en 50% si el paciente es >60 años, hipotensoro, desnutrido, trauma mayor, insuficiencia renal crónica, hipovolemia o compromiso hepático
<b>PASO 2</b>	Ordene una dosis de antiemético subcutáneo 10-20 mg de metoclopramida 8 mg de dexametasona 4 mg de ondansetron
<b>PASO 3</b>	Si el paciente tiene un componente de dolor visceral, recuerde siempre utilizar analgesia multimoda: Hioscina butil bromuro 20 mg SC cada 8 horas
<b>PASO 4</b>	Observe al paciente 20 minutos después de la dosis inicial de morfina, evaluando VAS y escala de sedación
<b>PASO 5</b>	Si dolor por VAS >4/10, coloque 2 mg de morfina SC, observando cada 10 minutos hasta dolor controlado (VAS <4/10) o aparición de sedación (mayor a 2 en la escala). Reduzca la dosis en 50% si el paciente es >60 años, hipotensoro, desnutrido, trauma mayor o insuficiencia renal crónica, hipovolemia o patología hepática crónica
<b>PASO 6</b>	Sume la dosis total de morfina requerida para VAS < 4/10
<b>PASO 7</b>	Divida la dosis total de morfina utilizada para dejar por horario cada 4-6 horas
<b>PASO 8</b>	Deje ordenados rescates del 10% de la dosis diaria de morfina
<b>PASO 9</b>	Si el paciente va a recibir más de 24 horas con opioides, inicie bisacodilo 5 mg/día

Figura 1 - Escala Pasero Sedación Inducida por Opioides con Intervenciones® (Pasero Opioid Sedation Scale – POSS) (12a)

D = Dormido, fácil de despertar. Aceptable: No se requiere acción; si es necesario, administrar opioide suplementario.
I = Despierto y alerta. Aceptable: No se requiere acción; si es necesario, administrar opioide suplementario.
2 = Ligeramente somnoliento, fácil de despertar. Aceptable: No se requiere acción; si es necesario, administrar opioide suplementario.
3 = Frecuentemente somnolento, es posible despertarlo/a; se duerme conversando. Inaceptable: Monitoree el patrón respiratorio hasta que el nivel de sedación sea inferior a 3; disminuya la dosis del opioide en un 25-50% o notifique al prescriptor o al anestesiólogo para modificar la dosis; considere administrar un no-opioide como acetaminofén o AINE (si no está contraindicado).
4 = Somnoliento, ninguna respuesta o respuesta mínima al estímulo físico o verbal. Inaceptable: Suspenda el opioide; considere administrar naloxona 3, 4; notifique al prescriptor o al anestesiólogo. Monitoree de cerca el patrón respiratorio y la sedación hasta que el nivel de sedación este estable en menos de 3 y el patrón respiratorio sea satisfactorio.

\* En cada nivel de sedación la acción apropiada está en itálicas.

1. Las órdenes de opioides analgésicos o un protocolo hospitalario deben incluir la expectativa de que una enfermera disminuirá la dosis de opioides si un paciente está excesivamente sedado.

2. Por ejemplo, el médico, o la enfermera con posgrado y posgrado avanzado, o el asistente médico responsable de la prescripción para el dolor.

3. Combine 0.4mg de naloxona y 10ml. de solución salina normal en una jeringa y administre esta solución diluida muy lentamente (0.5 ml. en más de dos minutos) mientras observa la respuesta del paciente (titree la dosis adecuadamente).

(Fuente: Pasero, Portenoy, McCaffery M. Opioid analgesics. En: Pain: Clinical Manual. 2nd ed St. Louis MO Mosby; 1999; 161-299; American Pain Society (APS). Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Chronic Cancer Pain. 5th ed. Glenview IL; APS; 2003).

4. Los protocolos hospitalarios deben incluir la expectativa que una enfermera administrará naloxona a cualquier paciente que se sospeche tenga una sedación y depresión respiratoria inducida por opioides amenazante para la vida.

Cuando el dolor se controla, se suma la dosis inicial a las dosis adicionales de titulación requeridas y ese total es la dosis total diaria para las siguientes 24 horas, el cual se divide para dejar por horario.

Es importante que los pacientes tengan la posibilidad de dosis de rescate para episodios de dolor incidental. Una dosis de rescate corresponde al 10% de la dosis total diaria. La indicación que se le debe dar al paciente es que solicite una dosis de rescate en caso de dolor no controlado (VAS > 4/10), y se evalúe cada 10-15 minutos, repitiendo la dosis de rescate hasta dolor controlado o la aparición de efectos secundarios. Si un paciente requiere más de 4 dosis de rescate en 24 horas, deben sumarse las dosis de rescates requeridas a la dosis total diaria calculada. Este nuevo total es la dosis requerida para las siguientes 24 horas, el cual se divide para dejar por horario.

Cuando un paciente que venga recibiendo opioides presente dolor no controlado a pesar de haber justificado la dosis con los rescates que viene tomando, se recomienda ascender la dosis un 25% cada 72 horas.

#### Recomendaciones para titulación de morfina por vía oral

La Asociación Europea de Cuidado Paliativo ha recomendado iniciar la titulación con morfina de liberación inmediata por vía oral en pacientes nuevos con opioides a una dosis de 5 mg cada 4 horas, y en aquellos que vienen recibiendo opioides débiles a 10 mg cada 4 horas. Dicho esquema ha demostrado eficacia clínica (17).

Para la población de la región, por la respuesta de analgesia y efectos secundarios presentada, recomendamos iniciar con morfina de liberación inmediata a dosis de 5 mg cada 6 horas con 2,5 mg como rescate y ajustar la dosis cada 72 horas de acuerdo a la respuesta. Para pacientes que vengan recibiendo opioides débiles, recomendamos utilizar el esquema de rotación de opioides descrito más adelante en el presente manuscrito. La constipación y la náusea son los efectos secundarios más frecuentes con el uso de opioides y cuando no son manejados adecuadamente dificultan la adherencia al tratamiento,

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 2. TITULACION Y ROTACION DE OPIOIDES

MARTA XIMENA LEON, SANDRA FLOREZ

manejados adecuadamente dificultan la adherencia al tratamiento, además de deteriorar la calidad de vida. Por este motivo, deben tenerse en cuenta e iniciar manejo de manera rutinaria siempre que se inicien opioides (18). Se debe tener en cuenta el perfil de efectos secundarios de los antieméticos en los extremos de la vida, por lo que recomendamos que en niños y ancianos se entregue la prescripción de antiemético con la indicación de iniciarlo solo si aparece náusea o vómito.

#### Rotación de Opioides

La rotación de opioides es el término para sustituir un opioide fuerte por otro, para lograr un mejor alivio del dolor y menores efectos secundarios (19). Teniendo en cuenta la estrategia propuesta por la OMS para el alivio del dolor por cáncer, Escalera Analgésica (20), debe disponerse de una herramienta para pasar de un opioide débil a un opioide fuerte cuando la analgesia sea sub-óptima (Tabla 4)(3). Pacientes que ya se encuentran recibiendo opioides pero presentan efectos secundarios marcados (21) o insuficiente analgesia, se pueden beneficiar de la rotación de opioides. Se ha realizado un esquema de rotación que pueda ser útil en todos los países con los recursos disponibles. Debido a la vida media de eliminación y a la variable de la equivalencia de la metadona, no es un opioide de fácil rotación, requiriendo experiencia para su uso.

Para hacer una adecuada rotación de opioides es importante conocer la tabla de equivalencia de opioides que nos permite realizar el paso de un medicamento a otro (Tabla 3)(3). La biodisponibilidad de la morfina hace que su potencia relativa varíe. Cuando se vaya a cambiar de vía de administración, se sugiere utilizar la equivalencia presentada en la Tabla 3. Las relaciones de conversión van desde morfina intravenosa/subcutánea a oral; es de 3:1 (4), a quienes usan relaciones de 3:1 para oral/intravenoso y 2:1 para oral/subcutáneo (22).

Es importante tener en cuenta que muchos de los pacientes con enfermedades crónicas que presentan dolor, se encuetran polimedidos y por este motivo se debe hacer una revisión de los fármacos que se encuentren utilizando para evitar incrementar los efectos secundarios (4). Por ello, pacientes que se encuentren recibiendo benzodiazepinas, antihistamínicos, antidepre-

sivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos, requieren una vigilancia más estrecha.

#### Conclusión

La titulación permite individualizar el tratamiento a las necesidades y características de cada paciente logrando una adecuada analgesia y reduciendo al mínimo los efectos adversos. Se requiere de una vigilancia y evaluación continua de la intensidad de dolor y presencia de efectos secundarios.

La titulación debe iniciarse con un medicamento de liberación rápida como morfina.

La rotación de opioides permite continuar con este grupo de fármacos en quienes presentan dolor no controlado o efectos secundarios persistentes. Para ello, se requiere conocimiento de las equivalencias de potencia de cada uno de los opioides disponibles y de la farmacocinética ajustada a la vía de administración.

Los opioides son medicamentos de gran utilidad en el manejo de dolor moderado a severo. La educación de los

prescriptores para hacer un uso adecuado de ellos, permitirá beneficiar a un gran rango de la población mejorando su calidad de vida.

**Tabla 3**

Tabla de Equivalencias y Rotación de Opioides	
Dividir	OXICODONA 2
↑	HIDROMORFONA 5
Dividir	MORFINA
↑	CODEÍNA 10
Dividir	TRAMADOL 10
↑	HIDROCODONA 10
Parches	25 ug/h fentanilo transdérmico = 90 mg/día oral de morfina 35 ug/h buprenorfina transdérmica = 50 mg/día oral de morfina
Equivalencia Morfina	ORAL /IV = 3:1 ORAL/SUBCUTÁNEA= 2:1
Rotación de Opioides	
PASO 1	Calcule la dosis total del (los) opioide (s) que viene recibiendo en 24 horas. Observe la vía de administración
PASO 2	Siempre convierta el opioide a morfina por la misma vía de administración que viene recibiendo de acuerdo a la tabla de equivalencias
PASO 3	Si está indicado, con esta dosis calculada realice el cambio de vía de acuerdo a la equivalencia oral a IV o SC
PASO 4	Si la rotación se realiza por efectos secundarios, reduzca la dosis en un 25%. Si la rotación se realiza por dolor no controlado, no reduzca la dosis
PASO 5	Recuerde dejar una dosis de rescate del 10% de la dosis total diaria

Tabla Equianalgésica	
Desarrollada por las autoras con base en literatura (ver referencias 23 y 24)	
Medicamento	Dosis mg equianalgésica a 10 mg de morfina VO
Morfina	10 mg
Codeína	100 mg
Tramadol	100 mg
Hidrocodona	10 mg
Oxicodona	5 mg
Hidromorfona	2 mg
Meperidina	100 mg
Fentanilo	25 ug/h transdérmico = 90 mg/día de morfina oral
Buprenorfina	35 ug/hora transdérmico = 50 mg /día de morfina oral
Metadona	4:1 equivalencia de morfina oral si dosis de metadona 30-90 mg/día 8:1 equivalencia morfina oral si dosis de metadona 90-300 mg/día 12:1 equivalencia de morfina oral si dosis de Metadona > 300mg /día
Equivalencia	Oral / IV 3:1
Vía admon	Oral / SC 2:1

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 2. TITULACION Y ROTACION DE OPIOIDES

MARTA XIMENA LEON, SANDRA FLOREZ

#### REFERENCIAS:

1. Cleary JF. The pharmacologic management of cancer pain. *J Palliat Med.* 2007 Dec;10(6):1369-94.
2. De Lima L, Krakauer EL, Lorenz K, Prail D, MacDonald N, Doyle D. Ensuring palliative medicine availability: the development of the IAHPC list of essential medicines for palliative care. *J Pain Symptom Manage.* 2007 May;33(5):521-6.
3. Flórez S, León M, Rubiano L. Titulación y Rotación de Opioides: Recomendaciones para su manejo. En: Dolor y Cáncer. Bogotá, Colombia: Asociación Colombiana para estudio de Dolor, ACED; 2009. p. 171-176.
4. Geppetti P, Benemei S. Pain treatment with opioids: achieving the minimal effective and the minimal interacting dose. *Clin Drug Investig.* 2009;29 Suppl 1:3-16.
5. De Lima L. Opioid availability in Latin America as a global problem: a new strategy with regional and national effects. *J Palliat Med.* 2004 Feb;7(1):97-103.
6. Wenk R, Bertolini M, De Lima L. Analgésicos opioides en Latinoamérica: la barrera de accesibilidad supera la de disponibilidad. *Medicina Paliativa.* 2004;11(3):148-151.
7. Cámara de Diputados del Honorable Congreso de la Unión. Ley General de Salud. [en línea] 2008 [fecha de acceso 18 de agosto de 2009] Capítulo IV, artículo 226. URL disponible en: [http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/\\_sala\\_prensa/ley\\_general\\_salud.pdf](http://portal.salud.gob.mx/sites/salud/descargas/pdf/_sala_prensa/ley_general_salud.pdf)
8. Ministerio de la Protección Social Colombia. UAE Fondo Nacional de Estupefacientes. Ley 1478 de 2006. [en línea] [fecha de acceso 14 de febrero de 2009] URL disponible en: <http://www.fne.gov.co/index.htm>.
9. Ministerio de Salud Argentina. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Ley 1878 (con listas actualizadas por Disp. ANMAT Nº 4861/1997 y 7487/1997). [en línea] [fecha de acceso 30 de agosto de 2009] URL disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/ley17818.pdf>.
10. Hanks G, Cherny N. Opioid analgesic therapy. En: Doyle D, Hanks G, MacDonald N. Oxford Textbook of palliative medicine. 3<sup>a</sup>ed. 2004. p. 331-55.
11. Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: effect of age, gender and race. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Aug;74(2):102-112.
12. Bijur PE, Kenny MK, Gallagher EJ. Intravenous morphine at 0.1 mg/kg is not effective for controlling severe acute pain in the majority of patients. *Ann Emerg Med.* 2005 Oct;46(4):362-7.
- 12a. Pasero C. Assessment of Sedation During Opioid Administration for Pain Management. *J Peri Anesth Nur.* 24 (3); June, 2009: pp 186-190. Disponible en: [http://nursing.ucsfmedicalcenter.org/education/classMaterial/203\\_2.pdf](http://nursing.ucsfmedicalcenter.org/education/classMaterial/203_2.pdf)
13. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer.* 2001 Mar 2;84(5):587-93.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [en línea] [fecha de acceso 14 de agosto de 2009] URL disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/palliative.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/palliative.pdf).
15. García del Pozo J, Carvajal A, Viloria J, Velasco A, García del Pozo V. Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Apr;64(4):411-5. Epub 2007 Dec 20.
16. De Conno F, Ripamonti C, Brunelli C. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: 'are we killing off morphine?'. *Palliat Med.* 2005 Apr;19(3):179-84.
17. Ripamonti CL, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Luzzani M, Maltoni M, et al. Normal-release oral morphine starting dose in cancer patients with pain. *Clin J Pain.* 2009 Jun;25(5):386-90.
18. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlakha R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008 Mar;11(2 Suppl):S105-20.
19. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004, Issue 3. Art N°: CD 004847 DOI: 10.1002/14651858.CD004847
20. Foley K. Evaluación de la escalera analgésica de la OMS en su 20º aniversario. Cancer Pain Release. Publicado por el Centro Colaborador de la OMS para legislación y comunicación sobre el cuidado del cáncer. Madison, Winsconsin. 2006;19(1):1-8.
21. Ross JR, Riley J, Quigley C, Welsh KL. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. *Oncologist.* 2006 Jul-Aug;11(7):765-73.
22. Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos. Instituto Nacional de Cancerología. Guías de manejo Dolor y Cuidados Paliativos. 2008.

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 3. USO DE OPIOIDES EN DOLOR AGUDO

TULIO GONZALEZ C, MARIA BELEN GARCIA, DANIEL MATHEUS

El dolor es uno de los motivos de consulta habitual en los servicios de emergencia. Las evidencias demuestran que en muchos de los países de Latinoamérica el tratamiento del dolor no es óptimo, por lo cual los sistemas de salud deben mejorar para asegurar una adecuada evaluación y tratamiento del dolor agudo (1).

En el mundo, 350 millones de personas utilizan analgésicos de forma crónica y de cada cinco consultas de atención primaria, una es por dolor agudo, cuya etiología es muy diversa e incluye razones tanto médicas como quirúrgicas. Entre el 30% y 60% de la población presentará un episodio de dolor a lo largo de su vida, el 65% consulta al médico y el resto (35%) se automedica.

En Estados Unidos, cada año, 20 millones de personas consultan por dolor agudo de más de 20 días de duración, lo cual causa un promedio de 550 millones de días no laborados con un costo de \$50 billones.

En Latinoamérica, los datos sobre el dolor y sus características en la población son escasos, pero sin duda es un problema de salud pública sub-valorado (2,3).

El manejo del dolor agudo depende de su intensidad y duración, edad, raza y sexo del paciente, así como de sus comorbilidades quirúrgicas o médicas.

A medida que avanza la edad hay un descenso en el metabolismo, con cambios en los nociceptores y mecanismos centrales reguladores de la sensación y percepción del dolor (presialgia), lo cual explica que el dolor agudo disminuya con la edad (2,3,4). Es más frecuente en mujeres que en hombre, en una relación 3:1.

En Latinoamérica y África se reporta una inadecuada prescripción de analgesia, no por dificultades étnicas, sino por la problemática de equidad en el acceso a los medicamentos (5).

El tratamiento temprano del dolor es éticamente correcto y fundamental, tanto por las repercusiones metabólicas como por el pronóstico y evolución del paciente, además previene los efectos negativos que se presentan a corto y largo plazo en los casos de dolor no tratado en forma adecuada. Es muy importante que se realice un diagnóstico temprano del dolor y se inicie su tratamiento, incluso en fase prehospitalaria, si es posible (6).

Para la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), el dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, que se asocia a un daño tisular real o potencial, o es descrita en términos que se refieren a este daño. Según su duración se clasifica en dolor agudo y dolor crónico; el agudo, es una sensación dolorosa de corta duración (menor de 12 semanas), entre cuyas características generales destacan que es transitorio y fugaz, tiene una función de alarma y de protección del individuo, es biológicamente útil ante una agresión, desaparece o disminuye cuando cesa la causa, desencadena respuesta adrenérgica y tiene un menor componente emocional (6,7,8).

Para la evaluación del dolor se cuenta con la Escalera Analgésica promovida por la OMS desde 1986, la cual consta de 3 peldaños, basada en la intensidad del dolor, el cual es valorado de forma ascendente a través de la Escala Visual Analoga (EVA).

Esta escalera es ventajosa para el manejo del dolor crónico, pero en presencia de dolor agudo severo, en el departamento de emergencias, se ha planteado su reevaluación y se ha propuesto el uso del "Ascensor Analgésico" que admite empezar por el escalón correspondiente a la intensidad del dolor que presente el paciente, es decir, si presenta dolor leve debe iniciarse analgesia de primer escalón, si es dolor severo debe iniciarse la analgesia con opioides fuertes (9). Se debe realizar una adecuada historia clínica y una minuciosa evaluación física, a fin de establecer si el dolor es agudo, crónico o si se trata de reagudización de un dolor crónico; se debe determinar si se trata del inicio de una enfermedad o de la complicación de una pre-existente.

Además, hay que precisar las características del dolor, para lo cual existe una regla memotécnica, que consiste en el acróstico

#### ALCIADPH:

- Aparición
- Localización
- Intensidad
- Concomitante
- Irradiación
- Atenuantes
- Duración
- Periodicidad
- Horario

Se debe descartar el dolor episódico, que es de aparición brusca, breve (20 a 30 minutos) e intenso, se presenta varias veces al día y puede ser incidental (se conoce la causa) o irruptivo (no se conoce la causa). El dolor episódico tiene un gran impacto socioeconómico, incrementa el costo del tratamiento y afecta de la calidad de vida del paciente y familiares.

El 65% de los pacientes con dolor oncológico presenta reagudización de su dolor de base. Los opioides continúan siendo el pilar fundamental en el tratamiento del dolor agudo de moderada a severa intensidad, de origen oncológico y no oncológico, en virtud de que los opioides carecen de dosis techo (a mayor dosis mayor control del dolor).

La titulación de la dosis es la forma correcta del manejo de los pacientes con dolor agudo. En la actualidad, un opioide no es superior a otro para lograr un mejor alivio del dolor. Las formulaciones de liberación inmediata están indicadas para tratar el dolor agudo irruptivo y se debe contar con dosis de rescates (10-20% de la dosis total diaria), que pueden administrarse con frecuencia. Al iniciar el uso de opioides debe instaurarse tratamiento profiláctico para efectos secundarios, tales como, náusea, vómito y constipación. La estrategia de rotación de opioides, utilizada en dolor oncológico, puede ser usada en el manejo del dolor agudo en pacientes con intolerancia a opioides, que no respondan al tratamiento o presenten hiperalgesia inducida por opioides.

Debe tenerse precaución en pacientes ancianos polimedificados. La oligoanalgesia en los servicios de urgencia constituye un problema y se considera mala práctica, lo cual se debe tanto al desconocimiento de las estrategias terapéuticas como al retraso en el inicio de la analgesia (10). Por lo tanto, se debe disponer de un listado de opioides esenciales, basado en la eficacia y relación costo-beneficio, para excluir los menos eficaces y los más costosos.

En el tratamiento del dolor abdominal agudo todavía existe el mito de que debe evitarse la analgesia para que el cuadro sintomático no se modifique y no conduzca a errores diagnósticos -conducta incomprendible a la luz de estudios que confirman la eficacia y seguridad de muchos fármacos utilizados para el alivio del dolor;- además, la irritación peritoneal y el signo de rebote son un arco

reflejo que no se modifica por la acción del opioide. La morfina puede reducir el dolor en pacientes con apendicitis aguda sin afectar un diagnóstico preciso (11-13).

#### Entidades Nosológicas que requieren Tratamiento del Dolor Severo con Opioides

**Migraña:** hoy en día se recomienda tratamiento inicial con opioides fuertes. Se puede considerar la administración oral si la sedación y el abuso del consumo no son un riesgo para el paciente (14).

**Cólico Renal:** el tratamiento de primera línea en adultos debe incluir opioides parenterales como morfina o hidromorfona. Se debe evitar la codeína en pacientes con insuficiencia hepática y disminuir sus dosis si hay falla renal. Si se indica tratamiento ambulatorio, se debe combinar paracetamol con codeína y si se requiere una alternativa más potente se puede usar oxicodeona (15).

**Drepanocitosis:** un evento de dolor agudo en estos pacientes se define como dolor moderado o severo, que puede tratarse de forma rápida y segura con morfina vía parenteral. Puede administrarse una segunda dosis, 30 minutos luego de la primera, previa evaluación del confort del paciente (16).

**Quemaduras:** el dolor agudo puede ser continuo, intermitente o relacionado con el momento de remoción de las curas. Se debe iniciar con analgesia opioide vía endovenosa y evitar el uso precoz de AINES.

**Osteomusculares:** el dolor agudo ocasionado por fracturas debe tratarse con opioides.

#### Vías de Administración de Opioides en Dolor Agudo

La vía de administración depende de la intensidad del dolor, disponibilidad de la vía y etiología del dolor.

Si el dolor es de intensidad leve a moderada y el paciente la tolera, la elección es la vía oral; la subcutánea brinda una biodisponibilidad del 90%. La vía endovenosa es la elección luego de una cirugía mayor.

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 3. USO DE OPIOIDES EN DOLOR AGUDO

TULIO GONZALEZ C, MARIA BELEN GARCIA, DANIEL MATHEUS

Como la región sublingual es muy vascularizada, esta vía permite una rápida absorción del fármaco.

La vía transmucosa es útil en el manejo del dolor episódico, en cuyo caso el medicamento de elección es fentanilo, por su inicio de acción rápido y efecto de corta duración. La Analgesia Controlada por Paciente (PCA –siglas en inglés-) puede ser intravenosa o subcutánea y el bloqueo neuroaxial se puede realizar por vía epidural intratecal (17).

#### Opioides de Mayor uso en Dolor Agudo

**Morfina:** es el opioide más usado para el tratamiento del dolor severo.

Se utiliza para establecer equianalgésia con otros opioides. Se debe administrar en bolus, 2-3 mg cada 10 minutos, sin sobrepasar la barrera de 15 a 20 mg en episodios agudos. Precaución en pacientes con insuficiencia renal.

**Codéina:** se indica en dolor moderado. Muchas presentaciones comerciales están combinadas con acetaminofén o diclofenaco, lo que limita su titulación.

**Tramadol:** está indicado en dolor neuropático agudo y visceral; su eficacia por vía subcutánea está demostrada y su uso en urgencia se justifica porque no libera histamina, con lo cual se evita la aparición de rash o prurito como efecto adverso. Está indicado en dolor moderado, con la ventaja sobre los AINES de producir menor incidencia de hemorragia gástrica o intestinal, no daña el riñón ni el cartílago articular. Se ha observado menor incidencia de tolerancia/abuso con tramadol que con otros opioides.

Está contraindicado en dolor por infarto agudo del miocardio (disminuye el índice cardíaco y el volumen ventricular), riesgo de síndromes convulsivos o serotoninérgico o cuando se sospeche dolor abdominal con ileo (18,19).

**Oxicodona:** efectiva en su formulación de liberación inmediata.

**Fentanilo:** se absorbe por las mucosas en forma de

gotas y puede administrarse por vía epidural. Ha aumentado su uso en dolor agudo por carecer de metabolitos activos, su rápido inicio de acción y vida media entre 1-2 horas. Su presentación transmucosa está especialmente indicada en el tratamiento del dolor episódico.

**Hidromorfona:** es un derivado de la morfina, cinco veces más potente que ésta.

#### Dolor Agudo Posoperatorio

El objetivo es mantener analgesia luego de la cirugía por vía sistémica, a fin de brindar confort y hasta tanto el paciente sea capaz de tolerar la medicación vía oral. Las dosis se deben adecuar a la biodisponibilidad de los analgésicos e intensidad del dolor. Los opioides más utilizados en dolor posoperatorio son tramadol, morfina y fentanilo. Las vías de administración más utilizadas son: intravenosa, en bolus intravenosa en infusión continua (PCA o no) y neuroaxial (20). Se debe establecer analgesia anticipativa para evitar que al despertar, el paciente tenga dolor severo, facilitar su control y reducir los efectos adversos (21).

Durante las primeras horas luego de la cirugía, la administración de opioides debe ser intravenosa, lo cual permite hacer una buena analgesia de rescate al paciente, dado que por esta vía la latencia es más corta y, por lo tanto, la titulación más rápida y efectiva (21).

En cirugía mayor se utilizan técnicas más desarrolladas para el control del dolor, como la técnica epidural o intratecal y bloqueos regionales continuos. Los opioides vía neuroaxial proporcionan adecuada analgesia, aunque la farmacocinética espinal es muy compleja; actúan sobre receptores ubicados en la lámina II de Rexed (Sustancia Gelatinosa), por lo que no se produce hipotensión ni bloqueo motor. La morfina es el opioide con mayor selectividad medular. Las vías epidural e intratecal permiten reducir dosis, con mayor duración de acción y menos efectos secundarios sistémicos, sin embargo, la seguridad es estrechamente dosis-dependiente.

La eficacia analgésica de los opioides epidurales, solos o en combinación con anestésicos locales, es superior a la de los opioides parenterales. En situaciones de inestabilidad

dad hemodinámica, los opioides constituyen la única opción terapéutica, si se tiene un catéter epidural analgésico y se contraindican los anestésicos locales. En procedimientos cortos de ginecoobstetricia y cirugía ambulatoria, los opioides lipofílicos (fentanilo) por vía intratecal son los más utilizados, combinados con anestésicos locales.

Su inicio de acción es rápido, brindan mejor calidad del bloqueo anestésico, la recuperación motora es más veloz y, por ende, menor estancia hospitalaria. Los opioides hidrofílicos (morfina) tienen mejor biodisponibilidad que los lipofílicos, pero su inicio de acción es más lento y su efecto más prolongado, por lo que tienen mayor riesgo de efectos adversos de comienzo tardío (22,23). Los opioides a usar por estas vías deben estar libres de presevativos como el alcohol benzilo y de parabenos, para evitar neurotoxicidad.

#### Opioides en Analgesia Controlada por el Paciente (PCA)

Con la PCA se logra una mayor efectividad en la analgesia, se reducen algunos efectos adversos de los fármacos y mejora el nivel de satisfacción del paciente. La morfina es el opioide más utilizado en PCA y ofrece la posibilidad de obtener un adecuado control en un corto tiempo. El fentanilo ofrece ventajas porque no produce metabolitos activos, lo que lo hace selectivo en pacientes renales, sin embargo su gran desventaja es su vida media corta (30 minutos) y la consecuente necesidad de múltiples dosis para mantener una adecuada analgesia (21).

#### Intoxicación Aguda por Opioides (IAO)

La IAO se puede presentar en un contexto terapéutico, accidental o adictivo, así como por intento suicida u homicida. Se considera una emergencia médica que compromete la vida del paciente, se caracteriza por la triada clínica de depresión respiratoria, miosis pupilar y disminución del estado de conciencia. El nivel de conciencia puede variar desde euforia hasta disforia y desde somnolencia hasta coma profundo. Ver Escala de Ramsay, pg 119.

La intoxicación puede tener una fase inicial de excitación que cursa con tinitus, actividad sensorial exaltada, inquietud y

agitación, seguida por la fase de depresión de conciencia. La miosis pupilar es simétrica y puntiforme (neuronas pupilares constritoras del n úcleo de Edinger Westphal) signo patognomónico que se presenta incluso en pacientes con tolerancia a opioides. La depresión respiratoria ocurre en menos del 1% de los pacientes tratados, no sucede súbitamente, es dosis-dependiente, lenta y gradual, por lo que debe monitorizarse al paciente (24). Debido a los efectos directos sobre receptores opioides  $\mu$  y  $\delta$  agonistas, ubicados en centros p ónticos, bulbares y medulares, la depresión respiratoria puede ocurrir entre 10-15 min luego de la administración vía endovenosa, 30-90 min si fue administrado vía intramuscular o subcutánea y más rápido si el opioide es lipofílico. La sedación precede la depresión respiratoria, por lo que es importante vigilar el nivel de sedación (25). A dosis moderadas, los agonistas puros como la morfina pueden provocar apnea y es esperable que dosis equianalgésicas de los diversos agonistas puros ocasionen el mismo grado de depresión respiratoria.

Los agonistas-antagonistas (pentazocina, butorfanol o nalbufina) y los agonistas parciales (buprenorfina) tienen dosis techo en la producción de depresión respiratoria, lo cual se debe a sus diferentes perfiles de actividad sobre los tipos de receptores de opioides. En general, estos fármacos son agonistas de receptores  $\kappa$  y agonistas parciales o antagonistas de receptores  $\mu$ , lo cual explica que después de una sobredosis con estos fármacos, es rara una depresión respiratoria que comprometa la vida. Por lo general, la función cardiovascular está preservada, puede haber leve bradicardia o hipotensión, condición que se deteriora de forma secundaria por la hipoxia generada por el compromiso respiratorio y que mejora con oxigenoterapia, fluidoterapia y vasopresores. El diagnóstico de la IAO es clínico, por lo que es fundamental la información proporcionada por el paciente, su red de apoyo, la historia situacional y los hallazgos del examen físico, con fundamento en la triada clínica clásica. Se debe realizar diagnóstico diferencial con hipoglucemia, hipoxia, infecciones y otras intoxicaciones con depresores del SNC, entre otros.

#### Tratamiento de la IAO

##### a.- Medidas generales

**Oxigenoterapia:** mediante el uso de máscaras venturi (Ventimask) o a través de mascarillas con reservorio que

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 3. USO DE OPIOIDES EN DOLOR AGUDO

TULIO GONZALEZ C, MARIA BELEN GARCIA, DANIEL MATHEUS

permiten aportar mayores concentraciones. Los criterios para intubación orotraqueal son: incapacidad para ventilar con mascarilla y ambú, pobre oxigenación a pesar de ventilación adecuada e hipoventalación a pesar de la dosis repetida de los antagonistas usados.

**Permeabilización de vía venosa periférica:** a fin de administrar medicamentos y fluidos endovenosos. Lavado gástrico: en caso de administración oral del opioide, incluso si la ingestión ocurrió más de 6 horas antes, porque estos fármacos retardan el vaciado gástrico. Si hay depresión del estado de conciencia, primero se realiza la intubación y luego el lavado gástrico. No debe inducirse el vómito. Se indica carbón activado y el uso de un catártico. La diuresis forzada no está indicada. La monitorización del paciente debe incluir evaluación de signos vitales, examen físico, oximetría de pulso, electrocardiograma, control hematológico, glicemia, electrolitos séricos, gasometría, Rx tórax.

#### b.- Tratamiento Específico

Se basa en la administración de su antagonista específico (naloxona), cuya finalidad es revertir el efecto opioide. Si no hay depresión respiratoria, la dosis inicial es 0,01 mg/kg, pero si está presente o hay paro respiratorio la dosis es de 0,03 mg/kg. Estas dosis se administran tantas veces sea necesario, valorando fundamentalmente el estado de las pupilas y la función respiratoria.

La naloxona puede ser administrada por vía intratraqueal, sublingual, intramuscular y subcutánea; no es efectiva por vía oral. Debe administrarse al inicio de la ventilación para evitar el cierre de la glotis, ya que ello aumenta la presión intratorácica y puede desencadenar un edema pulmonar. La respuesta suele ser inmediata y el paciente despierta rápidamente; si no hay ninguna respuesta tras la administración de 10 mg de naloxona es improbable que los opioides sean la causa del estado del paciente. Si la intoxicación es por pentazocina, codeína, buprenorfina, propoxífeno o metadona, la dosis recomendada es 10 veces mayor (0,1 mg/kg). Debido a que la vida media de la naloxona es de 7-40 minutos y la de la mayoría de los opioides es de más de 30 minutos (la de la heroína es de 60-90 min) la depresión respiratoria y el coma pueden reaparecer, por lo cual se debe administrar con frecuencia perfusión intravenosa continua con naloxona en dosis de 0,4-0,8 mg/h (26,27).

En el tratamiento de la IAO también son útiles naltrexona y nalmefene. La primera es un potente antagonista de larga duración, con una vida media de 8 a 12 horas, que se administra por vía oral y es útil como tratamiento coadyuvante de desintoxicación; no se recomienda en emergencia, ya que da lugar a síndrome de abstinencia por 72 horas.

El nalmefene es un antagonista de vida media mayor que la naloxona, si se administra vía intravenosa (4-8 horas); se puede usar vía endovenosa, intramuscular u oral, con un tiempo para alcanzar niveles máximo de 1,5 horas; su biodisponibilidad por vía oral se estima en 40-50%, con una concentración máxima a las 1-3 horas; se administra en dosis de 0,1 mcg/kg a 0,25 mcg/kg hasta alcanzar el efecto deseado; su ventaja está en que produce una reversión más duradera, lo que evita la sedación causada por la naloxona. Si se produce un síndrome de abstinencia en un farmacodependiente, este puede prolongarse. En adultos no dependientes de opioides la dosis indicada es 0,5 mcg/kg.

#### Recomendaciones

- Se deben tomar precauciones al indicar opioides y tomar en cuenta la comorbilidad del paciente, su edad e interacciones medicamentosas.

- *El opioide se indica según la intensidad del dolor.*
- *En dolor agudo severo se deben usar agonistas puros.*
- *Se recomienda descartar antecedentes de probable abuso de sustancias.*
- *Hay que educar al paciente y a su red de apoyo.*
- *Establecer medidas de educación y difusión para el uso seguro y racional de opioides entre el personal de salud.*

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 3. USO DE OPIOIDES EN DOLOR AGUDO

TULIO GONZALEZ C, MARIA BELEN GARCIA, DANIEL MATHEUS

#### REFERENCIAS:

1. Rupp T, Delany K. Inadequate analgesia in emergency medicine. Ann Emerg Med. 2004 Apr;43(4):494-503.
2. Loeser J, Chapman C, Turk DC Bonica JJ. Terapéutica del dolor. Envejecimiento y dolor. Cap 45. Ed McGraw Hill. 2003.
3. Wellington J, Yi Chuan y. Patient Variable influencing acute pain management 2009;3:33-39.
4. Cepeda M, Carr DB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve similar degree of analgesia. Anesth Analg. 2003 Nov;97(5):1464-8.
5. Ng B, Disdale JE, Rollnik JD, Shapiro H. The effects of ethnicity on prescriptions for patients-controlled analgesia for post-operative pain. Pain. 1996 Jul;66(1):9-12.
6. Marinangeli F, Narducci C, Ursini ML, Paladini A, Pasqualucci A, et al. Acute pain and availability of analgesia in the prehospital emergency setting in Italy: a problem to be solved. Pain Pract. 2009 Jul-Aug;9(4):282-8. Epub 2009 Mar 16.
7. Bonica JJ. Definition and taxonomy of pain. Philadelphia, Iea & febiger. 4ta Ed. 2001;18-27.
8. González S. Dolor y Cáncer. Ed. Panamericana S.A Madrid 20037-32.
9. Eisenberg E, Birkhahn J, Paladini A, Mariangeli F, Verrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder. Pain clinical updates 2005;12;(5):1.
10. Jiménez S. Factores que influyen en la prescripción de analgésicos para el manejo del dolor agudo en los servicios de urgencias de tercer nivel. Rev ACED. 2008;3:19-20.
11. Arendts G, Fry M. Factors associated with delay to opiate analgesia in emergency departments. J Pain. 2006 Sep;7(9):682-6.
- 12a. Amoli HA, Golozar T, Keshavari S, Tavakoli H, Yaghoobi A. Morphine analgesia in patients with acute appendicitis: randomised double-blind clinical trial. Emerg Med J. 2008 Sep;25(9):586-9.
- 12a. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. Br Med J 1974; 2:656-659.
- 12b. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, Gebbia V, Ripamonti C. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patient: a prospective study. J Clin Oncol. Aug 2001;19(11):2898-2904.
- 12c. Alberta Cancer Board. Alberta Hospice Palliative Care Resource Manual (2nd ed.) University of Alberta, Division of Palliative Care Medicine: Calgary (2001).
13. Vial M, Monterola C. El uso de analgésicos opiáceos en pacientes con dolor abdominal agudo incrementa el riesgo de error diagnóstico. Rev Chilena de Cirugia. 2006;58:347-353.
14. Snow V, Weiss K, Wall E, Mottur-Pilson C. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. Ann Intern Med. 2002 Nov 19;137(10):840-9.
15. Welk BK, Teichman JM. Pharmacological management of renal colic in the older patient. Drugs Aging. 2007;24(11):891-900.
16. Field JJ, Knight-Perry JE, DeBaun MR. Acute pain in children and adults with sickle cell disease management in the absence of evidence-based guidelines. Curr Opin Hematol. 2009 May;16(3):173-8.
17. Hetherington NJ, Dooley MJ. Potential for patient harm from intrathecal administration of preserved solutions. Med J Aust. 2000 Aug 7;173(3):141-3.
18. Reeves RR, Burke RS. Tramadol: basic pharmacology and emerging concepts. 200 Drugs Today (Barc). 2008 Nov;44(11):827-36.
19. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD005522.
20. Muñoz-Ramó J, Sukiennik A. Tratamiento del dolor agudo postoperatorio: protocolos y procedimientos del New England Medical Center de Boston. Rev Soc Esp Dol. 2005;9:176-188.
21. Cadavid A. Analgesia Opiode en el postoperatorio. Opiodes en la práctica médica. Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor. Bogotá 2009;45-62.
22. Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. Anesth Analg. 2005 Nov;101(5 Suppl):S30-43.
23. Bruera E, Trujillo C, Montoya M. Vías alternativas a la vía oral para administración sistemática de opioides en Cuidados Paliativos. Revisión de la Literatura. Med Paliativa. 2005;12:1-13.
24. Abella P, Ochoa G. Dolor Agudo en Urgencias. Guía práctica de tratamiento. Bogotá: ACED 2004:16-18.
25. Krenzischek DA, Dunwoody CJ, Polomano RC, Rathmell JP. Pharmacotherapy for acute pain: implications for practice. Pain Manag Nurs. 2008 Mar;9(1 Suppl):S22-32.
26. Gustein H, Akil H. Analgésicos opioides en Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica 11<sup>a</sup> Ed México McGraw-Hill DF 2007:547-589.
27. Moro M, Leza J Opiáceos I. Farmacología Intoxicación Aguda. En: Lorenzo P, Ladero JM, Lizasoain I Drogodependencia, Patología, Psicología, Legislación. 2da Ed Editorial Médica Panamericana. 2003:83-101.

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 4. USO DE OPIOIDES EN DOLOR POR CÁNCER

EVA DUARTE, MARIELA HIDALGO, MARIA ALEJANDRA GRANADOS

Entre un 20% y 40% de los pacientes con cáncer presenta dolor al momento del diagnóstico. El 80% de los adultos con cáncer avanzado experimenta dolor (1). Los opioides representan la opción más adecuada de tratamiento, ya que el dolor suele intensificarse a medida que avanza la enfermedad y requiere de aumento de las dosis. Al no tener dosis techo, podrán ser utilizados en forma incremental por períodos prolongados de tiempo (2). En este capítulo se presentan aspectos del dolor por cáncer y su tratamiento con analgésicos opioides.

#### 1.- Dolor por Cáncer

En el paciente con cáncer avanzado, el dolor no es un evento aislado, es una situación de carácter prolongado, cambiante y multifactorial.

El concepto "Dolor Total" es la sumatoria de muchos factores ensamblados en un todo indivisible que causan sufrimiento al paciente y su familia, tales como: afecciones físicas (dolor, limitación funcional, mutilación), psicológicas (depresión, ansiedad, angustia, ira), sociales (problemas familiares, económicos) y existenciales (pérdida de la esperanza y el sentido de la vida) (2,3). El dolor total debe ser tratado en forma integral por un equipo multidisciplinario (4).

La causa más frecuente de dolor oncológico es la invasión tumoral directa (75-80%). El dolor óseo es el más común, seguido por la infiltración de los nervios y vísceras huecas o sólidas. Entre un 15% y un 25% el dolor es secundario al tratamiento (quimioterapia, radioterapia) y en un 3-5% el dolor es debido a otras causas (3). Al evaluar el dolor debe tomarse en cuenta su génesis multifactorial, evolución (agudo o crónico), tipo (nociceptivo y neuropático) y frecuencia: (constante y episódico) (5).

#### Tipos de dolor

**a.- Dolor nociceptivo:** se origina con la activación de los nociceptores debido a daño tisular. Puede ser somático o visceral. El primero es un dolor sordo, profundo, bien localizado, que varía o se exacerba por el daño de estructuras somáticas (piel, músculo, hueso). Ejemplo: dolor por metástasis óseas. El dolor visceral puede ser

continuo o episódico, pobremente localizado, descrito como compresión profunda y puede referirse también a una zona cutánea. Ejemplo: dolor tipo cólico, o espasmódico. El dolor nociceptivo de intensidad moderada a severa responde bien a los analgésicos opioides. Los analgésicos y anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos se utilizan como adyuvantes (6).

**b.- Dolor neuropático:** se produce por daño del Sistema Nervioso Central (SNC) o Periférico (SNP). Se caracteriza por ser urente o presentarse con paroxismos de dolor que asemejan: descargas eléctricas, cambios de temperatura, ardor, sensación de quemadura, pinchazos de agujas o alfileres, desísesthesias o calambres. Ejemplo: compresiones radiculares o neuropatías. Los opioides tienen buen efecto en el dolor neuropático, pero debe complementarse su tratamiento con neuromoduladores y antidepresivos; en algunos casos es necesario utilizar esteroides como adyuvantes (2,7). En pacientes con cáncer, el dolor se relaciona con cuatro aspectos del tratamiento de la enfermedad que modifican su intensidad, progresión y manejo farmacológico.

*Estos aspectos son:*

**a. El tratamiento activo:** el tratamiento oncológico produce alivio y control del dolor (2).

**b.- Otros síntomas concomitantes:** prevención de otros factores asociados al cáncer que provocuen dolor por ejemplo: fatiga, estreñimiento, prevención del linfedema, gastritis, etc (8).

**c.- El avance de la enfermedad o falla del tratamiento curativo:** que produce incremento del dolor que debe tratarse a la par del tratamiento activo del cáncer.

**d.- Estilo de vida:** los pacientes con cáncer tienen dificultad para aceptar la pérdida de su autonomía, lo que incide en forma negativa en el alivio del dolor. El tratamiento del dolor debe orientarse a medidas psicosociales y de ahorro de energía como: bajar el ritmo de trabajo o actividad, tomar descansos, y otras medidas no farmacológicas (2,5,8).

#### Tratamiento del Dolor por Cáncer

El tratamiento del dolor por cáncer se fundamenta en la terapia farmacológica con analgésicos opioides que generalmente se prescriben con otros medicamentos adyuvantes.

El mismo se realiza en tres niveles que se encuentran descritos en la Escalera Analgésica publicada por la OMS, teniendo como premisa la valoración del paciente: "Dolor es lo que el paciente dice que le duele" (5). La escalera analgésica define tres niveles de intensidad de dolor y para cada uno de ellos, fármacos específicos:

**a. Primer Escalón o Nivel I: dolor leve, con un valor de 1 a 3 puntos en la escala de Evaluación Visual Análoga (EVA). Se recomiendan paracetamol o AINES, asociados o no a adyuvantes, de acuerdo a los componentes del dolor.**

**b. Segundo Escalón o Nivel II: dolor moderado, con un valor de hasta 6 puntos en la escala de EVA. Deben administrarse opioides débiles como codeína, tramadol e hidrocodona.**

*Su presentación puede ser en combinación con paracetamol o AINES. Tomando en cuenta que los opioides débiles tienen techo terapéutico, con dosis máximas de 400 mg de tramadol oral o parenteral y 400 mg codeína oral. (8)*

**c. Tercer Escalón o Nivel III: dolor severo, a partir de 7 puntos en la escala de EVA. Los opioides fuertes constituyen la primera línea de tratamiento y la morfina, por sus cuatro horas de vida activa, es fácil de titular y es el estándar de este grupo de medicamentos de alta eficacia analgésica que incluye otros fármacos como: metadona, oxicodeona, hidromorfona fentanilo y buprenorfina (1,5,8).**

En los tres escalones debe aprovecharse el sinergismo de la combinación con AINES y otros adyuvantes.

En dolor neuropático los adyuvantes deben ser neuromoduladores y antidepresivos, en algunos casos se utilizan AINES (2).

#### Tratamiento con Opioides

##### Selección del tratamiento y vías de administración

El tratamiento del dolor se debe adecuar a los cambios en el mismo, producidos por la progresión de la enfermedad (8).

**a.- En las etapas tempranas y durante el tratamiento curativo:** el tratamiento del dolor se puede indicar como tratamiento de apoyo a la terapia activa del cáncer. Se pueden administrar analgésicos por períodos cortos o

sostenidos, con dosis adaptadas a la severidad del dolor y con evaluación continua de los resultados que podrán mejorar a medida que haya menos actividad tumoral. En algunos casos se puede considerar utilizar bloqueos u otros métodos invasivos (2,4).

**b. En el paciente con enfermedad avanzada:** se requiere tratamiento sostenido con opioides, con dosis adecuadas a la intensidad del dolor. La vía oral es la de primera elección. Las vías parenterales son útiles en dolor agudo o cuando el paciente no tolera la vía oral. Si el paciente presenta una ingesta limitada, la más recomendable es la vía subcutánea (1). También se deben anticipar y tratar los síntomas relacionados con el uso sostenido de opioides, como el estreñimiento (9). Debe abordarse el dolor total, adoptando otras medidas de soporte nutricional, psicológico y de rehabilitación, que deben enfocarse en mantener la función del paciente el mayor tiempo posible. El soporte psicosocial a la familia y paciente previene el sufrimiento generado por el avance de la enfermedad (5). En pacientes con metástasis óseas, la radioterapia es uno de los principales tratamientos para aliviar el dolor, controlar los síntomas neurológicos y prevenir la compresión medular (2).

**c. En el paciente en etapa terminal avanzada:** con deterioro progresivo de su función y que depende del cuidado de otros, el tratamiento y las medidas de soporte se enfocan en mantener la función, el bienestar y el confort. Un buen control del dolor, requiere aumentar las dosis de opioides y de adyuvantes si el dolor se incrementa; se debe considerar que, en la medida que más se deteriora el paciente, aparecerán factores que modifican el metabolismo o la excreción de los opioides, tales como deshidratación y fallo sistémico (8).

**d. En paciente con muerte inminente:** las medidas deben enfocarse en brindar el mejor nivel de alivio y confort procurando una muerte sin sufrimiento. Por lo general, el paciente no tolera la vía oral y los medicamentos se administran por vía subcutánea o intravenosa. La vía intramuscular debe evitarse (8). La meperidina, el dexpropoxifeno, los opioides agonistas/antagonistas y los cócteles están contraindicados para uso en dolor por cáncer.

##### Dosisificación

Establecer la terapia efectiva para el dolor es un proceso que requiere evaluación constante de resultados y reajuste subsecuente del tratamiento (8).

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 4. USO DE OPIOIDES EN DOLOR POR CÁNCER

EVA DUARTE, MARIELA HIDALGO, MARIA ALEJANDRA GRANADOS

El proceso se inicia con titulación, o administración de opioides a intervalos cortos y dosis de rescate hasta aliviar el dolor, es durante los primeros dos días que se hacen los reajustes más importantes para establecer el requerimiento analgésico del paciente. Luego de titular, se establece la dosificación de mantenimiento, que se indica en un horario fijo para el control del dolor continuo o basal, y debe complementarse con el establecimiento de dosis de rescate con opioides de liberación rápida para tratar episodios o exacerbaciones de dolor, generalmente se utiliza el mismo opioide que se utiliza en horario fijo (5,11). (ver capítulo de la Guía sobre Titulación y Rotación de Opioideos).

#### a. Titulación

Es el medio por el cual se inicia el tratamiento hasta establecer la dosis óptima; en el caso de los opioides existe la ventaja de no tener techo terapéutico, aunque el incremento de las dosis para alcanzar el alivio puede limitarse ante la aparición de efectos adversos incontrolables o signos de toxicidad (5,9). Esto implica que el paciente debe alcanzar un nivel de alivio del dolor que permita su funcionalidad. La dosis adecuada es aquella que alivie al paciente (10). Si la dosis se sigue incrementando después del nivel de alivio, se producirá sedación y, a mayores dosis, mayor toxicidad (8).

**En dolor moderado:** se puede iniciar con titulación de opioides agonistas puros y adyuvantes, advirtiendo al paciente y familiares sobre los efectos transitorios iniciales para evitar el abandono del tratamiento, los cuales se tratarán agresivamente. Opioídeos débiles combinados con paracetamol: 1 tableta por vía oral cada 4 a 6 horas. Respetar dosis techo de ambos componentes, se puede prescribir la mitad de la tableta como rescate, siempre que la presentación no sea de liberación controlada.

**En dolor severo:** la titulación se puede hacer utilizando morfina intravenosa o subcutánea (ver Capítulo de Titulación y Rotación de opioideos). En medios hospitalarios, donde hay mayor tecnología disponible, la titulación se puede realizar utilizando infusión continua o con Bombas de Analgesia Controlada por el Paciente (PCA –siglas en inglés-).

#### b. Dosis de mantenimiento

- **Dosis de Horario Fijo (DHF):** se establece tomando en

cuenta la dosis de titulación adecuada, administrada en intervalos de tiempo de acuerdo a la vida media del medicamento. Para lograr un control continuo del dolor se recomienda el uso de presentaciones de liberación controlada (8 a 12 hrs) o transdérmicas (72 hrs), así como la utilización de dosis de rescate cuando se presenta dolor episódico.

**Dolor episódico (breakthrough pain):** Se presenta en el intervalo entre una dosis y otra. Generalmente es abrupto, agudo y muy intenso (más de 7 en EVA). Se describe como una exacerbación corta del dolor en pacientes que tienen control basal del dolor y se debe administrar una dosis de rescate para aliviarlo (8). Por consenso, los autores de este Manual recomiendan que la dosis de rescate sea un 10% de la dosis total de 24 horas y siempre deben realizarse con formulaciones de liberación inmediata.

El dolor episódico se divide en tres tipos:

- i) Dolor irruptivo: el que se presenta de repente y sin causa aparente.
- ii) Dolor incidental: el que se presenta relacionado a un evento (ej.: movimiento, estornudo, orinar, etc.). Las dosis de rescate pueden ser administradas previo al dolor causado por el evento cuando este es predecible (30 min antes por vía parenteral o 1 hora antes por vía oral).
- iii) Dolor al final de la dosis: el que se presenta al final del intervalo de la dosis utilizada para el control de dolor basal.

Se debe llevar un récord escrito de horario y cantidad de las dosis de horario fijo una vez alcanzado el alivio. Pacientes que requieren más de 3 rescates al día se debe ajustar la dosis diaria total (sumando la dosis total de los rescates a la dosis total de 24 horas) (8). En pacientes que requieren dosis de rescate en la madrugada puede duplicarse la dosis nocturna para evitar la interrupción del sueño por la administración del medicamento (4,8,11)

#### c. Incremento y Rotación de Opioideos:

el avance de la enfermedad o el aparecimiento de tolerancia, un fenómeno normal que consiste en necesitar mayores dosis para lograr el mismo efecto de alivio cuando se utilizan opioides por períodos de tiempo prolongados, hacen necesaria la utilización de más DR por día.

Los aumentos de la DHF se realizan cuando se utilizan más de tres DR, con lo cual se reajusta la dosis de mantenimiento en forma estable. La rotación de opioides se indica en los casos que el paciente necesita otra vía de administración o ante el aparecimiento de efectos adversos y pobre alivio del dolor al incrementar la dosis. Las indicaciones y el procedimiento de rotación de opioides se describen ampliamente en el capítulo respectivo.

#### d. Retiro gradual de opioides:

la disminución del dolor (por disminución de la reacción inflamatoria o como respuesta al tratamiento activo) es indicación de reducir el opioide en forma gradual. El retiro abrupto ocasiona síntomas severos de abstinencia. Los parámetros para iniciar el proceso de reducción son:

1. El paciente está aliviado del dolor
2. No utiliza dosis de rescate, o lo hace esporádicamente.
3. Presenta somnolencia moderada a severa.

Se recomienda disminuir la dosis fija en 20% por día, con reajuste de la dosis de rescate al 10% de la nueva dosis total de opioide en 24 horas. Esta disminución puede hacerse cada 2 a 3 días hasta retirarlo (5,8,12,16).

#### e. Ventajas y Riesgos de la Metadona

como Medicamento del dolor oncológico en atención primaria La metadona es una excelente opción para el tratamiento del dolor por cáncer, tanto de primera línea como para efectuar rotación. Es significativamente más potente que la morfina, ya que cuando se rotan, a mayor dosis de morfina, se requiere menos dosis de metadona.

Dada su farmacocinética y farmacodinámica, única entre el grupo de los opioides, el reajuste de dosis debe ser constante (al menos cada 3 días). Es una opción adecuada en pacientes con fallo renal, ya que no produce metabolitos tóxicos, pero su vida media suele incrementarse cuando existe fallo hepático. En comparación con otros opioides, su bajo costo es una notable ventaja. La sobredosificación con metadona no es evidente a corto plazo, se presenta con toxicidad tardía, sedación excesiva y depresión respiratoria, aunque también puede observarse sin que exista relación con la dosis prescrita.

La sobredosificación e intoxicación no responden con naloxona ni con otro antagonista. Por lo anterior, solamente debe ser manejada en centros especializados

de dolor y cuidados paliativos, por médicos especialistas y con adecuada vigilancia al paciente y la familia (8,12,16).

**Efectos Secundarios:** se describen con detalle en el capítulo de Farmacología. Siempre que se inicia tratamiento con un analgésico opioide aparecen efectos adversos, algunos de adaptación, los cuales pueden desaparecer luego de la primera semana de tratamiento, tales como náusea, vómito, somnolencia; y otros permanentes como estreñimiento, que es el efecto secundario más común, no desaparece con el tratamiento crónico, es dosisdependiente y requiere de profilaxis desde el momento que se inician los opioides, con una dieta adecuada, hidratación y uso diario de laxantes y ablandadores de heces con horario fijo, mientras dure el tratamiento de opioides para el dolor (13,14,16).

## Conclusiones

1. La importancia del manejo efectivo del dolor por cáncer va mas allá de la analgesia, abarca la calidad de vida del paciente y su capacidad de vivir en familia y en sociedad.
2. El dolor total requiere de un equipo multidisciplinario responsable del abordaje farmacológico y del manejo de los estresores psicosociales.
3. En dolor severo se deben utilizar opioides por vía parenteral, preferiblemente subcutánea.
4. La dosis adecuada de un analgésico es la que alivia el dolor, el objetivo es obtener el máximo beneficio con la menor cantidad posible de efectos adversos, por lo que se recomienda el uso de adyuvantes.
5. El alivio del dolor mejora la calidad de vida, porque optimiza el sueño, lo cual debe diferenciarse del fenómeno de somnolencia producido por los opioides.

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 4. USO DE OPIOIDES EN DOLOR POR CÁNCER

*EVA DUARTE, MARIELA HIDALGO, MARIA ALEJANDRA GRANADOS*

#### REFERENCIAS:

1. Cleary JF. The pharmacologic management of cancer pain. *J Palliat Med.* 2007 Dec;10(6):1369-94.
2. Sociedad Española de Oncología Radioterápica-Grupo CONTINU-OR, Cuidados Continuos en Oncología Radioterápica. Editorial Medical Practice Group, S.L. España. 2007 pp 128-159.
3. Salazar, R. Opioides en cáncer y cuidado paliativo. En: Hernandez C, Moreno B. Opioides en la Práctica Médica. Editado por la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor, ACED. Colombia.2009. p. 111-118.
4. National Comprehensive Cancer Network NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care USA, 2007, pp 2-8.
5. PRONACAN Manual de Cuidados Paliativos en Oncología para el Primer Nivel de Atención, Montevideo, Uruguay 2008 pp 29-37.
6. Carles de Marque, B. Valoración del dolor por cáncer. En: Bruera E, De Lima L. Cuidados Paliativos: Guías para el manejo clínico. Washington: OPS-OMS; 2004. p. 27-30.
7. Holdcroft A, Jaggar S. Core Topics in Pain. Cambridge University Press. 2005;23:171-74. 8. Victoria Hospice Society Medical Care of the Dying 4th. Edition, Canada. 2006;135- 244.
8. Russell K, Portenoy, David Payne and Paul Jacobsen. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *J Pain, May 1999; 8(1-2):129-134.*
9. Derek D, Hanks G, MacDonald N. Oxford textbook of Palliative Medicine Second Edition, Oxford University Press; USA. 2003:331-354.
10. National Comprehensive Cancer Network Inc, NCCN Practive Guidelines in Oncology, Pain. 1-2007.
11. Reddy SK, Nguyen P. Breakthrough pain in cancer patients: new therapeutic approaches to an old challenge. *Curr Rev Pain.* 2000;4(3):242-7.
12. Kochhar R, Legrand SB, Walsh D, Davis MP, Lagman R, Rivera NI. Opioids in cancer pain: common dosing errors. *Oncology (Williston Park).* 2003 Apr;17(4):571-5; discussion 575-6, 579.
13. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain.* 2002 Jul- Aug;18(4 Suppl):S3-13.
14. Gomez Sancho M, Reig E. Efectos secundarios de la morfina. En: Uso de la morfina. Gomez Sancho M, Reig E, editores. Madrid, 1997; 84-97.
15. Rodriguez RF, Daza P, Rodriguez MF. Tratamiento farmacológico del dolor en pacientes con cáncer. Corporación Editora Médica del Valle. Colombia Med. 2006; 37:242-246.
16. Gandara A, Luis B, Vilches Y. Dolor III: analgésicos opioides. En: Gonzalez Barón M, Ordoñez A, Feliu J, Zamora P, Espinosa E. Tratado de Medicina Paliativa y tratamiento de soporte del paciente con cáncer. Editorial Panamericana. España, 2007;32:333-350.
17. Bruera E, Elsayem A, Driver L. Pain Management. En: The M.D Anderson Symptom Control and Palliative Care Handbook. The University of Texas Health Science Center. Houston, USA. 2a. Ed, 2003;3:18-32.

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 5. OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

PAOLA ANDREA DÍAZ, MARCELA GONZÁLEZ, LILIANA DE LIMA, JOHN JAIRO VARGAS, RALYMA MÁRQUEZ, GILDA GÓMEZ.

**Nota aclaratoria:** Este capítulo se refiere al dolor crónico que persiste por más de tres meses en pacientes no terminales. Las recomendaciones de tratamiento en pacientes terminales o en pacientes con condiciones progresivas y avanzadas se incluyen en otros capítulos de este Manual.

#### Introducción

El dolor crónico es un problema de salud pública debido a su elevada prevalencia y a los altos costos que implican su diagnóstico, tratamiento y la ausencia laboral. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés) describe el dolor crónico no oncológico (DCNO) como aquel que persiste después del tiempo normal para que sane una lesión. Este periodo de curación puede ser inferior a un mes o superior a seis meses, por lo que se decidió tomar un periodo de tres meses como límite (1). El DCNO también puede estar asociado a una enfermedad crónica que provoca dolor continuo o dolor episódico durante largos períodos de tiempo (2).

Se debe evitar el uso del término "dolor crónico benigno" para diferenciarlo del dolor por cáncer. El DCNO no tiene nada de benigno sino todo lo contrario y resulta en consecuencias negativas en la salud física y mental del paciente y en las actividades diarias, la autonomía y el empleo, ocasionando un deterioro en la calidad de vida (3).

#### Epidemiología

Aunque no hay datos epidemiológicos exhaustivos, se estima que el 11 a 35% de la población sufre de DCNO (4). La mayoría de estos pacientes con DCNO consultan en la Atención Primaria. Las principales afecciones son la patología musculo esquelética, y de éstas, el dolor lumbar es la más prevalente (3).

Clasificación del crónico no oncológico: Una de las clasificaciones más usadas subdivide el DCNO (1) en dos categorías:

1) Neuropático o no nociceptivo: Producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante y está generalmente acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgésia, hiperestesia y alodinia. Algunos ejemplos de dolor neuropático incluyen la neuralgia post-herpética y la neuropatía diabética.

2) Nociceptivo: Este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral.

- Somático: Producido por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético, vasos, etc).
- Visceral: Producido por la excitación anormal de nociceptores viscerales.

#### Valoración del dolor: La evaluación del dolor de estos pacientes debe tener en cuenta los siguientes campos (5):

1. Historia clínica
2. Rasgos de personalidad y temperamento
3. Nivel de depresión o angustia
4. Reporte del dolor y limitaciones en la funcionalidad (Actividades de la vida diaria)
5. Descripción del dolor
  - a. Características del dolor: descripción, intensidad, localización, duración, etc.
  - b. Qué lo alivia; qué lo empeora
  - c. Tratamiento anterior y actual (adherencia terapéutica, analgésicos, terapia y procedimientos previos)
  - d. Consecuencias del dolor
  - e. Estrategias para aliviar/prevenir el dolor
  - f. Creenencias sobre la causa, dolor y su tratamiento
  - g. Factores sociales, económicos, ocupacionales y legales que influencian el síntoma.

**Tratamiento del DCNO:** El manejo del DCNO debe estar basado en un enfoque multidisciplinario que incluye aspectos médicos, psicológicos y debe involucrar medidas farmacológicas y no farmacológicas. El objetivo del tratamiento es lograr el alivio del dolor y la reincorporación del paciente a sus actividades habituales (6).

Utilidad de los opioides en dolor crónico no oncológico: Se ha demostrado que los opioides son útiles en el alivio del DCNO, aunque la evidencia en relación a la calidad de vida y funcionalidad no ha sido concluyente (7). Los medicamentos opioides son útiles en pacientes con DCNO si logran disminuir el dolor a un nivel que les permita una funcionalidad adecuada.

El medicamento a elegir y el perfil de respuesta varía de persona a persona y depende de las características de cada paciente. Antes de iniciar el tratamiento con opioides para dolor crónico no oncológico es fundamental que se cumplan los siguientes criterios:

- El paciente debe tener un diagnóstico definido que justifique su dolor
- Intensidad del dolor superior a 5 en Escala Visual

#### Análoga (EVA)

- Haber agotado antes otras posibilidades de tratamiento específico
- Considerar la evidencia relacionada a su efectividad (Tabla 1) (8).

Se debe plantear el tratamiento con opioides frente a un dolor crónico moderado a severo, que impacte en la capacidad funcional y calidad de vida del paciente y en el cual los beneficios superan los riesgos (8).

En la toma de decisión de iniciar terapia con opioides, es útil responder estas cuatro preguntas (9):

- ¿Son efectivos los opioides para estos pacientes?
- ¿El riesgo de adicción sobrepasa el beneficio que obtendrá el paciente?
- ¿Este paciente ya es o tiene un riesgo mayor de adicción al opioide?
- ¿Se puede tratar ese dolor de otra manera?

#### Y valorar:

- Historia de abuso sexual
- Antecedentes personales, familiares o amigos cercanos de uso de alcohol o drogas (alcohol, marihuana, tabaco, benzodiacepinas, opioides, cocaína, anfetaminas, barbitúricos, alucinógenos, solventes)
- Antecedentes personales de uso de medicación no prescrita o tratamiento para dependencia
- Antecedentes penales
- Antecedentes de test en orina para detección de sustancias

Se consideran de mal pronóstico para el control del DCNO con opioides los casos de diagnóstico poco claro, pacientes con asuntos penales o de compensación pendientes en quienes el dolor es una ganancia secundaria, así como aquellos con historia personal o familiar de abuso de sustancias y enfermedades mentales concomitantes. Algunos tipos de dolor crónico como dolor bajo de espalda, cefalea diaria y fibromialgia con condiciones sicosociales contribuyentes disminuyen la eficacia del tratamiento (10).

El uso de opioides no está contraindicado en los pacientes con riesgo de abuso que tienen dolor severo. La recomendación es que el manejo de estos pacientes no se haga en nivel primario y sean referidos a clínicas multidisciplinarias de dolor, con personal capacitado en manejo de pacientes con dependencia psicológica (11).

#### En DCNO se debe:

- Enfatizar el objetivo del tratamiento: reducir la intensidad del dolor por lo menos 30% y mejorar la funcionalidad
  - Tener un acuerdo detallado sobre el tratamiento con opioides
  - Usar un formato por escrito para llevar a cabo los datos del inicio de tratamiento, responsabilidades del equipo de la clínica de dolor, expectativas de la terapia y educación del paciente y familia.
  - Proveer indicaciones para disminuir o suspender el tratamiento (inadecuado logro de objetivos, efectos adversos intolerables, inadecuada conducta con el manejo de opioides)
  - Estar preparado para las visitas de seguimiento y asesoramiento de soporte
  - El paciente y el médico deben tener la capacidad de comprometerse a cumplir las recomendaciones de control (lugar y fechas de visitas, intervalos entre estas, obtención del medicamento por un solo prescriptor, farmacia designada para la compra según disponibilidad local) (9).
- Tratamiento de dolor crónico no oncológico con opioides (6, 8, 12):

1. La dosis del opioide se debe individualizar según:
  - a. Intensidad del dolor mayor de 5 en EVA
  - b. Características del paciente (edad y comorbilidad)
  - c. Riesgo de eventos adversos

2. Iniciar a dosis baja, incrementar gradualmente y monitorizar efectividad analgésica hasta obtener la dosis óptima (mejoría de dolor en 30%, sin picos de dolor y sin efectos adversos descontrolados).

3. Incrementar la dosis en 25-50% de la dosis previa cada tres a cinco días, según efectos adversos.

4. Iniciar terapia con opioides de acción rápida y vida media corta.

5. Una vez alcanzada la dosis óptima se puede realizar la rotación a opioides de liberación retardada, según la dosis requerida para cada 12 o 24 horas.

6. El tratamiento se complementa con la dosis de rescate en caso de dolor episódico, con monitoreo permanente y siguiendo el acuerdo establecido con el paciente. (En pacientes con historia de abuso o en caso de pacientes con riesgo de abuso, no se recomienda el uso de rescates y deben ser referidos al especialista).

7. Los opioides parenterales no son recomendados en el tratamiento de dolor crónico no oncológico.

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 5. OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

PAOLA ANDREA DÍAZ, MARCELA GONZÁLEZ, LILIANA DE LIMA, JOHN JAIRO VARGAS, RALYMA MÁRQUEZ, GILDA GÓMEZ.

En pacientes que durante el tratamiento requieren dosis altas de opioides (Morfina o dosis equivalente de otros opioides → 200 mg/día) (6, 8) es necesario:

#### 1. Revalorar el dolor

- a.Clarificar nuevamente el diagnóstico
- b.Revisar si el opioides es efectivo para el diagnóstico
- c.Consultar al médico tratante de la patología específica
- d.Buscar opciones no opioides disponibles para el control del dolor
- e.Revisar tratamientos de salud mental

#### 2. Valorar factores de respuesta a opioides

#### 3.Valorar el riesgo de uso inadecuado de opioide

#### 4.Solicitar interconsulta y valoración por clínica multidisciplinaria de dolor.

Todos los datos de la valoración integral del paciente, el plan de tratamiento, la discusión de riesgo y beneficios, así como el consentimiento para el inicio de la terapia y los objetivos, deben estar documentados en el expediente clínico del paciente. Antes de iniciar la terapia con opioides en pacientes con DCNO debe quedar por escrito el consentimiento del paciente, un acuerdo sobre sus obligaciones con respecto al uso del medicamento, el tipo de medicamento y la dosis, los intervalos entre las visitas, sitios de dispensación del medicamento y la persona responsable de la prescripción.

#### Descontinuación/Terminación del Tratamiento:

Si se considera que la terapia opioide ya no es necesaria o está fallando, es necesario descontinuar el tratamiento.

Algunos casos en los que se debe descontinuar el tratamiento incluyen cuando el paciente no reporta disminución del dolor después de dos o tres incrementos de dosis; cuando se presentan efectos adversos intolerables o complicaciones médicas asociadas al uso de opioides; y/o cuando hay indicios que el paciente utiliza de manera inadecuada el opioide. En estos casos se recomienda además de suspender el tratamiento siguiendo las instrucciones abajo, también solicitar interconsulta y valoración por la clínica multidisciplinaria de dolor.

Para descontinuar o finalizar el uso de opioides en dolor crónico se deben tener en cuenta los siguientes aspectos (6,8):

- 1.Período que el paciente lleve recibiendo el opioide (pacientes con tomas esporádicas no requieren de reducción progresiva)
- 2.Tipo de opioide que está recibiendo
- 3.Experiencia del médico

Se recomienda reducir hasta el 25% de la dosis diaria semanalmente y monitorear de cerca. Si aparecen síntomas de abstinencia se debe reinstaurar el 50% de la dosis total diaria previa y reducir en un porcentaje menor la dosis diaria.

Recomendaciones para el uso de opioides en DNCO en nivel primario (11):

1. Los médicos en atención primaria deben aprender sobre el uso racional de opioides en DCNO y aplicar sus conocimientos de acuerdo a las recomendaciones médicas, pero deben referir los casos a especialistas si se prolonga el uso de opioides o si se presenta toxicidad, abuso, o cualquier otra situación de complicación.
2. Al iniciar la terapia con opioides en DCNO es necesario realizar una evaluación detallada del paciente que incluya la información sugerida en este capítulo.
3. La meta es disminuir del dolor y mejorar la calidad de vida, para lograr la funcionalidad del paciente.

4. Antes de iniciar terapia con opioides, verificar que otras terapias no opioides y no farmacológicas han sido probadas sin lograr resultado.

5.Cada paciente debe tener un solo médico quien prescribe y titula los opioides.

6. Evaluar el riesgo vs el beneficio.

7. Administrar los opioides según la intensidad de dolor.

8. Titular la dosis.

9. Vigilar señales de uso inadecuado y el riesgo de abuso

10.Reevaluar constante para determinar si se están cumpliendo las metas establecidas,

11.Identificar efectos adversos, en especial si se requieren dosis altas o una escalada de dosis rápida.

Tabla I

### Dolor crónico no oncológico: opioides más efectivos que placebo en estudios controlados

Tramadol	Fibromialgia
Opioides fuertes	
	Neuropatía diabética
	Neuropatía periférica
	Neuralgia post-herpética
	Dolor de miembro fantasma
	Dolor relacionado a por debajo de la lesión de médula espinal
	Radiculopatía lumbar
	Osteoartritis
	Artritis reumatoide
	Dolor cervical
	Dolor de espalda baja

Adaptada de: Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain© 2010 National Opioid Use Guideline Group (NOUGG)

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

**Indice**

### 5. OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

*PAOLA ANDREA DÍAZ, MARCELA GONZÁLEZ, LILIANA DE LIMA, JOHN JAIRO VARGAS, RALYMA MÁRQUEZ, GILDA GÓMEZ.*

#### REFERENCIAS:

1. Merskey H. History and Definition of Pain, in Chronic Pain: A Health Policy Perspective (eds S. Rashiq, D. Schopflocher, P. Taenzer and E. Jonsson, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany; 2008).
2. Blanco E. Dolor crónico. En Guía de Buena Práctica Clínica en Dolor y su Tratamiento. Ed. IM&C, SA. Madrid 2004: 66-78.
3. Casals M, Samper D. Epidemiología, prevalencia y calidad de vida del dolor crónico no oncológico. Estudio ITACA\*. Rev Soc Esp. Dolor 2004; 11: 260-269.
4. Verhaak, PFM; Kessens, JJ; Dekker, J; Sorbi, MJ; Bensing, J. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. Pain, (77); 1998: 231-239.
5. Keefe FJ, Bonk V. Psychosocial assessment of pain in patients having rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North Am. 1999; 25(1): 81-103.
6. National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain. Hamilton: NOUGG; 2010. Disponible en: <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/>
7. Noble M, Treadwell JR, Tregebar SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, Schoelles KM. Long-term opioid management for chronic non cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010
8. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et.al. The American Pain Society–American Academy of Pain Medicine. Opioids Guidelines Panel. Clinical Guidelines for the Use of Chronic Opioid Therapy in Chronic Non cancer Pain. J. Pain 2009; 10 (2): 113-130.
9. Littlejohn C, Baldacchino A, Bannister J. Chronic non-cancer pain and opioid dependence. J. of Royal Society of Medicine. 2004; 97: 62-65.
10. Pincus T, Burton AK, Vogel S, Field AP: A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. Spine 2002; 27: E109-E120.
11. Nicholson B, and Passik SD. Management of Chronic Noncancer Pain in the Primary Care Setting: Empirical Evidence for the Use of Opioids to Treat Chronic Noncancer Pain. South Med J. 2007; 100(10): 1028-1036.
12. Tornero-Molina J, J. Vidal-Fuentes J, Alonso-Ruiz A, Acebes-Cachafeiro C, Arbolea-Rodríguez L, Calvo-Alen J, et.al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología para el uso de opioides en el tratamiento del dolor reumático. Reumatol Clin.2006; 2(S1): S50-4.

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 6. USO DE OPIOIDES EN DOLOR NEUROPATHICO

ARIADNA RODRIGUEZ, MARCO ANTONIO NARVAEZ, PATRICIA BONILLA

El concepto de polifarmacia racional para el manejo de dolor está bien establecido y se relaciona con el progreso en la compresión de los mecanismos fisiopatológicos del dolor y la acción de la medicación en este proceso. La formulación de estrategias para el manejo del dolor debe considerar también factores clínicos, a fin de tener éxito en el control del dolor y en la preservación de las funciones del paciente.

En este capítulo se revisan las características del dolor neuropático y su abordaje farmacológico, con foco en los analgésicos opioides que han demostrado efectividad en ciertos modelos de dolor neuropático, así como en dolor nociceptivo.

#### Definición

Tradicionalmente, el dolor neuropático se ha definido como aquel causado por una lesión o disfunción del Sistema Nervioso Central (SNC) o periférico (1), sin embargo esta definición carece de especificidad.

Debido a que la sensibilidad del sistema nociceptivo está modulada por su adecuada activación, ha sido difícil distinguir la disfunción neuropática de la neuroplasticidad fisiológica, por lo cual el Grupo de Interés de Dolor Neuropático (NeuPSIGsiglas en inglés) propuso una definición que encaja en la nosología de los desórdenes neurológicos: "el dolor neuropático es consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial" (2).

#### Epidemiología

La prevalencia estimada de dolor neuropático en Estados Unidos, en base a una población de 270 millones, reporta 3.865.000 casos distribuidos de la siguiente forma (3):

- Dolor Neuropático asociado a lumbalgia: 2.100.000.
- Neuropatía diabética periférica 600.000 y Neuralgia Post-herpética: 50.000.
- Asociado a cáncer: 200.000
- Lesión de médula espinal: 120.000
- SDRC tipo 1 y 2: 100.000
- Asociado a VIH: 100.000
- Esclerosis múltiple: 50.000
- Dolor fantasma: 50.000

- Post ACV: 30.000
- Neuralgia del trigémino: 15.000 En España se ha observado que el dolor neuropático tiene una alta prevalencia en atención primaria, área donde se diagnóstica a más de la mitad de los pacientes. El 11,8% es dolor neuropático puro y el 13,4% mixto. Este dolor puede durar entre 11 y 23 meses, con una intensidad media superior a 6 puntos en la Escala Visual Análoga (EVA); una alta proporción de estos pacientes se refiere a los especialistas (4).

#### Fisiopatología del Dolor Neuropático

El dolor neuropático se genera como resultado de cambios que ocurren en la transmisión normal del impulso doloroso. Estas alteraciones han sido detectadas en las terminaciones nerviosas periféricas, en el Ganglio de la Raíz Dorsal (GRD), en el asta dorsal de la médula espinal y en la corteza somatosensorial (1).

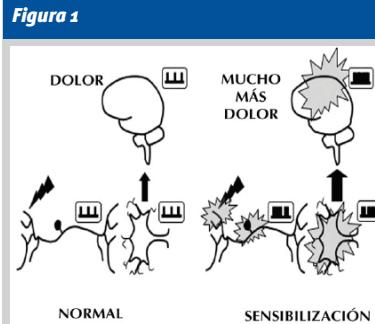
Además de los cambios en las neuronas afectadas, se observan modificaciones en las propiedades eléctricas de las neuronas normales remanentes. El aumento en factores de crecimiento neural, citocinas y sus receptores, produce actividad espontánea de estas neuronas, convirtiéndolas en posibles blancos de novedosas herramientas farmacológicas (5).

#### Sensibilización Periférica

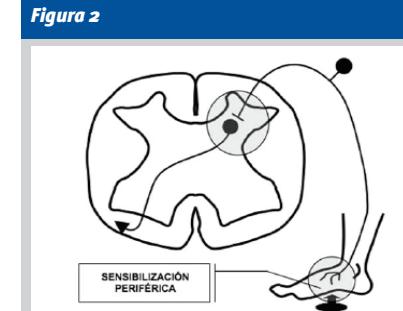
Cuando ocurre una lesión se producen daños en el tejido afectado.

Al perderse la integridad celular, se escapan al medio, neurotransmisores, neuromoduladores y otras especies proinflamatorias. De igual manera, el daño puede modificar la permeabilidad vascular de la zona y promover un incremento de moléculas participantes en el denominado cóctel o sopa nociceptiva.

Este conjunto de moléculas provoca una disminución del umbral del disparo del potencial de acción, por lo que se incrementa la frecuencia de descarga de las neuronas de la vía del dolor. A este proceso se le conoce como sensibilización (Fig. 1) y es periférica debido a que ocurre fuera del SNC (6).



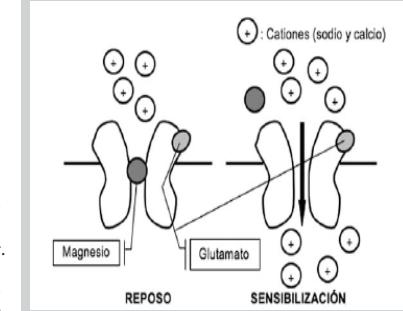
**Figura 1**



**Figura 2**

Cuando ocurre la sensibilización periférica, es lógico esperar que se produzca el fenómeno de sensibilización central. Realizado por Víctor Tortorici.

**Figura 3**



En condiciones de reposo, el ión magnesio se encuentra bloqueando el canal iónico del receptor de NMDA presente en las membranas de las neuronas de la vía del dolor. Debido a la despolarización continua, se expulsa al ión magnesio, se libera el bloqueo del canal y se aumenta la conductancia del sodio y del calcio. Esto último contribuye a la activación de segundos mensajeros, con lo cual se amplifica y se distorsiona, aún más, el mensaje nociceptivo (6,7). Realizada por Víctor Tortorici.

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

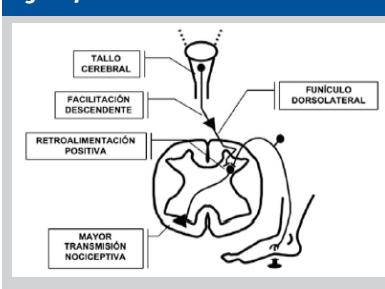
### 6. USO DE OPIOIDES EN DOLOR NEUROPATHICO

ARIADNA RODRIGUEZ, MARCO ANTONIO NARVAEZ, PATRICIA BONILLA

Entre las estructuras del neuroeje claves para el funcionamiento de este sistema, figuran la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, la formación reticular del bulbo raquídeo y el asta dorsal de la médula espinal, además de los núcleos del trigémino.

El sistema de modulación tiene dos posibilidades de acción. La inhibición descendente, cuyo objetivo es el bloqueo de la transmisión del mensaje nociceptivo para producir analgesia, y la facilitación descendente que favorece la transmisión del mensaje, con lo cual genera más dolor. Esta dualidad de acción depende de poblaciones neuronales diferentes, con funcionamiento antagonístico, ubicadas en la formación reticular del bulbo raquídeo. En base a este antagonismo, se genera un balance entre ambas opciones, que permite mantener activa la capacidad para percibir dolor cuando sea necesario (Fig. 4).

**Figura 4**



Algunos eferentes provenientes del tallo cerebral pueden contribuir a incrementar el tráfico de información nociceptiva a nivel medular. Este tipo de influencia modulara es conocida como **facilitación descendente**. Realizada por Victor Tortorici.

En diferentes modelos experimentales empleados para estudiar al dolor neuropático se han puesto de manifiesto fallas en el sistema de inhibición descendente, las cuales pueden ser de diversa índole, incluyendo pérdida de interneuronas inhibitorias y/o disminución de los neurotransmisores involucrados, en particular, de opioides endógenos (encefalinas, en dorfinas), o de serotonina y noradrenalina, sin los cuales no se puede

ejercer un efecto inhibitorio sobre las neuronas de relevo trigeminales o medulares (6,8).

#### Características Clínicas del Dolor Neuropático

Las características clínicas que pueden definir el dolor neuropático y que lo diferencian de otro tipo de dolor son:

- 1- Dolor y síntomas sensoriales que persisten después del período de curación.
- 2- Presencia, en grado variable, de signos neurológicos sensoriales, manifestados como fenómenos sensoriales positivos (causados por el incremento o exacerbación de la actividad del sistema nervioso sensorial) y negativos (producto de la disminución o abolición de la actividad del sistema nervioso sensorial) (Tablas 1 y 2).

- 3- Presencia, en grado variable, de otros signos neurológicos, inclusive motores negativos o positivos o signos autónomos (g). Cuando se evalúan los signos y síntomas del dolor neuropático es importante distinguir entre el dolor espontáneo y aquel evocado por estímulos. El dolor espontáneo se presenta en ausencia de estímulos y puede ser continuo o intermitente.

Este tipo de dolor puede tener diferentes cualidades como quemante, pulsante o punzante. El dolor continuo espontáneo está siempre presente aunque con variaciones en su intensidad. El dolor intermitente espontáneo es episódico y su duración es breve cuando ocurre; este dolor es paroxístico y de calidad punzante o como descarga eléctrica.

El dolor evocado por estímulos comprende la alodinia y la hiperalgesia (10). Además, los pacientes con dolor neuropático pueden presentar sensaciones anormales como disestesias y parestesias.

Finalmente, una característica importante es la naturaleza dinámica del dolor neuropático, ya que como consecuencia de los fenómenos de neuroplasticidad que se producen en el sistema nervioso, los signos y síntomas varían durante el desarrollo de la enfermedad.

#### Tratamiento

El manejo del dolor neuropático es complejo, por lo cual requiere de un equipo multidisciplinario que incluya

**Tabla 1 - Síntomas sensoriales Negativos del Dolor Neuropático**

Síntomas Positivos	Definición
Dolor espontáneo	La sensación de dolor se presenta aun cuando no existe un estímulo doloroso evidente
Alodinia	Dolor debido a un estímulo que normalmente no es causante de dolor (ej. Ser tocado, moverse, frío, calor)
Hiperalgesia	Una respuesta incrementada a un estímulo que normalmente es doloroso (ej. frío, calor, pinchazo)
Disestesia	Una sensación normal no placentera, que puede ser espontánea o evocada
Parestesia	Una sensación anormal no desagradable, que puede ser espontánea o evocada (ej. hormigüeo, vibración)

**Tabla 2 - Síntomas sensoriales Negativos del Dolor Neuropático**

Síntomas Positivos	Definición
Dolor espontáneo	La sensación de dolor se presenta aun cuando no existe un estímulo doloroso evidente
Alodinia	Dolor debido a un estímulo que normalmente no es causante de dolor (ej. Ser tocado, moverse, frío, calor)
Hiperalgesia	Una respuesta incrementada a un estímulo que normalmente es doloroso (ej. frío, calor, pinchazo)
Disestesia	Una sensación normal no placentera, que puede ser espontánea o evocada
Parestesia	Una sensación anormal no desagradable, que puede ser espontánea o evocada (ej. hormigüeo, vibración)

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 6. USO DE OPIOIDES EN DOLOR NEUROPATHICO

ARIADNA RODRIGUEZ, MARCO ANTONIO NARVAEZ, PATRICIA BONILLA

terapia no farmacológica como rehabilitación, apoyo psicosocial y, en ocasiones, tratamiento quirúrgico; también se deben realizar bloqueos nerviosos y procedimientos invasivos, mientras que la terapia farmacológica es el pilar fundamental, basada en antidepresivos, anticonvulsivantes, anestésicos locales, analgésicos tópicos (11-13) y opioides. Los opioides que cuentan con evidencias para su recomendación son: oxicodeona, morfina, metadona, levorfanol, fentanil y tramadol (14-17).

Los medicamentos para aliviar el dolor se clasifican por líneas, en función de su eficacia y perfil de efectos secundarios. Tabla 3 (12,14,18).

- *Primera línea: antidepresivos tricíclicos, ligandos de canales de calcio, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina y lidocaína tópica.*

- *Segunda línea: tramadol y opioides.*

- *Tercera línea: antiepilépticos, antidepresivos, antagonistas NMDA, capsaicina tópica y cannabinoides.*

La amitriptilina y la imipramina son antidepresivos tricíclicos considerados de primera línea para el manejo del dolor neuropático crónico. Si se presentan efectos secundarios con estos fármacos, la segunda elección deben ser los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, cuya eficacia es menor, pero son más seguros (11).

La gabapentina ha mostrado eficacia en neuropatía diabética, neuralgia posherpética, dolor neuropático mixto, dolor de miembro fantasma.

La pregabalina hasta el momento ha mostrado eficacia en neuropatía diabética, neuralgia posherpética, dolor neuropático por lesión medular y fibromialgia, además de mejorar el sueño, el humor y la calidad de vida. Son bien tolerados, sin interacción medicamentosa (19).

La carbamazepina es la droga de elección en la neuralgia del trigémino, si persiste el dolor se puede combinar con tramadol u otros opioides.

En neuralgia posherpética se recomiendan antidepresivos tricíclicos, pregabalina, parches de lidocaína 5% y opioides, dependiendo de la intensidad del dolor (11,13). El manejo de pacientes con dolor neuropático crónico es

**Tabla 3**

Agente	Dosis diaria	Dosis de mantenimiento	Efectos adversos
Antidepresivos Tricíclicos Amitriptilina Nortriptilina	10-25 mg/día, aumentar semanalmente 10 mg/día	50-150 mg/ día	Mareos, confusión, hipotensión ortostática, somnolencia, aumento de peso, xerostomia, resorción urinaria, disfunción sexual, aumento de la presión intraocular, estreñimiento, aumento de ectopias ventriculares, hipotensión ortostática
Desipramina Imipramina			
Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina Venlafaxina Duloxetina			Náuseas, somnolencia, mareos, hiperhidrosis, hipertensión, constipación, sedación, náuseas, sequedad de la boca, ataxia
Anticonvulsivantes Gabapentina Pregabalina	300 mg/día, aumentar semanalmente 300 mg/día 75-150 mg/día	1800 a 3.600 mg/día (cada 8h) 150-300 mg /12h	Mareos, somnolencia, edema periférico, visión borrosa, ataxia
Carbamazepina Oxcarbamazepina	100mg/día, aumentar semanalmente 100 a 200 mg/día 150-300 mg/día	200-400 mg /8h 300-1800 mg/día	mareos, somnolencia, edema periférico, visión borrosa mareos, somnolencia, visión borrosa, náuseas, rash, ataxia, visión borrosa náuseas, mareos, hiponatremia
Lidocaína	Parches 5%. Aplicar en el área dolorosa por 12 h en un periodo de 24 h	Parches 5%. Aplicar en el área dolorosa por 12 h en un periodo de 24 h	
Opioides Tramadol Oxicodona Morfina Fentanil Metadona	50 mg/día 10 mg/12h 15 mg/12h parches 25 mcg/h	275-400 mg/día 20-60 mg/12h 30-120/12h parches 25-100 mcg/h 15 mg/día	Náuseas, vómito, sedación, mareos, constipación

Fuente modificada Dra. Bonilla P. (11,12,13)

complejo, la efectividad no siempre es predecible; la dosis juega un rol importante y los efectos adversos son comunes.

El tratamiento se hace complejo por diversos factores:

- Controversia en la literatura
- Experiencia clínica y médica, que no es siempre contundente al momento de ofrecer un acercamiento en el desarrollo de tratamientos del dolor neuropático.
- Respuesta individual: se ha observado una importante diferencia en cuanto a la respuesta al uso de fármacos opioides (20).

Los opioides han demostrado eficacia en estudios aleatorios y metaanálisis en pacientes con diversas condiciones de dolor neuropático central o periférico, tales como neuropatía diabética dolorosa, neuralgia post herpética y dolor de miembro fantasma.

Las circunstancias en las cuales los analgésicos opioides y tramadol pueden ser considerados como tratamiento de primera línea en dolor neuropático son (14,18):

- Episodios de exacerbación del dolor severo.
- Dolor neuropático agudo
- Dolor neuropático de origen oncológico.
- Al inicio del tratamiento con los medicamentos de primera línea, hasta que aparece la actividad analgésica.

En múltiples estudios se hace referencia a que los analgésicos opioides deben ser reservados para pacientes que han tenido una respuesta fallida o mala tolerabilidad a diferentes medicamentos, sin embargo, hay investigaciones que demuestran que proveen un alivio rápido del dolor, por esta razón y por su eficacia, se les considera de primera línea en circunstancias clínicas seleccionadas.

La mayoría de los estudios concluyen que la intensidad del dolor disminuye significativamente si se asocian opioides al tratamiento de base. El opioide de mayor uso en dolor neuropático es tramadol, si la intensidad del dolor es leve o moderada. Los opioides fuertes como oxicodeona o metadona son la primera opción para el dolor severo en patologías como neuralgia posherpética, neuropatía diabética y polineuropatías de origen diferente.

## **CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES**

### **6. USO DE OPIOIDES EN DOLOR NEUROPATHICO**

*ARIADNA RODRIGUEZ, MARCO ANTONIO NARVAEZ, PATRICIA BONILLA*

Las siguientes recomendaciones deben ser tomadas en cuenta para poder realizar un tratamiento seguro y efectivo en dolor neuropático:

- La clave principal para el éxito del tratamiento es el diagnóstico correcto.
- Existe un gran arsenal terapéutico con gran efectividad entre los que se encuentran anticonvulsivantes, antidepresivos, opioides y agentes tópicos.
- El uso de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) no ha demostrado ninguna efectividad.
- Los mecanismos de producción de dolor neuropático son muchos, lo que en muchas ocasiones condiciona la necesidad de asociar medicamentos de diferentes mecanismos de acción, a fin de optimizar el tratamiento.
- La dosis efectiva inicial del opioide dependerá de cada circunstancia clínica específica.
- El riesgo de abuso de los analgésicos opioides, observado en pacientes con dolor crónico neuropático, debe tomarse en cuenta.

Los múltiples metanálisis y estudios clínicos aleatorios concluyen que el uso de opioides en dolor neuropático logra una respuesta positiva y significativa en comparación con placebo. La poca cantidad de estudios formales en el tratamiento del dolor crónico es una seria limitante.

El verdadero objetivo de la terapia del dolor neuropático es brindar alivio adecuado del dolor, mejorar la calidad de vida y mejorar la capacidad funcional del paciente (21).

## CUARTA PARTE: USO DE OPIOIDES

### 6. USO DE OPIOIDES EN DOLOR NEUROPATHICO

**ARIADNA RODRIGUEZ, MARCO ANTONIO NARVAEZ , PATRICIA BONILLA**

#### REFERENCIAS:

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle, 1994.
2. Treede RD, Jensen TS, Campbell JS, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5. Epub 2007 Nov 14.
3. Irving GA. Contemporary assessment and management of neuropathic pain. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12 Suppl 3):S21-7.
4. Perez C, Saldaña MT, Navarro A, Vilardaga I, Rejas J. Prevalence and characterization of neuropathic pain in a primary-care setting in Spain: a cross-sectional, multicentre, observational study. *Clin Drug Investig*. 2009;29(7):441-50.
5. Cruciani RA, Nieto MJ. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: Avances más recientes. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2006;5:312-327.
6. Tortorici V. Fisiopatología del Dolor Neuropático. En: Asociación Venezolana para el Estudio del Dolor (AVED). Consenso Venezolano sobre el Dolor Neuropático 2008:11-29.
- 7.Coderre T, Katz J, Vaccarino A, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*. 1993 Mar;52(3):259-85.
8. Stamford JA. Descending control of pain. *Br J Anaesth*. 1995 Aug;75(2):217-27. 9. Backonja M. Defining neuropathic pain. *Anesth Analg*. 2003 Sep;97(3):785-90.
10. Dworkin R. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain*. 2002 Nov-Dec;18(6):343-9.
11. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmiikko T, et al. EFNS Guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006 Nov;13(11):1153-69.
12. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Waren MA, Watson CP, Sessele BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain-consensus statement and guidelines for the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2007 Spring;12(1):13-21.
13. Acevedo JC, Amaya A, de Leon Casasola O, Chinchilla N, De Giorgis M, Flórez S, et al. Guías para el manejo del dolor neuropático: consenso de un grupo de expertos latinoamericanos. *Rev Iber Dolor*. 2008; 2:15-46.
14. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007 Dec 5;132(3):237-51. Epub 2007 Oct 24.
15. Carter GT, Gales BS. Advances in the management of neuropathic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2001 May;12(2):447-59. 228
16. Backonja MM, Galer BS. Pain assessment and evaluation of patients who have neuropathic pain. *Neurol Clin*. 1998 Nov;16(4):775-90.
17. Hansson P. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur J Pain*. 2002;6 Suppl A:47-50.
18. Flórez S, León M, Torres M, Reyes F, Camilo J, Ríos A. Manejo farmacológico del dolor neuropático Rev. Col. Anest. 2010;(37)4:358-374.
19. Jensen TS, Finnerup NB. Management of neuropathic pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2007 Aug;1(2):126-31.
20. Howard LF, Hill RG. Neuropathic Pain: the near and far horizon. In: Hansson PT, Fields HL, Hill RG, Marchettini P. Neuropathic Pain; pathophysiology and treatment. Seattle: IASP Press. 2001;251-252.
21. Zakrzewska JM. Diagnosis and differential diagnosis of trigeminal neuralgia. *Clin J Pain*. 2002 Jan-Feb;18(1):14-21.

## **QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES**

**1 DOLOR AGUDO EN NIÑOS**

**2 DOLOR CRONICO EN NIÑOS**

**3 USO DE OPIOIDES EN EL ADULTO MAYOR**

**4 USO DE OPIOIDES EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS**

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 1. DOLOR AGUDO EN NIÑOS

*YURIKO NAKASHIMA, SANDRA FLOREZ, SILVIA RIVAS*

El dolor es un síntoma frecuente en el contexto agudo. Debe ser considerado el quinto signo vital, por lo tanto es necesario evaluarlo y registrarlo. Mientras no se tenga conciencia de realizar una evaluación rutinaria del dolor, difícilmente podrá ser tratado de manera adecuada (1).

En niños, la mayor parte de dolor proviene de entidades como trauma, cirugía, procesos inflamatorios y quemaduras. Existen diferentes intervenciones para el manejo del dolor, que incluyen métodos farmacológicos y no farmacológicos. Este capítulo describe el uso de los opioides como terapia analgésica.

#### Valoración del Dolor

En un cuadro de dolor agudo, resulta prioritario evaluar la intensidad del mismo y actuar en consecuencia. Para tratarlo adecuadamente es imprescindible realizar una evaluación que incluya: una historia clínica detallada de la enfermedad, hacer una adecuada semiología del dolor, investigar sobre las medicaciones previas, factores sociales, emocionales, espirituales, así como las experiencias previas de los padres con los analgésicos, sobre todo cuando se utilizan opioides, por los mitos que hay alrededor de estos (2,3).

El niño pequeño es vulnerable porque no puede expresar su dolor, por lo cual necesita de un adulto para interpretar el mismo. El manejo del dolor en niños es una responsabilidad del equipo de salud y ello debe hacerse hasta lograr eliminar el síntoma o al menos reducirlo en lo posible, para mejorar la funcionalidad (3,4).

Hay algunas características que deben tenerse en cuenta en la evaluación de dolor, para lo cual se puede utilizar la regla nemotécnica PQRST (6,7):

- **Provokes (Provocación):** ¿Qué lo provoca, qué lo alivia?
- **Quality (Calidad/Tipo):** ¿Características (nociceptivo, visceral, neuropático)?
- **Radiation (Irradiación):** ¿Se irradia el dolor hacia otras partes?
- **Severity (Intensidad):** ¿Cuál es la intensidad del dolor?
- **Time (Tiempo):** ¿Hace cuánto tiempo? ¿Cuánto dura?

No existe una sola escala que abarque todos los diferentes aspectos involucrados en la experiencia

dolorosa, lo que se convierte en un reto para la evaluación del dolor (1).

Para fines prácticos las escalas pueden ser divididas en:

#### Métodos de Auto-Reporte

Considerados como el patrón de referencia. En estas escalas el pequeño podrá cuantificar el dolor (desde NO dolor hasta el máximo dolor). Se utilizan diferentes escalas como son (8-12):

#### Escala de Caras

Las más utilizadas son las de Bieri en las que se grafican 7 diferentes rostros, la primera con cara sonriente indicando que no hay dolor, la última con expresión de dolor, pasando por diferentes intensidades (1). Existen otras escalas que utilizan caras como las de Wong-Beker y las de OUCHER (13,14) donde se pueden apreciar diferentes fotografías de rostros de niños de diferentes razas acomodadas de manera vertical.

#### Escalas Conductuales

Describen qué hace el paciente y cómo se comporta. Se utilizan en especial en niños desde recién nacidos hasta los 2 años y en pacientes con déficit cognitivo y/o verbal (15).

#### Escala de Parámetros Fisiológicos

No son fiables por sí solos, ya que no discriminan dolor de otras fuentes de discomfort. Esta valoración debe complementarse junto con otras escalas. Los parámetros que miden son: frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno y sudoración (1,16).

#### Consideraciones Especiales

##### Composición Corporal

Los niños presentan una mayor proporción de agua corporal total y predominio de líquido extracelular sobre intracelular. Tienen menor cantidad de músculo y grasa que un paciente adulto. Ello produce que la captación y almacenamiento de los medicamentos sean menores en los recién nacidos. Los volúmenes de distribución para medicamentos hidrosolubles como la morfina, son mayores (17).

##### Unión a Proteínas Plasmáticas

Para opioides, se deben tener en cuenta las concentra-

ciones plasmáticas de albúmina y  $\alpha_1$  glicoproteína ácida, los cuales están disminuidos al nacimiento. Los menores niveles plasmáticos de proteínas resultan en una mayor fracción de droga libre, farmacológicamente activa, aumentando la posibilidad de toxicidad (17).

#### Sistemas Hepáticos Enzimáticos

Las velocidades de maduración enzimática varían en cada individuo, pero en la mayoría, el metabolismo ha madurado a los 6 meses. La actividad de la glucuronidación en el feto y el recién nacido es de un 10%-30% comparada con el adulto (17). En niños de 2 a 6 años hay un aumento del aclaramiento hepático y ello puede elevar los requerimientos de analgésicos; aquellos que se metabolizan en el hígado, como los opioides tienen una vida media de eliminación prolongada en los neonatos.

En los primeros 7 días de vida el aclaramiento es un 30% menor y la vida media de eliminación es 1,7 veces mayor.

#### Maduración Renal

Los valores adultos de filtración glomerular se alcanzan entre los 6 y 12 meses de edad. La función tubular está deprimida en los recién nacidos, lo que resulta en una eliminación más lenta de los opioides y sus metabolitos activos (17).

#### Función Respiratoria

Los niños prematuros, en especial, pero también los lactantes menores de 2-3 meses tienen mayor riesgo de hipovenilación y depresión respiratoria en respuesta a los opioides (3).

#### Distribución de los Receptores Opioides

Los receptores opioides en el neonato son más reactivos a opioides exógenos, particularmente a los hidrosolubles como la morfina, y la barrera hematoencefálica inmadura hace que se alcancen altas concentraciones en el cerebro (18).

#### Neonatos

Debido a que los neonatos no verbalizan su dolor, dependen de otros para reconocer, evaluar y manejarlo (19). No se ha demostrado que el uso de morfina en neonatos pre-término mejore los trastornos neurológicos y la insuficiencia respiratoria, por lo que la decisión al respecto debe tomarse según la evaluación de cada caso (20, 21).

#### Manejo del Dolor Posoperatorio

Se debe administrar opioides en el manejo posoperatorio para mitigar el dolor y brindar confort al paciente, pero también para maximizar la función y minimizar los efectos traumáticos del acto quirúrgico y anestésico en el período de recuperación. La analgesia ha sido utilizada como una de las más importantes estrategias para modificar la respuesta del cuerpo al estrés y así poder tener una recuperación más eficaz. Es importante identificar el opioide más apropiado para lograr una buena analgesia sin efectos colaterales que sean de mayor intensidad que el dolor (3). Existen muchos mitos todavía sobre el dolor en niños y el dolor posoperatorio tiende a ser conceptualizado como un componente del acto quirúrgico.

Al prescribir opioides en el posquirúrgico es necesario tener en cuenta, principalmente, la intensidad del dolor. Para brindar una adecuada analgesia, es necesario garantizar los siguientes componentes (16):

1. Elección de tratamiento y vía de administración de acuerdo a la severidad del dolor.
2. Evaluación periódica del dolor (ver escalas).
3. Reevaluar respuesta a manejo analgésico.
4. Detección y tratamiento de efectos secundarios (uso de escala de sedación).
5. Evitar el uso de me dicamentos intramusculares, así como también la prescripción "P.R.N" (Pro Renata= sin periodicidad) de los analgésicos.

Estos medicamentos pueden ser administrados por vía oral, subcutánea, peridural e intravenosa (en bolo, bomba de infusión continua y Analgesia Controlada por el Paciente (PCA - siglas en inglés-).

#### Premisas para usar opioides:

1. Estar informados y desmitificar creencias erróneas.
2. Pueden presentarse situaciones en las que la dosis que antes era efectiva para producir analgesia deje de serlo, y sea necesario aumentarla.
3. En caso de no tener respuesta analgésica, es importante referir al paciente a un equipo especializado en dolor.
4. Los opioides pueden ser combinados con otros analgésicos como los AINES, acetaminofén, dipirona (metamizol) y adyuvantes cuando sea necesario.

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 1. DOLOR AGUDO EN NIÑOS

*YURIKO NAKASHIMA, SANDRA FLOREZ, SILVIA RIVAS*

#### Otros Casos

##### *Quemados*

Siempre que el dolor del paciente quemado sea moderado a severo, los opioides son medicamentos de elección. Para un rápido alivio de dolor, deben ser administrados por una línea venosa, de preferencia, en un área no quemada de la piel (22,23).

##### *Opioides en dolor abdominal*

Tradicionalmente se creía que el uso de analgesia en la fase diagnóstica del dolor abdominal agudo podría alterar el diagnóstico e incrementar la mortalidad. Sin embargo, en niños y adultos se ha demostrado que reducen la intensidad de dolor y no retrasan el diagnóstico ni aumentan la morbilidad (24,25).

##### *Anemia Drepanocítica*

Es una entidad particular, la cual presenta crisis de dolor agudo en su transcurso, es severo y requiere de manejo con opioides. Los corticosteroides por vía parenteral parecen acortar el período en el que se requieren analgésicos opioides y la duración de la estancia hospitalaria, sin producir efectos adversos importantes a corto plazo (3). Sin embargo se deben revisar los protocolos actuales de tratamiento de esta patología.

#### Otras Entidades que provocan Dolor

##### *Agudo Severo*

Hay algunas entidades que pueden ser comunes en los niños y provocar dolor severo, como cálculos renales, cistitis hemorrágica, estomatitis herpética severa, otitis media aguda, infecciones osteoarticulares, problemas odontológicos severos, politraumatismos, entre otras (26).

##### *Efectos secundarios de los Opioides*

Al igual que los adultos, los niños pueden presentar efectos secundarios con el uso de opioides, sin embargo, se aprecian que las náuseas y los vómitos son menos frecuentes.

Entre los principales se describen prurito, retención urinaria, somnolencia y estreñimiento (3).

#### Resumen

El dolor es una entidad frecuente en el paciente pediátrico. Aún hace falta que el equipo de salud que se encuentra en contacto con el niño, aprenda a evaluarlo y tratarlo adecuadamente.

Debe ser considerado como el quinto signo vital, debe ser reevaluado continuamente para hacer modificaciones en su tratamiento.

Los opioides son una buena elección para manejo de dolor agudo en el niño, en conjunto con otras acciones terapéuticas, tanto farmacológicas (uso conjunto con AINES, adyuvantes, etc.) como no farmacológicas.

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 1. DOLOR AGUDO EN NIÑOS

*YURIKO NAKASHIMA, SANDRA FLOREZ, SILVIA RIVAS*

#### REFERENCIAS:

1. García Roig C, Caprotta G, De Castro MF, Germ RM, Lagomarsino E. Analgesia y sedación en procedimientos pediátricos Parte 1: Aspectos generales, escalas de sedación y valoración del dolor. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106(5):429-434.
2. Friedrichsdorf K. Tratamiento del dolor en los niños con enfermedades que comprometen su vida. *Pediatr Clin N Am.* 2007;54:645-672.
3. Greco Ch, Berde Ch. Tratamiento del dolor en el paciente pediátrico hospitalizado. *Pediatr Clin N Am.* 2005;52:995-1027.
4. Gómez-Gómez M, Danglot-Banck C. Dolor en el niño recién nacido hospitalizado. *Rev Mex Pediatr.* 2007;74(5):222-229.
5. Drendel AL, Brousseau DC, Gorelick MH. Pain assessment for pediatric patients in the emergency department. *Pediatrics.* 2006 May;117(5):1511-8.
6. Walker SM. Pain in children: recent advances and ongoing challenges. *Br J Anaesth.* 2008 Jul;101(1):101-10. Epub 2008 Apr 21.
7. Twycross RA, Wilcock A. Symptom Management in Advanced Cancer. Fourth edition. United Kingdom. 2009;13-59.
8. von Baeyer CL. Children's self-reports of pain intensity: scale selection, limitations and interpretation. *Pain Res Manag.* 2006 Autumn;11(3):157-62.
9. Loizzo A, Loizzo S, Capasso A. Neurobiology of pain in children: an overview. *Open Biochem J.* 2009 Feb 24;3:18-25.
10. Stinson JN, Kavanagh T, Yamada J, Gill N, Stevens B. Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. *Pain.* 2006 Nov;125(1-2):143-57. Epub 2006 Jun 13.
11. Spagrud LJ, Piira T, von Baeyer CL. Children's self-report of pain intensity. *Am J Nurs.* 2003 Dec;103(12):62-4.
12. von Baeyer C. Measurement and assessment of pediatric pain in primary care. In: Pain in children: a practical guide for primary care. Edited by: Gary a Walco, Kennet R Goldschneider . ISBN 978-1-934115-31-2. 2008.
13. Beyer JE, Turner SB, Jones L, Young L, Onikul R, Bohaty B. The alternate forms reliability of the Oucher pain scale. *Pain Manag Nurs.* 2005 Mar;6(1):10-17.
14. Li JM. Pain Management in the hospitalized patient. 2008 Mar;92(2):371-85; ix.
15. Herr K, Coyne PJ, Key T, Manworren R, McCaffery M, Merkel S, et al. Pain assessment in the nonverbal patient: position statement with clinical practice recommendations. *Pain Manag Nurs.* 2006 Jun;7(2):44-52.
16. Gordillo Alvarez V. Manejo del dolor perioperatorio. *Rev Soc Mex Anestesiología.* 2006;29 (1):S204-S206.
17. Jablonka DH, Davis PJ. Opioids in pediatric anesthesia. *Anesthesiol Clin North America.* 2005 Dec;23(4):621-34, viii.
18. Taddio A, Katz J. Pain, opioid tolerance and sensitisation to nociception in the neonate. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004 Jun;18(2):291-302.
19. Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatr Child Health.* 2000 Jan;5(1):31-47.
20. Anand KJ, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet.* 2004 May 22;363(9422):1673-82.
21. Allegaert K, Veyckemans F, Tibboel D. Clinical practice: analgesia in neonates. *Eur J Pediatr.* 2009 Jul;168(7):765-70. Epub 2009 Feb 17.
22. Garcia Roig C, Caprotta G, de Castro M, Germ R, Lagomarsino E. Analgesia y sedación en procedimientos pediátricos. Parte 2: Requerimientos y Medicación. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106(6):524-532.
23. Mencia SB, López-Herce JC, Freddi N. Analgesia and sedation in children: practical approach for the most frequent situations. *J Pediatr (Rio J).* 2007 May;83(2 Suppl):S71-82.
24. Manterola C, Astudillo P, Losada H, Pineda V, Sanhueza A, Vial M. Analgesia in patients with acute abdominal pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD005660.
25. Klein-Kremer A, Goldman R. Opioid administration for acute abdominal pain in the pediatric emergency department. *J Opioid Manag.* 2007 Jan-Feb;3(1):11-4.
26. Zarauza R, Pérez JJ. Tratamiento del dolor en el niño con cáncer. En: Tratado de Oncología Pediátrica. Luis Sierrasúmaga, F. Antillón Klussmann. Edit. Pearson Prentice Hall. 2006:792-814.

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 2. DOLOR CRONICO EN NIÑOS

RUT KIMAN, CAROLINA KAMEL, YOLI HERNANDEZ

Hasta hace pocos años el dolor en los pacientes de edad pediátrica no era tratado adecuadamente debido a (1):

- Desconocimiento del desarrollo de las vías del dolor en el feto y el Recién Nacido (RN), con la suposición de una menor percepción del estímulo doloroso.
- Creenencias erradas sobre la ausencia de memoria del dolor.
- En los niños pequeños el dolor se consideraba subjetivo y no cuantificable, debido a que no lo verbalizan.
- Falta de utilización de escalas de valoración apropiadas según la edad y condición clínica.
- Información limitada sobre la farmacocinética y farmacodinámica de los opioides en niños.
- Escasas publicaciones sobre dolor pediátrico basadas en evidencia, generalmente con extrapolación de resultados obtenidos en estudios de pacientes adultos.

En las últimas décadas, la literatura ha mostrado un incremento en la producción científica acerca del dolor pediátrico (2), sin embargo aún existen algunas de las barreras antes mencionadas. Muchos de los avances fueron gracias a la presión social, la prensa y grupos de padres en defensa de los derechos de sus hijos (3). En el dolor crónico intervienen aspectos físicos, psicológicos, cognitivos, sociales y culturales de “un niño inserto en una familia”, por lo tanto, es una experiencia multidimensional.

Su abordaje requiere de un enfoque interdisciplinario para contemplar todas y cada una de esas dimensiones. Es una situación más que un evento que se expande hasta ocupar la total atención del niño, quien se aísla del mundo que lo rodea. Puede incluso no tener las manifestaciones comunes del dolor agudo, por lo cual en ocasiones se asume que el niño no siente dolor. El dolor es uno de los síntomas de distres más prevalentes experimentados por niños con expectativa de vida limitada. Algunos aspectos relevantes de la terapia farmacológica con analgésicos opioides en niños con dolor crónico serán resumidos en este capítulo, para contribuir de manera sencilla y práctica con la educación sobre su farmacología, indicaciones y usos.

### Epidemiología

En la mayoría de los países latinoamericanos no existen datos epidemiológicos de niños con enfermedades

crónicas complejas que amenacen o limiten la vida. Son escasas las referencias en relación a los síntomas prevalentes que estos niños presentan, como en el caso del dolor crónico. Los datos más conocidos son acerca de grupos que padecen cáncer y VIH/SIDA (4-6).

### La Escalera Analgésica de la OMS

En 1986, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró una escalera analgésica que permite un enfoque simple y racional para el alivio del dolor por cáncer y puede ser aplicado a otras condiciones.

Siguiendo estos lineamientos, en 1999, la OMS publicó la guía “Alivio de dolor y tratamiento paliativo en el cáncer infantil” (1), la cual describe la escalera analgésica. En el primer peldaño (dolor leve) se ubican los analgésicos simples como paracetamol.

En el segundo peldaño (dolor moderado) se encuentra la codeína y en el tercer peldaño (dolor intenso) los opioides fuertes como morfina, metadona, oxicodeona y fentanilo, entre otros.

Este enfoque debe tenerse en cuenta junto con los siguientes principios:

1. Se debe considerar la terapéutica de amplio espectro, es decir la terapia adyuvante. Radiación o bifosfonatos para el dolor óseo metastásico, Antiflammatorios No Esteroides (AINES) y paracetamol para el dolor muscular/esquelético, y los antidepresivos y anticonvulsivantes para el dolor neuropático.
2. Los opioides deben aplicarse en forma regular por reloj y no solamente cuando aparezca el dolor (PRN Pro Renata).
3. Los medicamentos deben ser administrados a los niños por la vía más sencilla, efectiva y menos dolorosa. Por lo general, es la vía oral.
4. Toda indicación de fármacos debe considerar las particularidades de cada niño (7). No existe una dosis única apropiada para todos los casos. Se debe monitorizar la dosis efectiva para cada paciente, considerando los diferentes momentos que cursa en su enfermedad.

En la actualidad se está investigando la utilidad del

segundo escalón en el tratamiento del dolor crónico, los beneficios de la codeína frente al tramadol, la utilización de la morfina como “estándar de oro”, la rotación de opioides para el mejor control del dolor, los riesgos que implican los opioides “en acelerar” la llegada de la muerte, la inducción de hiperalgesia, la administración de opioides de liberación prolongada, las rutas de administración más apropiadas, la indicación de co-analgésicos/adyuvantes y la utilización de terapias cognitivas para el alivio del dolor (8, 9).



### Opioides y Dolor Crónico en Niños

#### Dolor Oncológico

En los países desarrollados, el cáncer infantil representa la segunda causa de muerte, luego de los accidentes y, en los países en desarrollo, es la tercera o cuarta causa. Los niños con cáncer pueden sentir dolor por varias razones: la enfermedad en sí misma, los efectos secundarios del tratamiento, por procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos o por situaciones relacionadas con la enfermedad.

Diferentes estudios han demostrado que la causa más frecuente de dolor moderado a severo ocurre como resultado de la terapia antitumoral (10). A partir de los trabajos que reportan la existencia de receptores opioides periféricos se puede utilizar en forma local (gel) la morfina para el tratamiento de las mucositis grado 3 y 4 o en escaras. Estudios demuestran que es posible aliviar el sufrimiento en el 90% de los casos, mediante un aumento progresivo de los opioides (11-13). En la mayoría de los casos la morfina debe ser la primera elección.

Existen otras opciones de analgésicos opioides potentes (ver Tabla N° 1).

Los opioides orales de liberación sostenida son adecuados para proporcionar un efecto prolongado, una vez titulado el dolor con morfina de liberación inmediata; se deben ingerir enteros, si se trituran se convierten en comprimidos de acción inmediata. Las formulaciones de liberación lenta producen concentraciones séricas menores sostenidas en niños que en adultos y es común que requieran ser aplicados cada 8 horas en comparación con el intervalo recomendado de 12 horas para adultos (14).

#### Dolor No Oncológico

Los niños que sufren dolor crónico asociado a enfermedades complejas o limitantes para la vida como VIH/SIDA, enfermedades neuro-degenerativas, metabólicas, fibrosis quística, parálisis cerebral y reumáticas, entre otras, también pueden beneficiarse del uso de la escalera analgésica de la OMS para el manejo del dolor (1,7).

#### VIH/SIDA

El dolor es un síntoma común en el VIH/SIDA con una frecuencia aproximada de 40-60% en la población pediátrica. Es más frecuente a medida que progresa la enfermedad, pudiendo afectar hasta el 97% de los pacientes en estado terminal.

Se ha identificado una diversidad de síndromes dolorosos en los pacientes con VIH/SIDA que involucran al Sistema Nervioso Central (SNC), tracto gastrointestinal, articulaciones y músculos. Estudios demuestran que los niños presentan dolores similares a los referidos por los adultos, incluyendo cefalea, otalgia, dolor abdominal (debido a pancreatitis, enfermedad de la vesícula biliar, síndrome de malabsorción), estomatitis y odinofagia (por candidiasis, herpes), mialgias, artralgias, dolor neuropático y torácico (15). Es importante tener en cuenta la poli-farmacoterapia a la cual están sometidos estos pacientes: antirretrovirales en esquemas de terapia combinada, tratamientos profilácticos y tratamientos propios de la enfermedad. El fármaco ideal para el dolor es aquel que puede ser administrado en monoterapia, con pocas o ninguna interacción farmacológica con el resto de las medicaciones que tome el paciente, con buena tolerancia y con altos perfiles de seguridad y eficacia (16).

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 2. DOLOR CRONICO EN NIÑOS

RUT KIMAN, CAROLINA KAMEL, YOLI HERNANDEZ

El dolor neuropático puede ser difícil de tratar con opioides. Los antidepresivos y neuromoduladores (gabapentina) se pueden asociar al tratamiento. El tramadol es considerado un medicamento de segunda línea y es el opioide débil con menos interacciones con los antirretrovirales. Sin embargo el ritonavir puede disminuir su eficacia.

**Fibrosis Quística**

El dolor es un síntoma prevalente en niños con Fibrosis Quística (FQ). Las principales causas de dolor comprenden el dolor torácico causado por: condritis, contractura de músculos intercostales, fracturas o fisuras costales secundarias a osteoporosis, crisis de los persistentes o por neumotórax espontáneo. El dolor abdominal puede corresponder a pancreatitis crónica o recurrente, esofagitis, diarrea, constipación o compromiso hepático. Estos niños pueden padecer cefaleas por hipercapnia o sinusitis.

En estos casos se puede presentar osteopenia y osteoporosis, las cuales pueden producir fracturas a largo plazo. La FQ también puede tener manifestaciones osteo-articulares (artritis episódica, osteoartropatía hipertrófica) y algunas artritis asociadas como la artritis reumatoide, que pueden desencadenar en dolor moderado a severo.

En la hipertensión pulmonar secundaria y la disnea que se presenta en las etapas finales de la FQ se ha demostrado la eficacia del tratamiento con morfina (17,18).

#### Dolor en Pacientes con Enfermedad Reumática

El dolor en estos pacientes es un síntoma común, cuyas causas más recuentes son artritis, dolor torácico por pericarditis y dolor abdominal por colitis ulcerosa. A pesar del uso de agentes biológicos nuevos y eficaces (inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral -FNT-α) el dolor continúa siendo un problema que altera la calidad de vida. La patogenia del dolor crónico en niños con enfermedades reumáticas es multifactorial.

No hay un algoritmo detallado para el manejo del dolor en estos pacientes. Los tratamientos dependen de la severidad y tipo de artritis, suelen incluir AINES, paracetamol y medicamentos específicos (metotrexato,

**Tabla 2. Dosis guía de los analgésicos opioides**

MEDICAMENTO	MENORES DE 50 kg*	MAYORES DE 50 kg*	COMENTARIOS
Amitriptilina	Dosis de inicio 0,2 mg/kg VO en una dosis nocturna. Titular hasta un máximo de 1 mg/kg/d a 2 mg/kg/d durante 2 a 3 semanas	10 mg VO en una dosis nocturna. Titular hasta un máximo de 50 mg a 100 mg durante 2 a 3 semanas	Mayormente los pacientes no requieren una dosis mayor de 0,5 mg/kg/d. Realizar siempre previamente ECG.
Gabapentina	2 mg/kg/d a 5 mg/kg/d diaria y luego cada 12hs o cada 8 hs. Titular durante 2 a 3 semanas hasta un máximo de 20 mg/kg/d	100 mg a 300 mg cada 12hs. u 8 hs. Titular durante 2 a 3 semanas hasta un máximo de 600 mg a 1200 mg/d	El escalamiento progresivo de las dosis previene la aparición de efectos adversos.
Carbamacepina	10 mg/kg/d cada 8-12hs VO Máximo 800 mg/d	200mg cada 8-12hs. Máximo 800 mg/d	Atención en pacientes con freno médula ósea. Titular en forma lenta para evitar efectos adversos. No suspender en forma brusca.
Tramadol	0,5-2 mg/kg cada 6-8hs. Dosis máxima 8 mg/kg/d	50 mg a 100 mg cada 6 u 8 hs. Dosis máxima 400 mg/d	Tiene efecto techo
Clonazepam	0,01-0,05 mg/kg/d VO cada 12- 24hs.	1-2 mg/d cada 12-24hs	Titular en forma lenta para evitar efectos adversos. No suspender en forma brusca, puede desencadenar convulsiones.

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 2. DOLOR CRONICO EN NIÑOS

RUT KIMAN, CAROLINA KAMEL, YOLI HERNANDEZ

#### *Recomendaciones para el uso de Opioides en el dolor crónico en niños*

1. Ante un niño con dolor es necesario:
  - Conocer su etiología
  - Determinar los mecanismos involucrados
  - Valorar su intensidad (uso de escalas apropiadas según edad y patología)
  - Proponer una estrategia terapéutica (medidas farmacológicas y no farmacológicas)
  - Monitorear las opciones instituidas
2. Controlar el peso del paciente y validar la dosis prescrita de acuerdo a la dosis/kg .
3. La morfina 3 glucurónido (M3G) es el metabolito predominante en los niños, pero su eliminación es mayor frente a morfina 6 glucurónido (M6G). Las proporciones M3G/M6G varían con la maduración hepática y renal. En niños menores de 6 meses, el aumento en la vida media y el menor clearance renal hacen necesaria la dosificación de la morfina, con una dosis inicial del 25-30% de la dosis para niños menores de 50kg (0,025-0,05 mg/kg/dosis) VO y evaluar.
4. Si se utiliza la vía oral, hay que verificar que en la indicación también figure la concentración del preparado de opioide, el tipo de preparado (jarabe o gotas) y el volumen a usar.
5. Es importante distinguir al paciente al que se indica un opioide de inicio, de aquel que viene utilizando un opioide previamente, ya que las dosis en estos casos pueden ser mucho mayores a las iniciales.
6. Evaluar la respuesta del paciente (en exceso o en defecto) y la aparición de reacciones alarmantes.
7. Tener en cuenta el desarrollo de tolerancia.

#### Resumen

Los opioides deben utilizarse como parte de un enfoque racional basado en el diagnóstico y la evaluación del dolor crónico de acuerdo con su intensidad.

En la literatura se destaca la utilidad de la escalera analgésica de la OMS en pacientes con dolor crónico oncológico y no oncológico. La mayoría de los conceptos aplicados a pacientes adultos en el tratamiento del dolor en medicina paliativa pueden extrapolarse a los niños.

Sin embargo, se hace imprescindible un mayor número de investigaciones basadas en evidencia científica en la población pediátrica.

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 2. DOLOR CRONICO EN NIÑOS

RUT KIMAN, CAROLINA KAMEL, YOLI HERNANDEZ

#### Anexo N° 1:

##### Manejo de la Intoxicación por Opioides

Se puede deber a sobredosis clínica, sobredosis accidental o intentos suicidas (20).

##### Signos y Síntomas:

- Alteraciones del estado de conciencia como letargia, estupor, coma, de acuerdo a la dosis recibida. Alteraciones en la memoria y atención. Delirios, alucinaciones, hipoactividad psicomotora, hiporeflexia, hipotonía muscular. Convulsiones, especialmente en lactantes.
- Pupilas mióticas, puntiformes y simétricas (acción excitadora autonómica sobre el nervio oculomotor). Si hay hipoxia severa, pueden encontrarse midriásicas.
- Hipotermia (efecto hipotalámico).
- Disminución de la frecuencia respiratoria. Paro respiratorio (efecto directo sobre el centro respiratorio, pueden ser de 2 a 4 respiraciones por minuto). Respiración irregular y periódica de Cheynes-Stokes. Edema pulmonar no cardiogénico por aumento de la permeabilidad capilar pulmonar.
- Presión arterial normal que puede disminuir progresivamente, conforme disminuye el intercambio gaseoso. Bradicardia. Arritmias (fibrilación auricular). Alteraciones del ECG (complejo QRS prolongado, bloqueo de rama, fibrilación auricular).
- Piel fría y peggiosa. Eritema facial, cuello y parte superior del cuello (efecto histamínico). Prurito generalizado.

La insuficiencia respiratoria aguda es la mayor causa de muerte. Debido a la biodisponibilidad de los opioides para los pacientes con hepatopatías y alteraciones de la función renal, se debe tener precaución por el riesgo que existe de intoxicación. En pacientes con trastornos de la función pulmonar, la depresión respiratoria producida por los opioides tiene mayores implicancias.

##### Tratamiento:

La intoxicación aguda por opioides constituye una verdadera emergencia médica. El primer paso consiste en establecer una vía aérea permeable y ventilar al paciente. El tratamiento específico es la utilización de un antagonista opioide como la naloxona en una dosis intravenosa (de elección) de 0,005 a 0,01 mg/kg. Si no se observa ningún efecto repetir cada 3 a 5 minutos.

#### Anexo N° 2:

##### Manejo de la Abstinencia

La dependencia física a opioides se instaura en el paciente luego de 7 a 10 días de recibir estas drogas en forma continua (20). El síndrome de abstinencia se puede desencadenar por:

- Administración de un opioide agonista-antagonista (ej.: nalbufina) en un paciente que recibe en forma aguda o crónica un agonista completo (ej.: morfina).
- Retiro brusco y rápido de cualquier opioide en pacientes con tratamientos mayores a 7-10 días de duración.
- Administración de un antagonista opioide (ej.: naloxona) en un paciente que recibe en forma aguda o crónica un opioide agonista completo.

Los signos y síntomas del síndrome de abstinencia se agrupan en el denominado "Score de Finnegan", el cual permite determinar si existen evidencias de abstinencia y refleja la severidad de la misma (ver Cuadro N° 1).

Un puntaje en el score mayor a 6-8 indica abstinencia significativa y requiere tratamiento. Este cuadro clínico aparece generalmente luego de 8 a 12 horas de la dosis administrada y presenta su mayor intensidad entre las 36 y 72 horas. Desaparece en forma espontánea entre los 5 y 8 días (1).

Se recomienda indicar la dosis previa a la aparición de los síntomas de abstinencia y titular hasta el alivio de los mismos.

#### Recomendaciones para el uso de Opioides en el dolor crónico en niños

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	PUNTAJE
<b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>	
Patrón de sueño:	
< 1 hora	3
< 2 horas	2
< 3 horas	1
Reflejos osteotendinosos:	
Hiperactivos	2
Marcadamente hiperactivos (clonus)	3
Temblores:	
Leves	1
Moderados a severos (sin estimulación)	2
Moderados a severos (con estimulación)	3
Hipertonia	2
Llanto	
Excesivo	2
Continuo	3
Convulsiones	5
<b>SISTEMA AUTONÓMICO</b>	
Hipertensión (>Pc 95 para la edad)	2
Taquicardia (>Pc 95 para la edad)	1
Inestabilidad térmica	1
Diáforesis	1
Congestión Nasal	1
Reticulado	1
<b>APARATO RESPIRATORIO</b>	
Taquipnea (>Pc 95 para la edad)	1
Bostezo frecuente	2
Estornudos	1
Aleteo Nasal	2
<b>APARATO DIGESTIVO</b>	
Pobre Alimentación	2
Regurgitación	2
Vómitos en proyectil	3
Materia Fecal:	
Desligada	2
Acuosa	3
<b>MISCELÁNEAS</b>	
Escoriación en piel	1

**Abstinencia leve:** 0 a 7 puntos  
**Abstinencia moderada:** 8 a 11 puntos  
**Abstinencia severa:** 12 a 15 puntos

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 2. DOLOR CRONICO EN NIÑOS

RUT KIMAN, CAROLINA KAMEL, YOLI HERNANDEZ

#### REFERENCIAS:

1. OMS. Alivio del dolor y tratamiento paliativo en el cáncer infantil. Ginebra. 1999:86.
2. Fernández Baena, M. Importancia del dolor pediátrico en las publicaciones científicas. Rev Soc Esp Dolor. 2000;7:279-284.
3. McGrath P. El contexto social del dolor en el recién nacido. Clin Perinat 3. 2000:545-564.
4. Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) UNICEF. Salud materno-infanto-juvenil en cifras 2009. Buenos Aires. 2009:59.
5. Boletín sobre el VIH-SIDA en la Argentina. Dirección de SIDA y ETS. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. 2008.
6. Programa Infantil de Drogas Antineoplásicas. PINDA. Ministerio de Salud. Chile. 2008.
7. EAPC. IMPaCCT: standards for pediatric palliative care in Europe. Eur J Palliat Care. 2007;14(3):109-114.
8. Wiffen P. Evidence report to inform the development of the WHO treatment guidelines for chronic pain in children. Cochrane Pain and Palliative Care review group and UK Cochrane Centre. 2009.
9. WHO Steering Group on Pain Guidelines. WHO Treatment Guidelines on Chronic Pain in Children. 2008;10.
10. Zernikow B, Smale H, Michel E, Hasan C, Jorch N, Andler W. Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder--results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study. Eur J Pain. 2006 Oct;10(7):587-95. Epub 2005 Oct 21.
11. Collins JJ, Grier HE, Kinney HC, Berde CB. Control of severe pain in children with terminal malignancy. J Pediatr. 1995 Apr;126(4):653-7.
12. Hewitt M, Goldman A, Collins GS, Childs M, Hain R. Opioid use in palliative care of children and young people with cancer. J Pediatr. 2008 Jan;152(1):39-44. Epub 2007 Nov 5.
13. Quesada Tristán, L. Cuidado Paliativo Pediátrico. Medicina Paliativa en la Cultura Latina. 1999. Ed. Arán. Madrid.
14. Patiño S. Dolor en niños conceptos básicos. En: Empleo de los analgésicos opioides en los niños, Editorial Gente Nueva, Santafé de Bogotá D. C., 2006; 8: 183.
15. Gaughan DM, Hughes MD, Seage GR 3rd, Selwyn PA, Carey VJ, Gortmaker SL, et al. The prevalence of pain in pediatric human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome as reported by participants in the Pediatric Late Outcomes Study (PACTG 219). Pediatrics. 2002 Jun;109(6):1144-52.
16. Managing Complications of HIV Infection in HIV-Infected Children on Antiretroviral Therapy. Guidelines for the use of antiretroviral agents in Pediatric HIV infection. FDA. Supp II. 2008; 18.
17. Ravilly S, Robinson W, Suresh S, Wohl ME, Berde CB. Chronic pain in cystic fibrosis. Pediatrics. 1996 Oct;98(4 Pt 1):741-7.
18. Germ R. Cuidados Paliativos (cap 23). En: Fibrosis Quística. Segal A. Fernández F. Rentería (editores). Buenos Aires, Ediciones Journal, 2004.
19. Kimura Y, Walco GA. Treatment of chronic pain in pediatric rheumatic disease. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007 Apr;3(4):210-8.
20. Tobias JD. Tolerance, withdrawal, and physical dependency after long-term sedation and analgesia of children in the pediatric intensive care unit. Crit Care Med. 2000 Jun;28(6):2122-32.

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 3. USO DE OPIOIDES EN EL ADULTO MAYOR

PATRICIA BONILLA, CLAUDIA MORON, FERNANDO QUINTERO

Los adelantos en el campo médico han mejorado las condiciones de vida, reduciendo la mortalidad y aumentando la esperanza de vida, conduciendo a un aumento progresivo del envejecimiento. Este fenómeno es claro en los países desarrollados, y comienza a observarse en América Latina, oscilando entre una longevidad de 79 años para la mujer de Costa Rica y de 60 años para los varones de Bolivia (1). Los hombres y las mujeres de 60 años o más que viven en Latinoamérica y en el Caribe son la población de más rápido crecimiento en el mundo.

Según las Naciones Unidas, las cifras de personas mayores en la Región se elevarán a más del doble entre el 2000 y el 2025, aumentando del 8% a 14% del total de la población.

El 81% de las personas que nacen en la Región, vivirán 60 años y un 42% sobrepasará los 80 años. Sin embargo, el incremento de la supervivencia de estas personas no ha sido acompañado por mejoras comparables en su bienestar, salud y calidad de vida (2,3).

La frecuencia del dolor en el adulto mayor ha sido reportada como sigue: el dolor agudo es similar al de la población adulta (5%). Sin embargo, se estima que cerca del 40% de los que viven independientes y del 27% al 83% de los institucionalizados sufren dolor persistente.

Aproximadamente el 40% a 80% de los pacientes que viven en la comunidad y 40% de los pacientes oncológicos y 25% no oncológico institucionalizados no reciben ningún tipo de tratamiento para el dolor (5).

El dolor conlleva una serie de problemas en la población geriátrica, tales como depresión, ansiedad, miedo, pérdida del interés por relacionarse, disminución de las actividades de la vida diaria, y alteración del sueño, deteriorando su calidad de vida.

Uno de los grandes problemas para el diagnóstico y tratamiento adecuado del dolor es la complejidad presente en el paciente geriátrico para su evaluación debido a las alteraciones presentes propias de la edad, como son: cognitivas, estado de ánimo y déficit sensorial y motor. El otro problema es la infratratulización de opioides con evidencia científica de los beneficios y efectividad en el tratamiento del dolor.

#### Percepción del Dolor en el Adulto Mayor

La percepción del dolor cambia con la edad. Los adultos mayores tienen una disminución de percepción del dolor agudo, lo cual ha sido demostrado en modelos de exposición al calor radiante. La respuesta al dolor leve se reduce en muchos individuos, pero la población anciana no puede ser más sensible al dolor crónico severo (6-7).

Con la progresión de la edad se presentan cambios estructurales, bioquímicos y funcionales caracterizado por: disminución en la densidad de la fibra mielinica y no mielinica, incremento de daño, deterioro neuronal y reducción en el contenido y recambio del sistema de neurotransmisión involucrado en la nocicepción. El enflejamiento de la velocidad de conducción del nervio periférico puede ser la causa de los cambios en la sensibilidad del dolor, similares a los cambios observados en el sistema nervioso central (6,7).

El dolor crónico es más intenso en el paciente anciano por sus características psicológicas, sociales y culturales, las cuales disminuyen la adaptabilidad, son más vulnerables, y por lo tanto aumentan el sufrimiento (8).

Por otra parte existe una fuerte relación entre la fragilidad y el dolor, existiendo además mayor comorbilidad por la disminución de la capacidad para defenderse de los agentes estresores (9).

El dolor en el adulto mayor con deterioro cognitivo es a menudo no diagnosticado y/o tratado inadecuadamente.

Aunque se puede argumentar que en la demencia hay un déficit neurológico a nivel del sistema nervioso central que podría afectar la experiencia del dolor; numerosos estudios han demostrado que pacientes con deterioro cognitivo experimentan dolor similar a aquellos sin deterioro, incluso algunos tipos de demencia pueden incrementar la experiencia afectiva dolorosa (10).

El envejecimiento provoca modificaciones en la respuesta farmacológica debido a (11):

#### • Factores socioculturales y psicosociales:

Se reconoce cerca del 50% de incumplimiento de tratamiento debido a la pérdida de memoria,

disminución de la capacidad intelectual y grado de desarrollo sociocultural, además de cerca de 80% de automedicación.

#### • Pluripatologías:

Casi el 80% de los ancianos presenta alguna enfermedad rara y cerca del 40%, más de 3. Estas pueden modificar directamente la respuesta de los fármacos y, los medicamentos utilizados para las distintas enfermedades, pueden interactuar disminuyendo o aumentando la respuesta terapéutica y la toxicidad. Las reacciones medicamentosas son 3 veces más frecuentes en más de 65 años.

#### • Factores farmacodinámicos:

- Modificación en el número y sensibilidad de los receptores, con modificaciones en los mecanismos reflejos de homeostasis.
- Mayor lentitud en la formación de los factores de la coagulación, aumentando el riesgo de sangrado al administrar medicamentos antiagregantes, anticoagulantes y Anti inflamatorios no esteroideos (AINEs).

- Los quimiorreceptores carotídeos disminuyen la sensibilidad con la edad, lo que aumenta el impulso vagal y disminuye el impulso simpático produciendo disminución de la frecuencia cardíaca, resistencia periférica y aumento de la depresión respiratoria con el uso de opioides y benzodiazepinas.

- Disminución de la capacidad de termorregulación, facilitando el desarrollo de hipotermia por barbitúricos y neurolepticos.

#### • Factores farmacocinéticos

- El envejecimiento modifica todas las etapas de la farmacocinética de los medicamentos. Absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

#### Causas de dolor

Los síndromes dolorosos más frecuentes son los que tienden a cronificarse, el dolor puede presentar características atípicas, predominando síntomas inespecíficos, en la Tabla No. 1 se muestran algunas de las causas de dolor.

Tabla 1. (12)

Nociceptivo/somático	Neuropático	Mixto	Visceral
Musculoesquelético (osteoartrosis, artritis, gota, tendinitis, bursitis, osteoporosis)	Neuralgia post-herpética	Cefaleas crónicas	Úlcera péptica, perforación gástrica
Síndrome Miofascial	Neuralgia del trigémino	Vasculopatías dolorosas	Colecistitis aguda
Ulceras cutáneas y mucosas	Neuropatía diabética	Dolor por cáncer: Tumores primarios Metastásico Paraneoplásico	Pancreatitis
Fibromialgia	Dolor central Accidente Cerebro Vascular (ACV)		Pielonefritis
Dolor isquémico	Post-amputación		Hepatomegalia congestiva
	Mielopatía, radicular		Cardiopatía isquémica
	Dolor facial atípico		Reacciones pleurales
	SDRC		Ruptura de aneurisma

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 3. USO DE OPIOIDES EN EL ADULTO MAYOR

PATRICIA BONILLA, CLAUDIA MORON, FERNANDO QUINTERO

#### Valoración del dolor

La evaluación del dolor en el paciente anciano requiere de una correcta valoración clínica, funcional, mental y social. Se debe realizar un adecuado interrogatorio de las patologías existentes, las características del dolor, tratamientos farmacológicos actuales y su actitud ante ellos.

En el examen físico es fundamental la exploración del aparato locomotor, puntos gatillo, exploración neurológica, función cognitiva y exploración funcional, a fin de determinar el grado de independencia del paciente. No se debe olvidar la evaluación psicológica a fin de descartar síntomas depresivos y ansiedad, propios de los ancianos y estos aumentan con dolor.

Es importante la valoración cuantitativa del dolor mediante el uso de escalas estandarizadas, aunque actualmente hay diferentes tipos de instrumentos disponibles para uso en adulto mayor con deterioro cognitivo, se requieren más estudios para demostrar confiabilidad, validez y utilidad para los diferentes tipos de dolor y diferentes niveles de deterioro cognitivo (13).

Estos podrían proveer información acerca de presencia o ausencia de dolor como localización, frecuencia, duración, inicio, variación temporal o síntomas que acompañan (14).

Para su uso en población geriátrica, las más adecuadas son variaciones de las categoriales (series de adjetivos dispuestos generalmente en orden de intensidad creciente a los que se le asigna un valor numérico, como el cuestionario de dolor de McGill y la escala de intensidad de dolor presente (Present Pain Intensity o PPI por sus siglas en inglés) y las escalas numéricas, demostrando ser un buen instrumento incluso con los pacientes que presentan leve o moderado deterioro (15).

La Sociedad Americana de Geriatría recomienda en pacientes con leve o moderado deterioro cognitivo utilizar las escalas descriptivas antes que las numéricas como el termómetro de dolor y la escala de caras (16).

En pacientes con deterioro cognitivo severo existe un elevado riesgo de sub-diagnóstico de tratamiento subóptimo del dolor. Los autoinformes constituyen el

método preferido para determinar la presencia y extensión del dolor, pero su utilización es extremadamente difícil y poco fiable en aquellos pacientes con déficit en la comunicación (17).

Los pacientes cognitivamente deteriorados presentan un doble reto: por un lado, para utilizar indicadores verbales de aquello que les ocurre, y por otro, para identificar la fuente de su malestar.

Por tanto, la valoración del dolor en este grupo de pacientes tendrá que venir determinada por indicadores externos y no por la información que nos dé el propio paciente (18).

Los indicadores observacionales que pueden sugerir la presencia de dolor en pacientes con demencia se indican en la siguiente tabla:

#### Opioides y dosis recomendadas

Existe una serie de factores que limita el adecuado tratamiento del dolor y el uso de opioides en los ancianos, entre los que se encuentran:

- Considerar el dolor como un proceso normal del envejecimiento (16,17).
- Barreras y limitaciones en la evaluación del dolor (Trastornos sensitivos, afasia, depresión, deterioro cognitivo).
- Conocimiento insuficiente sobre el uso de opioides en el paciente anciano por parte del personal sanitario, comunidad, paciente.
- Falta diagnóstica por falta de valoración adecuada en pacientes con patología crónica, (por ejemplo: pensar en artrosis, cuando el paciente puede tener otra patología).
- Miedo de la población en general al uso de opioides potentes.

La American Geriatrics Society y la American Medical Director Association han redactado directrices para el tratamiento del dolor, basados en estudios sistemáticos con niveles de evidencia buenos (Nivel IA). Estas recomiendan que todos los pacientes con dolor persistente sean tratados farmacológicamente, utilizando la escalera analgésica diseñada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La escalera analgésica ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor agudo, crónico oncológico y no oncológico (6,18).

Los opioides han demostrado ser útiles en dolor neuropático (19) y nociceptivo. Los opioides fuertes son seguros y bien tolerados en todas las edades en los pacientes con cáncer. El paciente anciano por lo general requiere dosis menores de opioides a las utilizadas en pacientes adultos para obtener una buena analgesia, debido a cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos.

La siguiente es una lista de los opioides utilizados con más frecuencia y algunas características para la población adulta mayor. Para más información referirse al capítulo de cada opioide.

**Tramadol:** tiene ventajas específicas, las cuales puede hacerlo muy útil en los ancianos. Es usado para dolor moderado asociado a osteoartritis, dolor lumbar y neuropatía diabética (6,19). Debe ser usado con precaución en ancianos con trastornos del ritmo cardíaco. . Fácil dosificación . Distintas formulaciones profiláctica la constipación (19).

**Morfina:** no tiene diferencia su utilización en pacientes en cuanto a otros grupos etarios (de edad). En dolor oncológico, la morfina oral es el fármaco de elección. Los metabolitos activos (M3G y M6G) pueden acumularse debido a la reducción de la función renal y a la deshidratación propia del anciano y producir depresión respiratoria (6). Por lo tanto, se debe comenzar a 1/3 dosis e incrementarla con precaución en caso necesario (6,20-23).

**Oxicodona:** las formulaciones de liberación prolongada ofrecen beneficios en pacientes polimedicados con mejor tolerancia que la morfina, tiene menos constipación, menos efectos inmunosupresores y menor cantidad de metabolitos activos que favorece su utilización en pacientes con enfermedad renal (6,19).

Tabla 2

Nociceptivo/somático	Neuropático	Mixto	Visceral
Musculoesquelético (osteoartritis, artritis, gota, tendinitis, bursitis, osteoporosis)	Neuralgia post-herpética	Cefaleas crónicas	Úlcera péptica, perforación gástrica
Síndrome Miofascial	Neuralgia del trigémico	Vasculopatías dolorosas	Colecistitis aguda
Ulceras cutáneas y mucosas	Neuropatía diabética	Dolor por cáncer: Tumores primarios Metastásico Paraneoplásico	Pancreatitis
Fibromialgia	Dolor central Accidente Cerebro Vascular (ACV)		Pielonefritis
Dolor isquémico	Post-amputación		Hepatomegalia congestiva
	Mielopatía, radicular		Cardiopatía isquémica
	Dolor facial atípico		Reacciones pleurales
	SDRC		Ruptura de aneurisma

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 3. USO DE OPIOIDES EN EL ADULTO MAYOR

PATRICIA BONILLA, CLAUDIA MORON, FERNANDO QUINTERO

**Hidromorfona:** no tiene diferencia su utilización en pacientes en cuanto a otros grupos etáreos (de edad) (19).

**Fentanil transdérmico:** por las alteraciones y cambios propios de la edad, se debe considerar individualizar su uso. Menor cantidad de metabolitos activos que favorece su utilización en pacientes con enfermedad renal (12,22,23).

**Buprenorfina:** debido a su actividad agonista parcial es útil en pacientes con patologías respiratorias y pacientes con insuficiencia renal. Menor efecto en la inmunidad celular (6,24-26).

**Codeína:** puede ser utilizada pero debe tenerse precaución respecto a los eventos adversos. Vigilar de cerca o tratar de forma profiláctica la constipación (19).

#### Dosis sugerida de inicio del tratamiento

Medicamento	Dosis de inicio	Dosis Máxima
Tramadol	7.5 a 25 mg/ 6-8h	300 mg/día
Hidrocodona	5 mg/4-8h	5-10 mg/día
Oxicodona liberación inmediata	5 mg/4-6h	variable
Oxicodona Liberación sostenida	10 mg/12h	variable
Morfina liberación inmediata	2,5-10 mg/4-6h	variable
Morfina liberación sostenida	10 mg/12-24h	variable
Hidromorfona	0.625-2 mg/4-6h	variable

#### Precauciones en el Uso de Opioides en Adulto Mayor

- No prescribir dextropropoxifeno ni meperidina por los efectos neuroexcitatorios posiblemente debido a la sensibilidad central y a la disminución de la función renal propia de la edad. La meperidina utilizada por más de dos semanas presenta toxicidad cardíaca (19,26).
- La metadona debe ser usada con mucha cautela, debido a su vida media larga y variable la cual hace que sea especialmente problemático en los pacientes mayores. Los efectos adversos de la acumulación del fármaco pueden aparecer varios días después de la administración regular. Debe ser indicado por expertos (19).
- En los pacientes con trastorno para la movilidad y la propensión para las caídas se debe tener cuidado al inicio del tratamiento con opioides y al aumentar la dosis por el efecto de sedación e hipotensión.
- Evitar masticar o aplastar los medicamentos de liberación continua porque puede producirse una rápida absorción de la dosis completa, resultando en sobredosis.

#### Recomendaciones para el uso de Opioides en pacientes ancianos

- Utilizar los lineamientos de la escalera analgésica recomendada por la OMS
- Utilizar la vía de administración menos invasiva
- En dolor crónico utilizar dosis de opioides pautada no a demanda
- Tener precaución con las interacciones medicamentosas
- Incluir un medicamento a la vez
- Iniciar con un tercio o la mitad de la dosis del adulto normal y aumentar la dosis de intervalo
- Iniciar con opioides de liberación inmediata
- Mantener con opioides de liberación prolongada
- Dosis de rescate: 10% de la dosis total en 24h
- Los efectos adversos de los opioides se deben prevenir y tratar rápidamente
- Profilaxis mantenida del estreñimiento
- Se debe informar al paciente y los familiares la posible sedación al inicio del tratamiento para evitar las caídas
- Al rotar los opioides, reducir la dosis en 30 a 50%
- Regímenes de tratamientos simples e indicaciones claras
- Ajustar dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal

#### Resumen

El uso de opioides puede producir un impacto positivo en la calidad de vida del adulto mayor.

Cuando están presentes dolores de moderada a fuerte intensidad, lo importante es aprender a reconocer el dolor, conocer el paciente con los cambios propios del envejecimiento y los opioides que se quieran prescribir, dosis, vías de administración y posibles efectos secundarios.

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 3. USO DE OPIOIDES EN EL ADULTO MAYOR

PATRICIA BONILLA, CLAUDIA MORON, FERNANDO QUINTERO

#### REFERENCIAS:

1. Vujosevich J. Sociodemografía en Latinoamérica y futuros escenarios. En: Trujillo Z, Becerra M, Rivas M. Latinoamérica envejece. Visión Gerontológica/Gerátrica. Mc Graw-Hill Interamericana Ed. 2007;1:5-12.
2. Nervi B, Ga H, Valenzuela E, Nervi F, Wenk R. Care of the Elderly in Developing Countries in Palliative Care in the Developing World Principles and Practice By Bruera E. IAHPC Press. 2004;15:257-268.
3. Perspectivas de la Población Mundial. Revisión del 2006. División de Población. Departamento de Asuntos Económicos y Sociales. Naciones Unidas. 2007
4. Gagliese L. Pain and aging: the emergence of a new subfield of pain research. *J Pain*. 2009 Apr;10(4):343-53.
5. Won AB, Lapane KL, Yallow S, Schein J, Morris JN, Lipsitz LA. Persistent nonmalignant pain and analgesic prescribing patterns in elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Jun;52(6):867-74.
6. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*. 2008 Jul-Aug;8(4):287-313. Epub 2008 May 23.
7. Gibson SJ, Farrell M. A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain. *Clin J Pain*. 2004 Jul-Aug;20(4):227-39.
8. Harkins SW. Envejecimiento y dolor. En: Bonica Terapéutica del Dolor: Loeser J, Butler S, Chapman R and Turk D, McGraw Hill Interamericana Ed. 2003:966-978.
9. Blyth FM, Rochat S, Cumming RG, Creasey H, Handelsman DJ, Le Couteur DG, et al. Pain, frailty and comorbidity in older men: the CHAMP study. *Pain*. 2008 Nov 15;140(1):224-30. Epub 2008 Oct 2.
10. Reynolds KS, Hanson LC, DeVellis RF, Henderson M, Steinhauser KE. Disparities in pain management between cognitively intact and cognitively impaired nursing home residents. *J Pain Symptom Manage*. 2008 Apr;35(4):388-96. Epub 2008 Feb 15.
11. Menéndez R. Definición: Valoración del dolor en el anciano. En Rivera J.: Guía Práctica para el Manejo del Dolor en el Anciano. Ed. Ergon: 2005;1-44.
12. Franco ML, Seoane A. Características del dolor crónico en el anciano: Tratamiento Rev Soc Esp Dolor. 2001;8:S29-38.
13. Herr K, Bjoro K, Decker S. Tools for assessment of pain in nonverbal older adults with dementia: a state-of-the-science review. *J Pain Symptom Manage*. 2006 Feb;31(2):170-92.
14. Stolee P, Hillier LM, Esbaugh J, Bol N, McKellar L, Gauthier N. Instruments for the assessment of pain in older persons with cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Feb;53(2):319-26.
15. Castel A, Miro J, Rull M. La escala de dolor BS-21: datos preliminares sobre su fiabilidad y validez para evaluar la intensidad del dolor en geriatría. *Rev Soc Esp Dolor*. 2007;4:274-283.
16. Cobarrubias A. Manejo del dolor en el paciente anciano. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2006;29:S207-S209.
17. Zwakhalen SM, Hamers JP, Abu-Saad HH, Berger M. Pain in elderly people with severe dementia: a systematic review of behavioural pain assessment tools. *BMC Geriatr*. 2006 Jan 27;6:3.
18. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jun;50(6 Suppl):S205-24.
19. Auret K, Schug SA. Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain: approaches to correcting the problem. *Drugs Aging*. 2005;22(8):641-54.
20. Aubrun F, Monsel S, Langeron O, Coriat P, Riou B. Postoperative titration of intravenous morphine in the elderly patient. *Anesthesiology*. 2002 Jan;96(1):17-23.
21. Keita H, Geachan N, Dahmani S, Couderc E, Armand C, Quazza M, et al. Comparison between patient-controlled analgesia and subcutaneous morphine in elderly patients after total hip replacement. *Br J Anaesth*. 2003 Jan;90(1):53-7.
22. Sancho J, Fernández A, Sancho A, Cavallo L, Pérez G, Cruzado J. Tratamiento del Dolor Oncológico en el Anciano. *Psicooncología*. 2006;3(1):153-161.
23. Skae T. Transdermal opioids for cancer pain. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Mar 31;4:24.
24. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain*. 2009 Mar;13(3):219-30. Epub 2008 Jun 24.
25. Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging*. 2008;3(3):421-30.
26. Salazar R. Opioides en el Adulto Mayor. En: Opioides en la práctica médica Ed. ACED, Bogotá 2009:37-44.

## QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES

### 4. USO DE OPIOIDES EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS

RICARDO SALAZAR, QUIOMAR AGUILAR

La cantidad de pacientes críticamente enfermos que es atendida por médicos de atención primaria es limitada, sin embargo, los editores de este manual consideran de utilidad que los profesionales de la salud refuerzen sus conocimientos en el manejo del dolor en estos casos.

El dolor constituye un importante problema en el cuidado y tratamiento del paciente críticamente enfermo. Las respuestas psicológicas, hemodinámicas, metabólicas y neuroendocrinas provocadas por un control inadecuado del dolor pueden provocar mayor morbilidad e incluso, mortalidad en los pacientes (1).

En estos pacientes, dada la complejidad, los opioides constituyen una de las herramientas más utilizadas para intentar restaurar el equilibrio fisiológico, con un espectro de acción que va desde la analgesia y sedación hasta el manejo de otras patologías que pueden mejorar, tales como, enfermedades cardiovasculares y del Sistema Nervioso Central (SNC).

#### Analgesia

Se define como ausencia de sensación de dolor ante estímulos nocivos.

En el entorno del paciente críticamente enfermo, el dolor se manifiesta de manera común debido a enfermedades preexistentes o trauma, procedimientos invasivos como dispositivos de soporte o monitoreo (toracotomía, catéteres, drenes, tubos endotracheales), o por acciones propias del cuidado general de los enfermos (curaciones o succión de secreciones).

El restablecimiento de la homeostasis posterior a una lesión (como el trauma, posoperatorio o sepsis) es un proceso complejo que ocurre bajo una estrecha regulación neuroendocrina. A través de mecanismos neurohormonales, el dolor produce efectos sistémicos que son reconocidos como potencialmente deletéreos para estos pacientes como son la liberación de catecolaminas, el aumento en los niveles de vasopresina, el ascenso en la actividad simpática (midriasis, ansiedad, diaforesis), la aceleración del catabolismo, taquicardia, aumento en el consumo de oxígeno, taquipnea, alteración de la mecánica pulmonar, activación del eje renina-angiotensina- aldosterona, liberación de cortisol,

nas, alteración en la función del sistema inmune, aumento de la actividad plaquetaria, estado hipercoagulable, alteración en el control de la glicemia, isquemia miocárdica, asincronía paciente-ventilador y alteración del sueño (2).

Esta misma situación produce activación en los receptores de opioides, con liberación de β-endorfinas (cuyos niveles se encuentran elevados en una relación directa con la severidad del trauma), o de lipopolisacáridos (mecanismo para generar sepsis). También se observa esta actividad de opioides endógenos en pacientes llevados a ventilación mecánica, posoperatorios de cirugías abdominales, ginecológicas o en cavidad oral (3).

Se ha demostrado que una adecuada analgesia se asocia con menor agitación, reducción del tiempo de ventilación mecánica y de estadía en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), disminución de la cronificación de dolor y de síndrome de estrés post-traumático (4).

#### Evaluación del Dolor

La valoración del dolor es compleja en el paciente en UCI, por lo que la evaluación del dolor y la respuesta a la terapia debe ser guiada por una escala apropiada y ser registrada de una manera sistemática. Aunque existen diversas escalas para la evaluación del dolor, las más recomendadas para los pacientes conscientes y comunicativos son la Escala Visual Análoga (EVA) y la Escala Verbal Numérica (EVN), ambas con una buena correlación. Si el paciente no se puede comunicar debe ser valorado a través de observaciones subjetivas relacionadas a cambios del comportamiento, indicaciones fisiológicas y por cambios de estos parámetros luego de administrar medicamentos. Se desarrolló la Escala Comportamental del Dolor (BPS-Behavioral Pain Scale) para medir la severidad en pacientes sedados; en ventilación mecánica e inconscientes; la cual se validó en inglés, en pacientes críticamente enfermos. La BPS evalúa expresión facial, movimientos de miembros superiores y acoplamiento a la ventilación mecánica (5).

También se diseñó otra escala denominada Herramienta de Observación de Dolor en Cuidado Crítico (CPOT -siglas en inglés-) para pacientes en ventilación mecánica

#### Escala de Campbell

##### Escala de evaluación del dolor y comportamiento para pacientes con Imposibilidad para comunicarse de forma espontánea

	0	I	2
Musculatura facial	Relajada	Tensión Mueca de dolor	Dientes apretados
Tranquilidad	Relajada	Inquietud	Movimientos Frecuentes
Tono Muscular	Normal	Aumentado	Rígido
Respuesta Verbal	Normal	Queja, lloro, gruñidos	Queja, lloro, gruñido elevados
Confortabilidad	Tranquilo	Se tranquiliza con la voz	Difícil confortar

##### Rango puntuación:

0: No dolor  
1-3: Dolor leve – Moderado

4-6: Dolor moderado – Grave  
>6: Dolor intenso

verbales y no verbales; evalúa 4 dominios del comportamiento: expresión facial, movimientos, tensión muscular y sonidos bucales o adaptación al ventilador (6).

En los pacientes que no pueden comunicarse se recomienda la escala de Campbell, está diseñada no solo para evaluar la presencia de dolor, sino para cuantificar su intensidad, incluye gestos faciales, movimientos, tono postural, expresiones preverbales y la posibilidad de tranquilizar sin aumentar la analgesia al paciente. Su graduación del dolor del 1 al 10 la hace más equiparable a las escalas usadas en los pacientes conscientes.

Sin embargo, el uso de esta escala está poco extendido y necesita ser validada. Se deben evitar puntuaciones de dolor superiores a 3 puntos en la escala EVA y en la de Campbell (7).

#### Opioides Usados en UCI

Los opioides más utilizados son tramadol, morfina, fentanilo, hidromorfona y remifentanilo (8). Las intervenciones no farmacológicas son fundamentales en el manejo del dolor, entre las cuales están: una adecuada

posición del paciente, estabilización de fracturas y tubos, adecuada colocación del tubo endotraqueal (2 cm por arriba de la carina).

Muchos de los medicamentos que se utilizan de manera rutinaria para la sedación no proveen analgesia y pueden generar un trastorno de estrés postraumático, por lo que el uso de opioides se considera de primera línea en el manejo analgésico del paciente críticamente enfermo y ha demostrado tener un efecto sinérgico con los sedantes.

Las estrategias fundamentales de control del dolor en el enfermo críticamente enfermo son la administración de analgésicos opioides potentes vía parenteral y las técnicas analgésicas-anestésicas regionales.

#### Situaciones Especiales en el Paciente Críticamente Enfermo

- En pacientes críticos de edad avanzada hay disminución en el gasto cardíaco, reducción de la masa muscular y aumento del tejido adiposo, reducción del volumen plasmático y de los niveles de proteínas

## **QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES**

### **4. USO DE OPIOIDES EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS**

*RICARDO SALAZAR, QUIOMAR AGUILAR*

disueltos en él, reducción de la función hepática y renal, reducción del volumen y flujo sanguíneo cerebral, y por último, en los que la homeostasis se hace menos eficiente, la probabilidad de aumentar la toxicidad con el uso de morfina se debe a su metabolismo hepático y su excreción renal, por lo cual el fármaco de elección es remifentanilo (8).

2.- En pacientes obesos o con alteración del transporte metabólico y de la eliminación de los fármacos, los opioides que tienen una alta solubilidad aumentan el volumen de distribución (9).

3.- En casos de hipovolemia y de shock neurogénico se deben administrar fármacos que liberan la menor cantidad de histamina y que no produzcan vasodilatación, a fin de no empeorar el cuadro clínico. Los opioides de elección son fentanilo y remifentanilo.

4.- Los pacientes que ingresan por cuadro de dolor anginoso, infarto o edema agudo de pulmón necesitan analgesia intensa y se indica morfina por su acción venodilatadora.

#### **Analgesia Regional**

Las principales técnicas regionales utilizadas son bloqueo intercostal, analgesia interpleural y analgesia epidural (10).

#### **Conclusiones**

El paciente críticamente enfermo puede presentar dolor. Si llega al primer nivel de atención, se debe iniciar el manejo analgésico, de acuerdo a su condición hemodinámica, previo a la referencia a un nivel de mayor complejidad.

## **QUINTA PARTE: USO DE OPIOIDES EN POBLACIONES ESPECIALES**

### **5. USO DE OPIOIDES EN PACIENTES CRITICAMENTE ENFERMOS**

*RICARDO SALAZAR, QUIOMAR AGUILAR*

#### **REFERENCIAS:**

1. Chamarro Jambrina C, Romera Ortega MA, Pardo Rey C. Analgesia y sedación del paciente crítico. Presente y Futuro. *Med Intensiva.* 2004;2(3):1-4.
2. Vender JS, Szokol JW, Murphy GS, Nitsun M. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004 Nov;32(11 Suppl):S554-61.
3. Molina PE. Opioids and opiates: analgesia with cardiovascular, haemodynamic and immune implications in critical illness. *J Intern Med.* 2006 Feb;259(2):138-54.
4. Malchow RJ, Black IH. The evolution of pain management in the critically ill trauma patient: Emerging concepts from the global war on terrorism. *Crit Care Med.* 2008 Jul;36(7 Suppl):S346-57.
5. Ahlers SJ, van Gulik L, van der Veen AM, van Dongen HP, Bruins P, Beltser SV, et al. Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU. *Crit Care.* 2008;12(1):R15. Epub 2008 Feb 16.
6. Puntillo K, Pasero C, Li D, Mularski RA, Grap MJ, Erstad BL, et al. Evaluation of pain in ICU patients. *Chest.* 2009 Apr;135(4):1069-74.
7. Erdek MA, Pronovost PJ. Improving assessment and treatment of pain in the critically ill. *Int J Qual Health Care.* 2004 Feb;16(1):59-64.
8. Payen JF, Chanques G, Mantz J, Hercule C, Auriant I, Leguillou JL, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients: a prospective multicenter patient-based study. *Anesthesiology.* 2007 Apr;106(4):887- 95; quiz 891-2.
9. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet.* 2000 Sep;39(3):215-31.
10. Prowse M. Postoperative pain in older people: a review of the literature. *J Clin Nurs.* 2007 Jan;16(1):84-97.

## **SEXTA PARTE: EDUCACION**

**1 EDUCACIÓN Y RECOMENDACIONES PARA GARANTIZAR  
LA SEGURIDAD EN EL USO DE OPIOIDES EN NIVEL PRIMARIO**

## SEXTA PARTE: EDUCACION

### 1. EDUCACIÓN Y RECOMENDACIONES PARA GARANTIZAR LA SEGURIDAD EN EL USO DE OPIOIDES EN NIVEL PRIMARIO

PAOLA ANDREA DÍAZ, PATRICIA BONILLA

Este capítulo ofrece recomendaciones y sugerencias útiles para el manejo de los opioides en casa por parte del profesional de salud, de los cuidadores y los pacientes. El objetivo es crear las condiciones y oportunidades para que el paciente y su red de apoyo sean competentes en el alivio del dolor durante todas las fases de la enfermedad. Con esto se fomenta el autocuidado y autonomía y se aumentan sus habilidades y capacidades para llevar a cabo un adecuado manejo de medicamentos opioides, a través de la responsabilidad compartida con el equipo de salud.

Lograr una adecuada capacitación para el manejo de opioides por el paciente y su red de apoyo, implica que los profesionales de la salud tengan conocimiento sobre (1):

1. Reacciones frente a la enfermedad e inicio de tratamientos
2. Capacidad de decisión
3. Dinámica familiar
4. Elementos importantes al final de la vida

La educación a los pacientes y cuidadores sólo se puede llevar a cabo a través de programas de sensibilización y capacitación en todos los niveles implicados en la atención del paciente, por lo cual se deben establecer métodos para lograr el acceso universal que cubra las necesidades del paciente y su red de apoyo.

#### Métodos de educación a los profesionales de la salud

1. Crear un programa educativo para los profesionales de la salud sobre el manejo de opioides en el paciente con dolor, en los diferentes niveles de atención (comunitaria, primaria y especializada). Estos programas deben contener:

- a. Farmacología de los opioides
- b. Indicaciones y forma segura de uso
- c. Efectos esperados e interacciones farmacológicas
- d. Vías de administración
- e. Uso de opioides en personas abusadoras de sustancias, conocimiento adecuado de términos (tolerancia e hiperalgesia, dependencia, adicción, pseudoadicción, ganancias secundarias)
- f. Adherencia terapéutica y factores asociados
- g. Factores culturales que afectan el uso de opioides
- h. Factores emocionales y problemas psiquiátricos que intervienen en el manejo del dolor (depresión, delirio, riesgo suicida)

Se debe establecer un programa de educación continua, mensual o bimestral, dictado por el personal del equipo de salud, que contenga módulos de teoría participativa y talleres.

2. Crear un programa educativo para pacientes y su red de apoyo que promuevan y faciliten el uso de opioides a todos los niveles de atención (comunitaria, primaria y especializada). Este programa debe contener:

- a. Características y evaluación del dolor
- b. Manejo de la receta de opioides
- c. Compra y resguardo de medicamentos opioides en el hogar
- d. Formas de uso y manejo de rescates, medidas para evitar la infra y sobredosificación secundaria a estrés de cuidadores
- e. Elaboración del diario de dolor (fármaco utilizado, rescates por horas, efectos esperados y medidas tomadas para efectos adversos)
- f. Medidas para el uso de fármacos en abusadores de sustancias (contrato escrito de monitorización)
- g. Medidas para el uso seguro de fármacos en pacientes con deterioro cognitivo
- h. Riesgo de polifarmacia, automedicación e interacciones farmacológicas
- i. Medidas no farmacológicas para el control de síntomas (dolor y disnea)
- j. Promoción de autocuidado del paciente y red de apoyo

Estas medidas pueden ser dadas al paciente y su red de apoyo por escrito en un tríptico o volante, durante la consulta, cuando se inicie la prescripción de los opioides. Una vez ofrecida la información, se debe asegurar que el paciente y su red de apoyo comprendieron la información y dar espacio para la resolución de dudas.

3. Crear un programa educativo para el personal encargado de la salud pública y servicio de farmacia. Estos programas deben contener:
  - a. Medidas para evitar el estigma de los pacientes que reciben opioides
  - b. Métodos para facilitar el acceso a los opioides en personas que tienen prescripción por personal entrenado y capacitado para el manejo de estos medicamentos.
  - c. Elaboración de un mapa de recursos humanos y farmacias donde se puedan adquirir los fármacos.
  - d. Elaboración de una base de datos de los pacientes que reciben opioides y medidas de monitorización
  - e. Establecer programas de sensibilización para reconocer el alivio del dolor como medida de buena práctica médica y un derecho del paciente terminal.

f. Establecer un programa de coordinación intersectorial para mejorar el acceso y monitorizar el uso adecuado de los opioides a nivel regional

#### Capacitación a Cuidadores

Los profesionales de la salud deben propiciar una reunión familiar previa al inicio del tratamiento con opioides con el fin de (2):

1. Identificar al cuidador principal responsable del paciente.
2. Establecer objetivos realistas del tratamiento, en busca de la mejoría de la funcionalidad física y psicosocial.
3. Detectar miembros de la familia con problemas actuales o relevantes en cuanto a uso de alcohol o sustancias ilícitas
4. Detectar miembros de la familia con problemas psiquiátricos, actuales o relevantes.
5. Establecer la persona encargada de la compra de los opioides

**Factores de Riesgo de Abuso (4):** el capítulo sobre manejo de opioides en dolor crónico no oncológico contiene información detallada sobre los riesgos de abuso y factores de riesgo. Se recomienda conocer y tomar las medidas de prevención recomendadas.

Los siguientes son los factores de riesgo en el uso de opioides en el hogar

1. Síndromes dolorosos complejos
2. Enfermedad avanzada y rápida escalada de opioides; necesidad de una vía de administración poco familiar para el paciente y su red de apoyo
3. Enfermedad avanzada en pacientes que desean morir en el hogar con pobre red de apoyo social
4. Altos niveles de fatiga (fisiológica, psicológica y social)
5. Factores económicos
6. Historia de abuso de sustancias o presencia en el hogar de factores de riesgo de adicciones

#### Riesgos en el Hogar (5)

- a. En pacientes que viven solos:
  - Posibilidad de olvidar dosis
  - Tomar más medicamentos de los prescritos por el equipo de salud
  - Tomar doble dosis de medicamentos

- b. Factores asociados
  - Demencia
  - Olvidos
  - Efecto de otros medicamentos prescritos
  - Falta de alivio instantáneo de dolor
  - Falta de medicaciones de acción prolongada

#### Soluciones:

- Dejar la dosis requerida en pastilleros
- Tener un familiar responsable de la administración de medicamentos

#### Periodo de Transición del Hospital al Hogar

La tabla 1 incluye las recomendaciones para asegurar la analgesia durante el periodo de transición del hospital al hogar así como una lista de las acciones que no se deben hacer (4)

## SEXTA PARTE: EDUCACION

### 1. EDUCACIÓN Y RECOMENDACIONES PARA GARANTIZAR LA SEGURIDAD EN EL USO DE OPIOIDES EN NIVEL PRIMARIO

PAOLA ANDREA DÍAZ, PATRICIA BONILLA

**Tabla 1**

<b>Factores que facilitan la Continuidad del Control del Dolor Durante el Período de Transición del Hospital al Hogar</b>	
<b>Lo que no se debe hacer</b>	<b>Lo que se debe hacer</b>
Enviar el paciente a casa dentro de las primeras 24 horas del cambio de vía para la administración de opioides, sin haber educado a la familia e identificado al cuidador responsable	Asegurarse de que los medicamentos prescritos están disponibles en la farmacia cercana de su comunidad
Enviar el paciente a casa sin instrucciones escritas sobre dosis y efectos adversos	El paciente entendió antes de salir del hospital las indicaciones y recomendaciones
Enviar el paciente a casa sin un número telefónico para aclaración de dudas sobre su tratamiento con opioides	El paciente tiene medicamentos suficientes para continuar el manejo del dolor en el hogar
Enviar a casa sin régimen de higiene intestinal	Si el paciente es enviado a casa con bomba de infusión, dar medicación oral para las primeras 48 horas, a fin de cubrir la analgesia en caso de ocurrir un problema mecánico con la bomba

#### Responsabilidad del Equipo de Salud (6)

1. Revisar todos los medicamentos y sustancias que el paciente está recibiendo, incluyendo aquellos que no tengan prescripción médica.
2. Revisar periódicamente la lista de medicamentos y estandarizar el proceso de cambios en cada visita.
3. Establecer medidas de coordinación entre todos los equipos y profesionales participantes en la atención del paciente para la administración de medicamentos.

#### Medidas de Seguridad

1. Caídas (7)
 

El uso concomitante de cuatro o más medicamentos, así como el uso de opioides o medicamentos psicotrópicos pueden ser un factor de riesgo para caídas en el paciente anciano, terminal o debilitado, por lo cual se debe establecer un programa de prevención para educar al paciente y la familia, que tome en cuenta:

  - Evitar medicamentos innecesarios
  - Modificaciones ambientales: mejorar la luz, remoción de objetos peligrosos
  - Enfatizar en qué medicamentos pueden aumentar el riesgo y asegurar que el paciente sea asistido

La red de apoyo debe tener conocimiento de los cambios generados en los últimos días que afecten el consumo de

opioides y la manera de abordarlos en el hogar. La Tabla 2 resume estos cambios.

#### Educación a Pacientes y Red de Apoyo

1. Signos y síntomas que indican inadecuada analgesia:
  - Dolor severo continuo
  - Incremento de uso de las dosis de rescate
2. Signos y síntomas que indican una posible dosis alta de opioides
  - Aumento de sedación, control del dolor
  - Miosis o alteraciones visuales
3. Educar al paciente sobre
  - Evitar la descontinuación repentina del fármaco, sin consulta a su equipo tratante
  - Signos y síntomas de síndrome de retiro: dolor, irritabilidad, dolor abdominal, diarrea, diaforesis, escalofrío, anorexia, náusea o vómito, taquicardia, nerviosismo, insomnio, debilidad
4. Antes de iniciar cualquier terapia alternativa o complementaria, se debe preguntar al médico si no interfiere con los medicamentos que él le recetó.
5. Todos los frascos y cajas entregadas en la farmacia deben tener etiqueta oficial y registro, si existe alguna duda, no se debe comprar el medicamento.

#### Puntos Clave (9)

1. El uso adecuado y racional de los opioides lleva a

mejoría de la funcionalidad física y psicosocial del paciente con dolor. Existen algunos casos de falla en la respuesta o presencia de efectos adversos que muchas veces el paciente siente que no puede tolerar.

2. El control del dolor es una responsabilidad compartida entre el paciente, su red de apoyo y equipo de salud. Incumplir el tratamiento prescrito, utilizar fármacos o sustancias sin prescripción médica o automedicarse pueden complicar la salud del paciente.

3. Al acudir a una cita médica es importante que el paciente:

- Asista acompañado y se asegure de llevar sus lentes o gafas, así como los auxiliares auditivos en caso de utilizarlos.
- Reciba las explicaciones de manera verbal y escrita, revise la receta y asegúrese de poder leerla sin ayuda de la persona que la escribió
- Pregunte sobre la manera de utilizar el fármaco, dosis fijas y rescates; Conozca para qué se utiliza, cantidad de medicamento que debe tomar por dosis, horario, presentaciones existentes en las farmacias y sitios donde se pueda conseguir, costo aproximado y tiempo requerido para ver los resultados en el alivio de su dolor.
- Conozca los efectos que pueden presentarse y la manera de aliviarnos
- Sepa si el medicamento puede ser partido, triturado o sacado de la cápsula.

Al acudir a la farmacia:

1. Tratar de acudir siempre a la misma farmacia (si es de su confianza). Revisar la receta original antes de salir y verificar que los nombres correspondan en la etiqueta y que el fármaco no haya caducado.
2. Nunca debe recibir medicamentos de personas que no conozca o recetados por el personal de la farmacia. Los opioides sólo los debe recetar el médico encargado del dolor.
3. Si tiene problemas para ver los nombres, debe solicitar que alguien lo acompañe.
4. Antes de iniciar cualquier terapia alternativa o complementaria, se debe preguntar al médico si no interfiere con los medicamentos que él le recetó.
5. Déjelos fuera del alcance de los niños, pacientes con alteración cognitiva o mascotas.
6. Almacene los medicamentos siguiendo las instrucciones (evite dejarlos en la cocina cerca de la estufa, el baño o el automóvil o en un sitio donde se los puedan robar).
7. Si es necesario desecharlo, pregunte a su médico o personal de la farmacia cuál es la mejor forma de hacerlo. Evite botarlo en el envase original, para que no pueda ser reutilizado.

#### El paciente debe recibir los siguientes consejos:

- Los medicamentos son exclusivamente para el paciente, no se deben compartir.
- Antes de suspender el tratamiento con opioides, pregunte directamente al médico que se los recetó. Si tiene alguna duda sobre la receta, consulte con su médico.
- Al iniciar el tratamiento con opioides, escriba en una libreta la dosis, el número de rescates que requirió para el adecuado alivio del dolor y las reacciones que presentó con la toma del medicamento.
- Mantenga en un lugar visible un papel con el nombre del médico que le recetó el opioide, teléfono de contacto y farmacia donde compró el fármaco.
- Siempre tenga sus registros actualizados. En este registro escriba también el nombre de todos los medicamentos o productos que está recibiendo y llévelo siempre a la consulta médica.
- Antes de tomar los medicamentos
- Revise que esté en el empaque original y lea la etiqueta.
- No cambie los medicamentos del envase original, si utiliza pastillero y se le olvida el orden, es preferible desecharlo. Asegúrese de que está tomando el medicamento indicado a la dosis recomendada. Para guardar los medicamentos
- Utilice un lugar seguro y manténgalo en el envase original.
- Déjelos fuera del alcance de los niños, pacientes con alteración cognitiva o mascotas.
- Almacene los medicamentos siguiendo las instrucciones (evite dejarlos en la cocina cerca de la estufa, el baño o el automóvil o en un sitio donde se los puedan robar).
- Si es necesario desecharlo, pregunte a su médico o personal de la farmacia cuál es la mejor forma de hacerlo. Evite botarlo en el envase original, para que no pueda ser reutilizado.

## SEXTA PARTE: EDUCACION

Indice

### 1. EDUCACIÓN Y RECOMENDACIONES PARA GARANTIZAR LA SEGURIDAD EN EL USO DE OPIOIDES EN NIVEL PRIMARIO

PAOLA ANDREA DÍAZ, PATRICIA BONILLA

#### Evite la automedicación

*Automedicarse es una costumbre de la población, los medicamentos son recomendados por amigos, vecinos, personal de las tiendas o por cuenta propia para mejorar un problema de tipo físico o mental. Por lo general, no se conoce toda la información del medicamento y esta forma indiscriminada e irresponsable de consumo llevan a riesgo de:*

1. Daños a la salud que pueden llegar a ser fatales.
2. Aumentar el riesgo los efectos de la suma de dos o más fármacos en el cuerpo, lo cual puede empeorar los síntomas o causar nuevas molestias.

*La automedicación no permite un adecuado seguimiento de los pacientes y produce otros riesgos para la salud.*

Cambios	Efectos	Prevención de problemas en el hogar
Alteraciones de la movilidad	Aumento de riesgo de estreñimiento  Dificultad para tener acceso al fármaco	Extremar medidas de laxantes  Acondicionar medidas en el hogar para fácil acceso al fármaco (dosis de horario y rescate)
Disminución del consumo de líquidos	Aumenta de riesgo de acumulación de metabolitos tóxicos de opioides y sus efectos adversos	Educar al paciente y red de apoyo sobre signos de alarma de toxicidad por opioides  Educar a la familia sobre signos de dificultad para deglutar líquidos (tos, señales de angustia)
Dificultad para deglutir medicamentos	- Aumenta la demanda de las necesidades de cuidado	Educar a la red de apoyo en el manejo de la vía subcutánea como alternativa al perder la vía oral - Enseñar la lista de medicamento que pueden ser administrados por esta vía
Delirio	- Genera estrés en el paciente, red de apoyo y equipo de salud	Instruir sobre medidas ambientales  Instruir sobre necesidades de rescate según condiciones del paciente

## **SEXTA PARTE: EDUCACION**

### **1. EDUCACIÓN Y RECOMENDACIONES PARA GARANTIZAR LA SEGURIDAD EN EL USO DE OPIOIDES EN NIVEL PRIMARIO**

**PAOLA ANDREA DÍAZ, PATRICIA BONILLA**

#### **REFERENCIAS:**

1. Labott S. Understanding a Patient's Wishes to Die. Clinical Case Studies. 2006; 5; 220-230
2. Recommendations for the Appropriate Use of Opioids for Persistent Non-Cancer Pain. A consensus statement prepared on behalf of the Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Royal College of Psychiatrists. 2004
3. Mid Trent Cancer Network – Information for Staff – Guidelines for Communicating Bad News with Patients and their Families – March 2006
4. Coyle N. Pain Management in the Home Current Pain and Headache Reports 2005, 9:231–238
5. Childress SB, Christensen AR. Improving Symptom Management at the End of Life in the Home Care Environment. Home Health Care Management Practice. 2007; 19; 360 – 363
6. McDonald MV, Peterson LE. Finding Success in Medication Management. Home Health Care Management Practice 2008; 20; 135 – 140
7. Gray J. Protecting Hospice Patients: A New Look at Falls Prevention. Am J Hosp Palliat Care. 2007; 24; 242-247
8. Harlos F. Anticipating And Preparing For Predictable Clinical Challenges In The Medical Care Of The Terminally Ill Person Wishing To Die At Home. September, 2002. Disponible: <http://palliative.info> Consultado 25-08-2009
9. Gamble Sánchez-Gavito A. Medicinas y el riesgo de automedicación. Manual de prevención y autocuidado para las personas adultas mayores. 2000: 67-70

## **SEPTIMA PARTE: RECURSOS ADICIONALES**

## SEPTIMA PARTE: RECURSOS ADICIONALES

### 1. SITIOS WEB Y REFERENCIAS

#### Organizaciones Internacionales y Multilaterales

1. Organización Mundial de la Salud- sección de Cuidados Paliativos (en inglés) <http://www.who.int/cancer/palliative/en/>
2. Organización Mundial de la Salud. Programa de Acceso a Medicamentos Fiscalizados (en inglés) [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/access\\_Contr\\_Med\\_en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/access_Contr_Med_en/index.html)
3. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) <http://www.incb.org/incb/es/index.html>
4. International Association for Hospice and Palliative Care (IAHPC) [www.hospicecare.com](http://www.hospicecare.com)
5. International Observatory in End of Life Care (en inglés) <http://www.eolc-observatory.net/>
6. Día Mundial de los Hospicios y Cuidados Paliativos (World Hospice and Palliative Care Day – en inglés) <http://www.worldday.org/>
7. Pain and Policy Studies Group (PPSG) Centro Colaborador de la OMS <http://www.painpolicy.wisc.edu/>
8. International Association for the Study of Pain (IASP) (en inglés) <http://www.iasp-pain.org//AM/Template.cfm?Section=Home>

#### Asociaciones Regionales para Latinoamérica

1. Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos (ALCP) [www.cuidadospaliativos.org](http://www.cuidadospaliativos.org)
2. Federación de Asociaciones de Dolor y Cuidados Paliativos de Centroamérica y el Caribe (FEDOPACC) [www.fedopacc.com](http://www.fedopacc.com)
3. Federación Latinoamericana de Asociaciones para el Estudio del Dolor (FEDELAT) <http://galenored.com/fedelat/>

#### Asociaciones/Sociedades Nacionales

1. Academia Nacional de Medicina Paliativa (Brasil) <http://www.paliativo.org.br/home.php>
2. Asociación Argentina de Medicina y Cuidados Paliativos (AAMyCP) <http://www.aamyp.org.ar/>
3. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos (ABCP) <http://abcpalativos.wordpress.com/>
4. Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED) <http://www.dolor.org.co/>
5. Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD) <http://www.ametd.com.mx/index.html>
6. Asociación Venezolana para el Estudio del Dolor (AVED) <http://aved-dolor.org/index.html>
7. Sociedad Peruana de Cuidados Paliativos <http://paliativoperu.org/resenaspcc.html>
8. Sociedad Uruguaya de Cuidados Paliativos <http://www.cuidadospaliativos.org.uy/>
9. Asociación Colombiana de Cuidados Paliativos Contacto: Dr. Jairo Moyano [jairo\\_moyano@hotmail.com](mailto:jairo_moyano@hotmail.com)
10. Asociación Chilena para el Estudio del Dolor <http://www.ached.cl/>
11. Asociación Costarricense de Medicina Paliativa y Medicina del dolor [acmpymd@costarricense.cr](mailto:acmpymd@costarricense.cr)
12. Asociación Dominicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor y Cuidados Paliativos [bethaniamartinez@hotmail.com](mailto:bethaniamartinez@hotmail.com)
13. Asociación Guatameca para el estudio del Dolor <http://www.agetd.com/>
14. Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor (AMETD) <http://www.ametdac.com.mx/Conquista.php>
15. Asociación Panameña para el Estudio del Dolor <http://www.aped.com.pa/>
16. Asociación Paraguaya de Medicina y Cuidados Paliativos Contacto: [gimestral@tigo.com.py](mailto:gimestral@tigo.com.py)
17. Asociación Salvadoreña para el Estudio y Tratamiento del Dolor y Cuidados Paliativos (ASEDP). Contacto: Dr. Rolando Larín Lovo: [larinlovo@hotmail.com](mailto:larinlovo@hotmail.com)
18. Sociedad Ecuatoriana de Cuidados Paliativos <http://www.paliativosecuador.org/>
19. Sociedad Hondureña para el Estudio y Tratamiento del Dolor Contacto: Dr. Wilfredo Cruz Campos, [wcruczcampos@yahoo.es](mailto:wcruczcampos@yahoo.es)
20. Sociedad Venezolana de Medicina Paliativa <http://svmedicinapaliativa.com.ve/>

#### Referencias y Recursos Adicionales

1. Declaración de Corea [http://www.hospicecare.com/resources/pain\\_pallcare\\_hr/docs/Korea\\_Declaration.pdf](http://www.hospicecare.com/resources/pain_pallcare_hr/docs/Korea_Declaration.pdf)
2. Declaración y Compromiso – Tratamiento del Dolor y Cuidados Paliativos como Derecho Humano [http://www.hospicecare.com/resources/pain\\_pallcare\\_hr/docs/jdsc\\_esp.pdf](http://www.hospicecare.com/resources/pain_pallcare_hr/docs/jdsc_esp.pdf)
3. Declaración de Venecia para apoyar una agenda global en investigación en cuidados paliativos <http://www.hospicecare.com/dv/>
4. Gobierno de Chile – Guía Clínica: Alivio del dolor por cáncer avanzado y cuidados paliativos (2005) [http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/AlivioDolorCpaliativosR\\_Mayo10.pdf](http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/AlivioDolorCpaliativosR_Mayo10.pdf)
5. Lista IAHPC de Medicamentos Esenciales en Cuidados Paliativos <http://www.hospicecare.com/resources/emedicine.htm> (descripción) <http://www.hospicecare.com/resources/pdf-docs/iahpc-list-en-sp.pdf> (lista)
6. OMS. Alivio del dolor y tratamiento paliativo en el cáncer infantil (1999) <http://whqlibdoc.who.int/publications/9243545124.pdf>
7. OMS. Alivio del dolor en el cáncer con una guía sobre disponibilidad de opioides (2<sup>da</sup> ed) (1996) <http://whqlibdoc.who.int/publications/9243544829.pdf>
8. OPS. Cuidados Paliativos: Guías para el manejo clínico <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/nc/palliative-care.pdf>

# *Uso de Opioides en tratamiento del DOLOR*

*Manual para Latinoamérica*

