

ACED

Opioides

en la
práctica médica

OPIOIDES EN LA PRÁCTICA MÉDICA

Editores

JOHN JAIRO HERNÁNDEZ CASTRO
CARLOS MORENO BENAVIDES

ISBN: 978-958-99040-1-5



ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR - ACED



OPIOIDES EN LA PRÁCTICA MÉDICA



OPIOIDES

EN LA

PRÁCTICA MÉDICA

EDITORES

JOHN JAIRO HERNÁNDEZ CASTRO
CARLOS MORENO BENAVIDES



© **ACED**

Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor
E-mail: dolor@cable.net.co; admdolor@cable.net.co

ISBN: 978-958-99040-1-5

Todos los derechos reservados.

Esta obra puede ser reproducida parcialmente,
para su utilización con fines no comerciales,
bajo la condición de citar los autores y la fuente.

Armada digital e impresión:
Editora Guadalupe S.A.
Tels.: 2690788 - 5627250
E-mail: ediguada@yahoo.es
Bogotá, D.C., 2009

Printed and made in Colombia - Impreso y hecho en Colombia

**ASOCIACIÓN COLOMBIANA
PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR**

JUNTA DIRECTIVA

Dr. Jorge Daza Barriga

Dr. Juan Carlos Acevedo González

Dra. Patricia Gómez López

Dra. Ginna García Parra

Dr. Mario Granados Sandoval

Dra. Sandra Flores Rojas
Dr. Polidoro Saavedra Espitia
Dr. Omar Gomezese Ribero

CONTENIDO

	Pág.
LOS AUTORES	IX
PRÓLOGO	XIII
ASPECTOS BÁSICOS DE LA FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES	
Mariana Vallejo & Franklin Ruiz	1
OPIOIDES EN NIÑOS	
Sandra Patricia Flórez Rojas	19
OPIOIDES EN EL ADULTO MAYOR	
Ricardo Salazar	37
ANALGESIA OPIOIDE EN EL POSTOPERATORIO	
Adriana Cadavid	45
OPIOIDES EN URGENCIAS	
José Nel Carreño R. & Sonia Jiménez	67
OPIOIDES EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO	
Juan Mauricio Pardo Oviedo	85
OPIOIDES EN DOLOR NEUROPÁTICO	
John Jairo Hernández Castro & Carlos Moreno Benavides	97
OPIOIDES EN CÁNCER Y CUIDADO PALIATIVO	
Ricardo Salazar	111

	Pág.
OPIOIDES Y EMBARAZO	
Pío Iván Gómez Sánchez	119
OPIOIDES INTRATECALES	
Miguel Ángel Cruz Correa	135
INTOXICACIÓN POR OPIOIDES	
Alejandra Salcedo Monsalve	153
ADICCIÓN A OPIOIDES EN EL MANEJO DEL DOLOR CRÓNICO	
Nancy Moreno	173
ÉTICA EN EL USO DE OPIOIDES PARA MANEJO DEL DOLOR	
Ana Isabel Gómez Córdoba	199

LOS AUTORES

ADRIANA CADAVID PUENTES

Médica Anestesióloga y Algesióloga. Coordinadora de la Clínica del Dolor, Hospital San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia. Coordinadora del grupo de interés en dolor agudo y postoperatorio, Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor –ACED–. Miembro Activo International Association for the Study of Pain. Medellín, Colombia.

JOSÉ NEL CARREÑO R.

MIGUEL ÁNGEL CRUZ CORREA

SANDRA PATRICIA FLÓREZ ROJAS

ANA ISABEL GÓMEZ CÓRDOBA

PÍO IVÁN GÓMEZ SÁNCHEZ

JOHN JAIRO HERNÁNDEZ CASTRO

SONIA JIMÉNEZ

CARLOS MORENO BENAVIDES

NANCY MORENO

JUAN MAURICIO PARDO OVIEDO

FRANKLIN RUIZ

RICARDO SALAZAR

ALEJANDRA SALCEDO MONSALVE

MARIANA VALLEJO

PRÓLOGO

opos

laudare

tos **Las actitudes y los conociemien-**

Los impedimentos económicos y logísticos

NACIONAL DE PACIENTES CON DOLOR

RED

Association

National Twilight Sleep

Jorge Daza Barriga, MD
Presidente ACED

ASPECTOS BÁSICOS DE LA FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

MARIANA VALLEJO
FRANKLIN RUIZ

EL SISTEMA OPIOIDE ENDÓGENO

El sistema opioide está compuesto por péptidos opioides endógenos y receptores opioides (Tablas 1 y 2). Este sistema tiene varias funciones; la más conocida es la modulación inhibitoria de la sensación nociceptiva. El sistema opioide también se ha identificado en otros tejidos como en el sistema inmune, en las células cromafines y en el tejido reproductivo, pero allí sus funciones aún no son bien conocidas.

Tabla 1. Receptores opioides (en paréntesis la nueva clasificación).

μ	κ	δ
mu (MOR)	kappa (KOR)	delta (DOR)

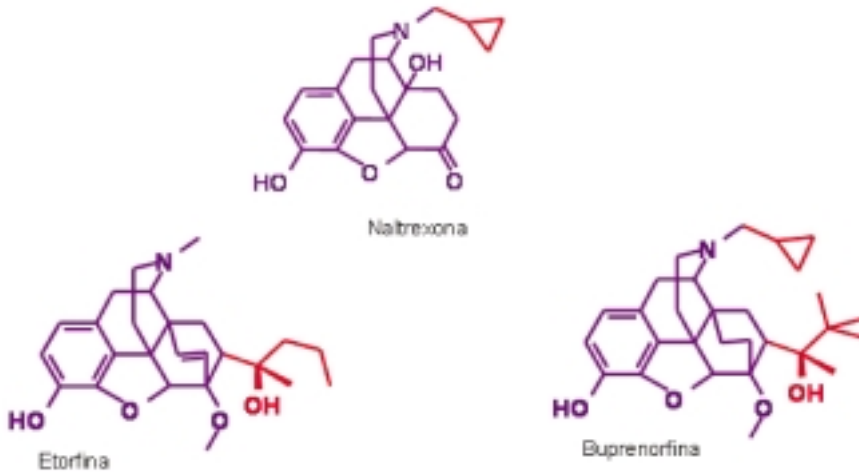
ESTRUCTURA QUÍMICA DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

El grupo de los analgésicos opioides incluye fármacos naturales como la morfina y la codeína, derivados semisintéticos como la buprenorfina y la oxiconona, y sustancias sintéticas como tramadol, tapentadol y fentanilo.

La estructura química de la morfina fue la base para el desarrollo de otras moléculas opioides. Al cambiar las cadenas laterales de la molécula (Figura 1) se puede modificar la interacción del opioide con los receptores opioides y su potencia.

Tabla 2. Sistema opioide endógeno: ligandos y receptores.

Familias	Péptidos transmisores	Receptores y afinidad	Analgesia
Encefalinas	Metencefalina Leuencefalina	delta>mu	Espinal, supraespinal, periférica
Endorfinas	Betaendorfina	mu>delta>> kappa	Supraespinal, periférica
Dinorfinas	Dinorfina A Dinorfina B	kappa>>mu	Espinal, supraespinal
Endomorfinas	Endomorfina 1 Endomorfina 2	mu >> kappa	Espinal, supraespinal
Orfanina FQ	Nociceptina	ORL 1	Espinal Hiperalgnesia supraespinal

Figura 1. Estructura molecular de los opioides

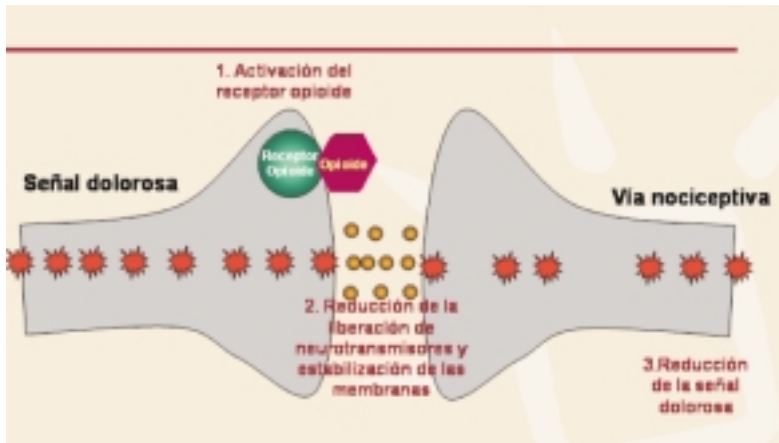
Se muestra la estructura de la morfina (agonista del receptor opioide mu), de la naltrexona (antagonista de los receptores opioides) y de la buprenorfina un agonista-antagonista.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los analgésicos opioides producen analgésica fisiológica pues simulan la acción de las endorfinas del cuerpo, se unen a sitios específicos denomi-

nados receptores opioides, localizados dentro y fuera del sistema nervioso central (SNC). En el SNC se encuentran en el nivel pre y postsináptico, en la región medular (espinal) y supramedular (supraespinal). El principal efecto de los opioides es la disminución del componente sensorial y de la respuesta afectiva al dolor. El efecto analgésico se consigue a través de dos mecanismos de acción (Figura 2):

Figura 2. Opioides: Mecanismos de Acción



Los analgésicos opioides, simulan la acción de las endorfinas del cuerpo, se unen a sitios específicos denominamos receptores opioides y ocasionan reducción de la liberación de neurotransmisores y estabilización de las membranas.

- a. *Bloqueo de la transmisión sináptica:* los opioides afectan la transmisión de señales inhibiendo la liberación presináptica de neurotransmisores excitatorios como la sustancia P;
- b. *Estabilización de las membranas:* los opioides producen estabilización de las membranas neuronales ocasionando hiperpolarización neuronal, modulando la entrada de potasio y de calcio a la célula, lo que conlleva desensibilización de la membrana postsináptica a la acción de la sustancia P. Estas dos acciones se traducen en disminución de la transmisión neuronal, con la producción consiguiente de analgesia.

Receptores. ¿Qué hacen?

Para entender la farmacología de los opioides debemos conocer las interacciones de estos analgésicos con los receptores. Los opioides ejercen

su efecto farmacológico mediante interacción con diferentes receptores, que se encuentran en el SNC, pero también en algunos tejidos periféricos. Los receptores opioides son proteínas que se encuentran en las superficies celulares y que atraviesan la membrana celular, conectando con otras moléculas en el interior de la célula. Al unirse a un opioide, el receptor transfiere una señal desde la parte externa hacia la parte interna de la célula, iniciando una cascada de eventos electroquímicos que generan una respuesta celular.

Utilizando una analogía podemos considerar las moléculas opioides como “llaves” y a sus receptores como “cerraduras”. La llave y la cerradura tienen que acoplarse para que se produzca una respuesta. Si el opioide puede unirse (“acoplarse”) y activar el receptor opioide (“abrir la cerradura”), “la puerta se abre” y se produce una respuesta celular. En el caso de los opioides, esta respuesta origina: (a) reducción de la liberación de neurotransmisores, y (b) estabilización de la membrana postsináptica; estos dos eventos producen reducción del dolor.

Aparte de la analgesia (efecto deseado), los opioides pueden producir efectos adversos (efectos indeseados). Esto es así porque la misma llave puede abrir diferentes puertas, lo que da lugar a un espectro amplio de actividades. Se han descubierto cuatro tipos de receptores opioides: μ , kappa, delta y ORL1.

Afinidad del opioide por el receptor: “¿Se acopla la llave a la cerradura?”

Debido a las diferentes estructuras de las moléculas opioides, algunas se acoplarán a un determinado tipo de receptor mejor que otras. El tipo y la intensidad de la respuesta celular producida por un opioide depende no sólo del receptor al cual puede unirse el opioide (“qué llave se acopla a cuál cerradura”), sino también en qué medida es funcional esta unión. La capacidad de unión de los opioides a los receptores se denomina afinidad del opioide por su receptor. La mayoría de los analgésicos opioides tienen una preferencia de unión (mayor afinidad) por el receptor de tipo μ .

Actividad intrínseca

El efecto desencadenado por la unión de un agonista con su receptor se denomina actividad intrínseca. En comparación con la afinidad, que se refiere “al ajuste de la llave a la cerradura”, la actividad intrínseca determina “la facilidad para girar la llave”.

En forma general, la relación entre la cantidad del fármaco administrado y la respuesta que éste produce no es una línea recta, sino una curva sigmoidea o en forma de S (curva dosis-respuesta) (Figura 3). Antes de que se inicie alguna respuesta se necesitará una determinada dosis (umbral); los aumentos posteriores en la dosis producirán un incremento en el efecto del fármaco (intervalo eficaz). El fenómeno que describe que, después de una determinada dosis, cualquier aumento posterior no produce mayor efecto se denomina *efecto techo*.

¿Qué son agonistas y antagonistas? Un agonista se define como una molécula que tiene afinidad por el receptor (unión) y que tiene actividad intrínseca (esta unión produce una respuesta). Un antagonista tiene afinidad por el receptor, pero no muestra actividad intrínseca (la llave se acopla a la cerradura, pero no puede girar). Un antagonista bloquea el efecto de un agonista ocupando el receptor e impidiéndole su unión con el agonista. Los agonistas se clasifican en puros y parciales. Los agonistas puros alcanzarán el máximo efecto posible. Los agonistas parciales tienen afinidad por el receptor y se unen a él, pero muestran una actividad intrínseca menor en comparación con un agonista puro. Aunque los agonistas parciales en el receptor μ muestran una actividad intrínseca menor, pueden producir un efecto analgésico completo.

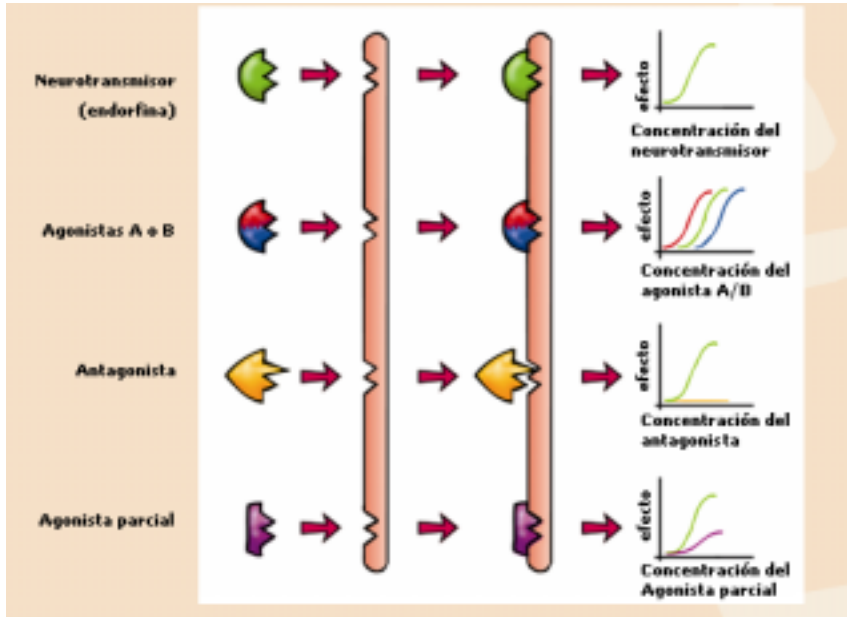
En la figura 3 se observa que el antagonista (naloxona) no tiene actividad intrínseca incluso con concentraciones elevadas. El agonista puro (morfina) tiene mayor actividad intrínseca. El agonista parcial (buprenorfina) tiene menor actividad intrínseca.

Los compuestos que son agonistas (puros o parciales) en un tipo de receptor y antagonistas en otro se denominan agonistas/antagonistas. Así, por ejemplo, la buprenorfina es agonista parcial en el receptor μ y antagonista en el receptor kappa.

Clasificación de los opioides con base en su relación con los receptores. De acuerdo con su interacción con los receptores endorfinicos, los analgésicos opioides se clasifican como “agonistas puros”, “agonistas parciales”, “agonistas-antagonistas” y “antagonistas” (Tablas 3 y 4).

¿Qué determina la potencia de un opioide? La potencia de un analgésico opioide depende de varios aspectos como afinidad, actividad intrínseca, fuerza de unión y tiempo de permanencia de la unión con el receptor. La potencia analgésica de la buprenorfina o del fentanilo es mayor que la

Figura 3. Categorías de opioides



La figura muestra varias curvas de dosis-respuesta. Se compara un transmisor natural endógeno que produce el máximo efecto posible (MEP) del 100%, versus un agonista potente A, un agonista menos potente B, versus un antagonista y versus un agonista parcial.

de morfina, porque se necesita una dosis menor para alcanzar el mismo efecto analgésico.

EFICACIA CLÍNICA

Debe diferenciarse la “potencia analgésica” de la “eficacia analgésica”, pues el efecto analgésico de una sustancia depende de factores como la farmacocinética (proceso de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un medicamento en el organismo) y de su farmacodinamia (el efecto fisiológico y la acción terapéutica). Adicionalmente la respuesta clínica puede estar influenciada por factores raciales y el sexo (Cepeda y cols., 2001; Cepeda y Carr, 2003).

Clasificación de los opioides con base en su potencia. En el ámbito clínico se ha impuesto la clasificación de opioides según su potencia:

Tabla 3. Clasificación de los opioides con base en su relación con los receptores.

Agonistas puros	Desencadenan una respuesta biológica máxima, p. e. morfina, meperidina, fentanilo, hidromorfona, oxycodona y codeína.
Agonistas parciales	No desencadenan una respuesta biológica máxima, independientemente de la concentración alcanzada, p. e. buprenorfina.
Agonistas-antagonistas	Simultáneamente, activan un receptor y bloquean otro. Generalmente activan el receptor kappa y bloquean el receptor mu, p. e. butorfanol y nalbufina.
Opioides atípicos	Actúan sobre receptores opioides y sobre el sistema monoaminérgico. Es el caso del tramadol, mezcla racémica de dos isómeros, uno de los cuales es agonista mu; el otro tiene un mecanismo monoaminérgico similar al de la amitriptilina. La combinación de estos mecanismos lo hace especialmente útil en el manejo del dolor neuropático.
Antagonistas	Se unen al receptor opioide, pero no producen ninguna respuesta, o bloquean la respuesta de un opioide, p. e. naloxona, naltrexona.

Tabla 4. Clasificación de los opioides con base en su relación con los receptores.

Agonistas puros	Agonistas/Antagonistas
<ul style="list-style-type: none"> • Morfina • Metadona • Fentanilo • Codeína • Tramadol • Dihidrocodeína • Oxycodona • Tapentadol 	<ul style="list-style-type: none"> • Nalorfina • Pentazocina • Nalbufina
	Agonistas parciales
	<ul style="list-style-type: none"> • Buprenorfina
	Antagonistas
	<ul style="list-style-type: none"> • Naloxona y naltrexona

opioides débiles (también llamados opioides menores) y opioides potentes o fuertes (también llamados opioides mayores). Esta clasificación es un tanto arbitraria, pero resulta útil como herramienta pedagógica y se hizo popular gracias a la recomendación de la OMS de emplear un enfoque escalonado en el manejo del dolor que propone, en forma esquemática, el uso de analgésicos no opioides en el primer escalón, de opioides débiles en el segundo paso y de opioides potentes en el tercer nivel. Este concepto ha sufrido varias adaptaciones y modificaciones, pero sin duda mantiene su utilidad (WHO, 1986; Eisenberg y cols., 2005; Rico, 2007).

Analgésicos del segundo paso de la escalera de la OMS. Los opioides débiles, como codeína o tramadol, se prescriben en dosis bajas para el alivio del dolor moderado y en dosis plenas cuando el dolor es más severo.

- *Codeína*: se debe tener en cuenta que un porcentaje importante de la población no puede transformar la codeína en morfina, por lo tanto en este grupo no habrá un efecto analgésico óptimo, pues la codeína es un profármaco que para lograr su efecto analgésico requiere biotransformarse en morfina (Granizo, 1999; Isaza, 2004).
- *Tramadol*: combina actividad opioide con inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina, por esta razón es útil en dolor nociceptivo y en dolor neuropático.
- *Dextropropoxifeno*: está en proceso de retiro en varios países debido a problemas de seguridad (MHRA, 2004).

Analgésicos del tercer paso de la escalera de la OMS. Morfina, hidromorfona, metadona, oxicodona, buprenorfina y fentanilo son los seis opioides más frecuentemente utilizados para el manejo del dolor severo (Pergolizzi y cols., 2008). Los criterios para su selección incluyen –pero no se limitan a ello– perfil de eficacia global y de efectos adversos, inicio de acción, interacciones farmacológicas, potencial de abuso, aspectos como costo y disponibilidad y, por supuesto, tipo (nociceptivo/neuropático, agudo/crónico) y severidad del dolor.

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

El mecanismo fisiológico que produce analgesia, es decir la fijación a receptores específicos, es también responsable de los efectos colaterales de

los opioides. Los efectos adversos de los analgésicos opioides son predecibles y es fácil anticiparlos haciendo profilaxis. Cuando los efectos adversos se presentan deben tratarse oportunamente.

Los efectos adversos pueden ser menores (o poco serios) como náusea, vómito, estreñimiento, mareo y confusión; estos efectos son previsibles, por lo tanto se pueden evitar haciendo profilaxis y cuando se presentan se pueden controlar. Con el uso de opioides también se pueden producir efectos adversos mayores o serios, como depresión respiratoria y dependencia psicológica (adicción); estos efectos también son previsibles y pueden evitarse con el uso correcto del fármaco, por ejemplo seleccionando la forma de administración y el tipo de paciente candidato a recibir opioides.

Lentificación del tránsito gastrointestinal: el estreñimiento se presenta porque hay receptores opioides localizados en el tubo digestivo que cuando se estimulan hacen que disminuya el peristaltismo (por tal razón opioides como el difenoxilato y la loperamida son empleados para el control de la diarrea). Se debe hacer profilaxis del estreñimiento desde el comienzo de la terapia analgésica con opioides, estimulando una adecuada ingesta de líquidos y de fibra, lo mismo que el ejercicio, la deambulación y la actividad física (Tabla 5). Se debe evaluar la función intestinal en cada visita de seguimiento y si es necesario, se debe prescribir un agente osmótico o estimulante de la motilidad, para proveer una evacuación intestinal regular. Si hay signos o síntomas de obstrucción no se deben utilizar agentes que estimulen la motilidad. Si hay impactación fecal, debe aliviarse con enema o remoción manual.

Supresión de la tos: los analgésicos opioides ocasionan supresión de la tos, de hecho los antitusivos más eficaces son los opioides. El efecto

Tabla 5. Manejo del estreñimiento inducido por opioides

Medidas básicas	
–	Nutrición rica en fibra/suplementos de fibra (plátano)
–	Abundante suministro de líquidos
–	Evitar el sedentarismo, estimular actividad física suficiente
 Terapia farmacológica	
–	Picosulfato de sodio 10-20 gotas
–	Macrogol 1-3 x un frasco
–	Lactulosa 3 x 1 (15-30 ml)
–	Sorbitol

antitusivo puede ser deseable o indeseable según las circunstancias; por ejemplo si un paciente hospitalizado pierde la capacidad de toser espontáneamente, será necesaria la intervención de terapia respiratoria para hacer manejo de las secreciones de las vías respiratorias y estimular al paciente a toser activamente a intervalos regulares.

Depresión respiratoria: la depresión respiratoria, definida como frecuencia respiratoria menor de 8 por minuto o saturación de oxígeno menor del 90%, puede ocurrir cuando se hace titulación rápida con dosis altas de opioides o en pacientes sensibles; por tal razón en los botiquines de urgencias siempre debe haber un antagonista de los opioides como la naloxona. Aunque se considera que la reacción adversa más peligrosa es la depresión respiratoria severa, rara vez se observa en pacientes que no tienen problemas pulmonares pre-existentes. Además es un fenómeno de instauración lenta y gradual, que es posible prevenir con adecuado entrenamiento del equipo de enfermería y del grupo familiar para detectar precozmente signos de alerta. Este riesgo potencial es diferente para cada opioide y para cada vía de administración (Dahan y cols., 2005). Se debe utilizar naloxona cuidadosamente para evitar una reversión abrupta con la consecuente reaparición del dolor y la aparición de una crisis autonómica.

Efectos sobre el estado de ánimo y sobre la conciencia: los analgésicos opioides pueden producir sedación o euforia.

Efectos cardiovasculares: debido a que los opioides pueden dilatar venas y arterias periféricas, pueden producir hipotensión ortostática, por lo que se debe instruir a los pacientes que sufren de mareo, a sentarse o recostarse cuando éste se presenta. Levantarse lentamente ayudará al paciente a prevenir el problema. Por las razones anteriores cuando se aplica un opioide por vía sistémica, debe hacerse lentamente.

Sedación: cuando se inicia la terapia con analgésicos opioides debe anticiparse una leve sedación y una alteración del desempeño cognoscitivo. Se debe instruir a los pacientes para que no conduzcan vehículos, ni usen maquinaria riesgosa. Los pacientes y cuidadores deben ser advertidos acerca del potencial de caídas y accidentes.

Náusea y vómito: puede requerir manejo con antieméticos, según necesidad (Tabla 6). La náusea leve usualmente se resuelve de forma espontánea en pocos días. Si la náusea persiste, puede ser apropiado ensayar un opioide alternativo. Los antieméticos deben ser elegidos entre aquellos con más bajo perfil de efectos colaterales.

Tabla 6. Náusea y vómito: principios de la terapia farmacológica.

- La administración de antieméticos, bien sea en forma profiláctica o terapéutica, debe hacerse con intervalos regulares.
- Usar dosis terapéuticas plenas: es frecuente la sub-dosificación.
- Si es necesario, se pueden combinar antieméticos con diferentes mecanismos de acción.
- Hacer la elección del medicamento de acuerdo con la causa de la náusea y el vómito.

Otros síntomas: los opioides pueden ocasionar prurito que puede ser tratado con antihistamínicos (p.e. cetirizina) (Tabla 7); también pueden inducir mioclonias que se alivian con el uso de opioides alternos o en casos severos con clonazepan.

Titulación: es el ajuste gradual de la dosis del analgésico, y es la mejor herramienta para prevenir la aparición de la mayoría de los efectos adversos. La titulación debe basarse en la necesidad individual.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Interferencia con la absorción: a pesar de que los opioides se caracterizan por retrasar el vaciamiento gástrico, disminuir la velocidad del tránsito intesti-

Tabla 7. Profilaxis y manejo de los efectos colaterales en la terapia con opioides.

Efecto colateral	Frecuencia	Tolerancia	1er. paso	2o. paso
Estreñimiento	aprox. 95%	-	Laxante	Cambio de la vía de administración
Náusea/vómito	aprox. 30%	✓	Antiemético	Rotación de opioides
Sedación	aprox. 20%	✓	Rotación de opioides	Aplicación espinal
Prurito	aprox. 20%	-	Rotación de opioides	Antihistamínicos. antagonistas opioides
Alucinaciones	aprox. 1%	-	Rotación de opioides	Haloperidol

nal y reducir las secreciones intestinales, es poca la relevancia clínica de estos efectos sobre la absorción de otros medicamentos (Tabarro y cols., 2005).

Interacciones metabólicas: el principal sistema enzimático para el metabolismo de los analgésicos opioides es el sistema de mono-oxigenasas (citocromo P450). Este sistema puede ser inhibido o inducido por otros medicamentos. Se han identificado más de 30 isoenzimas del CYP; las enzimas involucradas en el metabolismo de analgésicos son principalmente CYP3A4, CYP2D6 y la CYP1A2. Una comprensión clara de las interacciones del sustrato con los inhibidores y los inductores puede ayudar a predecir el riesgo de interacciones de algunos analgésicos (Tablas 8 y 9).

Fenitoína: puede disminuir el metabolismo de los opioides y, por lo tanto, prolongar su vida media, intensificando los efectos sobre el SNC y aumentando el riesgo de depresión respiratoria.

Tabla 8. Rutas metabólicas de algunos opioides de uso corriente.

Sustancia	Principal enzima metabolizadora	Comentarios
Codeína	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> - La O-desmetilación vía la CYP2D6 rinde morfina que es el metabolito activo; ésto es relevante dado que la mayor parte de la actividad analgésica es producida por el metabolito activo. - Se estima que el 7% de los latinoamericanos carecen de esta enzima, por lo tanto no se benefician del efecto analgésico de la codeína.
Metadona	CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> - Dado que los antirretrovirales y la rifamicina inducen la CYP3A4, se han informado casos de síndrome de abstinencia con la asociación de estos medicamentos.
Tramadol	CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> - El metabolismo vía la CYP2D6 rinde O-desmetil-tramadol que es un metabolito activo; sin embargo, esto es poco relevante dado que la mayor parte de la actividad analgésica es producida por la sustancia madre en forma racémica.

Tabla 9. Inductores e inhibidores de metabolismo hepático de opioides.

Inductores	Inhibidores
Antirretrovirales	Eritromicina
Carbamazepina	Ketoconazol / Fluconazol
Fenitoína	Fluoxetina
Rifampicina	Ranitidina
Hypericum (Hierba de San Juan)	Quinidina
	Ajo / melatonina / jugo de toronja

IMAO: no se recomienda asociar opioides con inhibidores de la mono-amino-oxidasa (IMAO) porque la interacción puede provocar estimulación del SNC y convulsiones. La reacción puede presentarse en pacientes que han tomado inhibidores de la MAO en los 14 días previos a la toma de opioides.

Ranitidina: puede disminuir el metabolismo de los opioides y, por lo tanto, prolongar su vida media.

Combinación de analgésicos opioides: no se recomienda combinar “agonistas puros”, como la morfina, con “agonistas antagonistas”, como la nalbufina. Existe evidencia experimental y práctica sobre algunas combinaciones de opioides que actúan como agonistas mu, por ejemplo buprenorfina más morfina (González-Escalada, 2004), buprenorfina más tramadol (Barutell, 2004).

Combinación de analgésicos opioides con no opioides: en general es recomendable asociar un opioide con acetaminofén, con AINES o con co-analgésicos según sea el caso (Raffa, 2001).

Combinación de analgésicos opioides con co-analgésicos: existe evidencia sobre la racionalidad de algunas combinaciones, por ejemplo morfina más gabapentina (Gilron y cols., 2005) y tramadol más gabapentina (Zepeda y cols., 2001; Dai y cols., 2008).

TOLERANCIA, ADICCIÓN Y DEPENDENCIA FÍSICA

Existen temores que limitan la utilización de los analgésicos opioides para el tratamiento del dolor. Estos temores son debidos, en parte, a la

confusión que existe en los conceptos de: tolerancia, adicción y dependencia física. Estos son fenómenos fisiológicos, que no son sinónimos, como veremos a continuación (Granizo, 2004).

Tolerancia: es una propiedad farmacodinámica y farmacocinética. Significa que con el paso del tiempo, se requiere aumentar las dosis del opioide para alcanzar el mismo efecto clínico observado inicialmente. Esta propiedad no es exclusiva de los opioides, también la tienen los anestésicos locales, los beta-bloqueadores o los vasopresores.

En los pacientes con dolor por cáncer, los requerimientos de opioides permanecen estables por tiempos prolongados; es necesario aumentarlos solamente cuando la enfermedad progresa, por ejemplo cuando aparecen nuevas metástasis. La tolerancia usualmente no limita la efectividad del tratamiento con opioides.

Dependencia física: es sinónimo de síndrome de abstinencia, propiedad farmacodinámica común a muchos medicamentos, como los antihipertensivos o los corticoides. Siempre debe realizarse una disminución progresiva de la dosis para evitar su aparición, y por lo tanto no debe ser ésta una razón para no administrar opioides. La dependencia física no quiere decir “dependencia psíquica” o “adicción”.

Adicción: es un fenómeno de comportamiento, en el cual existe la imperiosa necesidad de usar el analgésico, no para el control del dolor, sino para la obtención de un estado anímico especial. Contrario a lo que podría pensarse, los pacientes que reciben opioides para el manejo del dolor presentan con más frecuencia disforia que euforia. Varios estudios prospectivos han determinado que el riesgo de adicción con analgésicos opioides es bajo y se presenta especialmente en pacientes con historia previa de abuso de fármacos o antecedentes de problemas psicológicos.

ADENDUM

Meperidina y dextropropoxifeno: dos opioides en fase de retiro

Meperidina: por su toxicidad está contraindicada en pacientes con función renal alterada y en los que reciben antidepresivos inhibidores de la mono-amino-oxidasa. La meperidina se metaboliza a normeperidina, un metabolito tóxico que se excreta por vía renal. La normeperidina es irritan-

te del SNC, puede producir efectos que van desde disforia e irritabilidad hasta convulsiones. Estas acciones no son mediadas por receptores opioides y por lo tanto el uso de naloxona no es útil en estos casos. Estos efectos se han observado aún en jóvenes sanos a quienes se les ha administrado dosis suficientemente altas en el postoperatorio. Por lo tanto, la meperidina debe reservarse para uso a corto plazo. Estos hallazgos llevaron al retiro de la meperidina del listado de medicamentos esenciales de la OMS.

Dextropropoxifeno: este opioide, relacionado estructuralmente con la metadona, está en proceso de retiro en varios países debido al riesgo de arritmias cardiacas letales ocasionado por la acumulación de su metabolito el norpropofoxifeno, que tiende a acumularse, y que se ha demostrado que tiene efecto directo sobre los canales de sodio, ocasionando prolongación del QRS y arritmias ventriculares. Se han informado interacciones fatales con carbamazepina y alcohol, que han ocurrido incluso con el uso en rangos normales (MHRA 2004).

REFERENCIAS

- Barutell M. Utilización del parche transdérmico de buprenorfina y su compatibilidad con tramadol en dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; Supl V: 31-40.
- Cepeda MS, Carr AB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. *Anesth Analg* 2003; 97: 1464-1468.
- Cepeda MS, Roa JH, Ruiz F, et al. Ethnicity influences morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 351-361.
- Dahan A, Yassen A, Bijl H, et al. Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *BJA* 2005; 94: 825-834.
- Dai X, Brunson CD, Rockhold RW, et al. Gender differences in the antinociceptive effect of tramadol alone or in combination with gabapentine in mice. *J Biomed Sci* 2008; May 3. www.unboundmedicine.com/medline/ebm/record/18454325/full_citation
- Eisenberg E, Marinangeli F, Briján J, et al. Time to modify the WHO analgesic ladder. *Pain Clinical Updates* 2005; 13 (5): 1-4.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-1334.
- González-Escalada R. Dosis equianalgésicas, titulación y compatibilidad del parche transdérmico de buprenorfina con morfina. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; Supl V: 3-10.
- Granizo E. Implicaciones clínicas de la opiofobia en América Latina. *Rev Lat Farmacol Terap* 2004; 12 (1): 3-7.

- Granizo E. Polimorfismo genético y sus implicaciones en la farmacocinética de los opioides. Trabajo de ingreso a la Academia Ecuatoriana de Medicina. Quito, Enero 1999.
- Isaza C.A. Genotipificación de la CYP2D6 en población colombiana. Universidad Tecnológica. Pereira, Colombia 2004. caisaza@utp.edu.co
- MHRA (UK). Benefit risk evaluation for dextropropoxyphene. June 2004.
- Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, 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 WHO step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8 (4): 287-313.
- Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharmacy Therap* 2001; 26: 257-264.
- Rico MA. La Escalera Analgésica de la OMS Cumplió 20 Años: Historia y Desafíos. *RID* 2007; 2: 10-15. www.revistaiberoamericanadedolor.org
- Tagarro I, et al. Effect of a simple dose-escalation schedule on tramadol tolerability: Assessment in the clinical setting. *Clin Drug Invest* 2005; 25 (1): 23-31.
- WHO 1986. Cancer pain relief. Geneva. World Health Organization. 1986.
- Zepeda-Vázquez TC, Hernández-Santos JR, Tenopala-Villegas S. Manejo del dolor neuropático en el paciente diabético con tramadol vía oral comparado con la administración del mismo asociado a la Amitriptilina y Gabapentina. *Rev Mex Anest* 2001; 24: 84-87.

Anexo 1. Opioides vías de administración

Intervención	Comentarios
Epidural e Intratecal	<p>Cuando es posible usar esta vía, proporciona buena analgesia. Riesgo significativo de depresión respiratoria, algunas veces de comienzo tardío. Requiere monitoreo cuidadoso. El uso de bombas de infusión requiere equipo adicional y entrenamiento. Costoso si se emplean bombas de infusión.</p>
Intramuscular	<p>Las inyecciones son dolorosas; la absorción es errática. Evitar esta vía cuando sea posible.</p>
Intravenosa	<p>Es la vía de elección después de cirugía mayor, permite titular los bolos o hacer administración continua (incluyendo PCA).</p> <p>Requiere monitoreo especial, riesgo importante de depresión por dosificación inapropiada.</p>
Oral	<p>Tan efectivos como por vía parenteral, en dosis apropiadas.</p> <p>Es la vía de elección.</p> <p>Usar tan pronto se tolere medicación oral.</p> <p>Las formas “retard” son adecuadas para el manejo del dolor crónico.</p>
PCA (sistémica)	<p>Se recomienda la ruta intravenosa o subcutánea.</p> <p>Nivel bueno y estable de analgesia, bien aceptada por los pacientes. Requiere bombas de infusión y entrenamiento.</p>
Subcutánea	<p>Preferible a la vía intramuscular. Se debe usar cuando es necesario aplicar un volumen bajo en infusión continua y la vía intravenosa es difícil de mantener.</p>
Transdérmica	<p>Útil para el manejo del dolor crónico estable, cuando no es posible la vía oral y en pacientes polimedicados.</p> <p>Provee niveles plasmáticos estables y períodos largos de efectividad.</p> <p>Suprime el paso por el tracto gastrointestinal y evita el efecto metabólico de primer paso (paso por el hígado). Facilita la adherencia al tratamiento.</p> <p>Desventajas: sistema no adecuado para manejar el dolor agudo, posibilidad de irritación local en el sitio de aplicación.</p>

Anexo 2. Dosis recomendadas de algunos opioides en manejo de dolor agudo

Analgésico opioide	Dosis oral equianalgesica aproximada	Dosis parenteral equianalgesica aproximada	Dosis inicial recomendada para niños y adultos con más de 50 kg de peso corporal		Dosis inicial recomendada para niños y adultos con más de 50 kg de peso corporal	
			oral	parenteral	oral	parenteral
Opioides agonistas						
Codeína	130 mg c/3-4 h	7.5 mg c/3-4 h	60 mg c/3-4 h	60 mg c/2 h (intramuscular o subcutánea)	1 mg/kg c/3-4 h	No recomendada
Hidrocodona	30 mg c/3-4 h	No disponible	10 mg c/3-4 h	No disponible	0.2 mg/kg c/3-4 h	No disponible
Hidromorfona	7.5 mg c/3-4 h	1.5 mg c/3-4 h	6 mg c/3-4 h	1.5 mg c/3-4 h	0.06 mg/kg c/3-4 h	0.015 mg/kg c/3-4 h
Meperidina	300 mg c/2-3 h	100 mg c/3 h	No recomendada	100 mg c/3 h	No recomendada	0.75 mg/kg c/2-3 h
Metadona	20 mg c/6-8 h	10 mg c/6-8 h	20 mg c/6-8 h	10 mg c/6-8 h	0.2 mg/kg c/6-8 h	0.1 mg/kg c/6-8 h
Oxicodona	30 mg c/3-4 h	No disponible	10 mg c/3-4 h	No disponible	0.2 mg/kg c/3-4 h	No disponible
Oximorfona	No disponible	1 mg c/3-4 h	No disponible	1 mg c/3-4 h	No recomendada	No disponible
Tramadol	100 mg c/ 6 h	100 mg c/ 6 h ó 15 mg/hora	2 mg/kg c/6 h	1.5 mg/kg c/6 h	2 mg/kg c/6 h ¹	1.5 mg/kg c/6-8 h
Opioides agonista - antagonistas y agonista parciales						
Buprenorfina	No disponible	0.3-0.4 mg c/6-8 h	No disponible	0.4 mg c/6-8 h	No disponible	0.004 mg/kg c/6-8 h
Nalbufina	No disponible	10 mg c/3-4 h	No disponible	10 mg c/3-4 h	No disponible	0.1 mg/kg c/3-4 h

Fuente: USA. AHCPR Pub No. 92-0022 Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, Department of Health and Human Services.

OPIOIDES EN NIÑOS

SANDRA PATRICIA FLÓREZ ROJAS

INTRODUCCIÓN

Debido a múltiples características de los opioides, entre las que se encuentran su potencia, su eficacia y el bajo perfil de efectos secundarios, los opioides son el estándar para el control del dolor en múltiples escenarios, entre los que cabe destacar el control del dolor agudo postoperatorio y el dolor por cáncer principalmente.

En la población pediátrica hay consideraciones importantes para su uso, especialmente en la población neonatal. El conocimiento de las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, asociado a un juicioso monitoreo, permite que esta población se beneficie de su uso.

La presente revisión pretende definir las características de los principales opioides de uso en la población pediátrica, las dosis y vías de administración más usadas y recomendaciones generales para su manejo.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los opioides actúan uniéndose a receptores específicos en el cerebro, las neuronas de segundo orden, los terminales centrales de las fibras C en la médula espinal y en la periferia. De esta manera, activan los sistemas inhibitorios descendentes, inhiben la transmisión ascendente de la señal dolorosa e impiden la activación de nociceptores y la liberación de mediadores inflamatorios.

Hay varios tipos de receptores opioides. Los receptores μ son responsables de la analgesia espinal y supraespinal, y también median los efectos secundarios de los opioides, como la depresión respiratoria, el

íleo, la retención urinaria y el prurito. Los receptores κ proporcionan analgesia espinal y supraespinal, a la vez que miosis, sedación y disforia. Los receptores delta median analgesia supraespinal y espinal (Gold y Townsend, 2006).

Los receptores opioides pertenecen a la familia de receptores acoplados a la proteína G. La unión de un receptor a un agonista causa cambios conformacionales en el receptor, lo cual produce activación de proteínas intracelulares e inhibición de la actividad de la adenilciclase.

En condiciones de reposo la adenilciclase convierte ATP en AMPc. El AMPc actúa como un segundo mensajero dentro de la célula causando la activación de proteín-kinasas y la transcripción de proteínas genéticas. Al disminuir el AMPc se causa la inhibición de canales de calcio voltaje dependientes en las neuronas presinápticas, importantes en la liberación de neurotransmisores y la transducción de la comunicación neuronal. Se bloquea así la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato, la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

Se ha identificado la presencia de receptores opioides en la periferia, expresándose en tejido inflamado y células inmunológicas.

A diferencia del acetaminofén y los anti-inflamatorios no esteroideos, los opioides carecen de efecto techo.

Parte de su función requiere que crucen la barrera hemato-encefálica. Los coeficientes de partición y la liposolubilidad determinan la distribución, el inicio y la duración de acción de cada uno de ellos. Los opioides con mayor liposolubilidad tienen un inicio de acción más rápido debido a su acelerada distribución y capacidad de cruzar la barrera hemato-encefálica (p. e. el fentanilo).

Hay múltiples clasificaciones en los opioides, dependiendo de su unión al receptor y efecto (agonistas, agonistas/antagonistas, agonistas parciales, y antagonistas), de su origen (naturales, sintéticos, semisintéticos), y de su potencia (débiles, fuertes).

La morfina es el opioide modelo contra el que los otros se comparan, y es el más ampliamente utilizado.

IMPLICACIONES DEL USO DE OPIOIDES EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

El uso de opioides en poblaciones de alto riesgo podría tener algún impacto en la morbi-mortalidad global, atenuando las anomalías fisiológicas relacionadas con la respuesta al estrés. Este impacto no está claramente definido en la población pediátrica (Jablonka y Davis, 2005).

La atenuación de la respuesta al estrés puede mejorar el pronóstico cuando se usan durante procedimientos quirúrgicos en el recién nacido. ¿Se podrían extrapolar estos resultados al uso en UCI neonatal? Se argumenta que la ventilación mecánica se asocia a niveles de cortisol en las primeras semanas de vida, mayores aún de los que se ven en respuesta a cirugía, y el aumento en la concentración plasmática de hormonas de estrés en recién nacidos pretérmino se asocia con un aumento de riesgo en la mortalidad. Hay estudios que demuestran una menor incidencia de hemorragia periventricular y leucomalacia periventricular cuando se utilizan opioides en neonatos ventilados (Gevirtz, 2008).

Los opioides en niños pequeños pueden tener efectos benéficos al disminuir la respuesta al estrés, producir estabilidad hemodinámica, sincronía ventilatoria y mejoría en los parámetros de oxigenación.

La dosis óptima para un recién nacido determinado, en una indicación específica, no ha sido determinada. No hay datos suficientes en los estudios clínicos de la relación concentración/respuesta para opioides, debido a que se requiere la toma de múltiples muestras y esto plantea dilemas éticos en el desarrollo de este tipo de estudios. Es difícil, por lo tanto, evaluar la respuesta farmacodinámica en esta población.

Hay estudios que no muestran que los opioides tengan un efecto protector contra secuelas neurológicas, y en aquellos que estaban hipotensos, antes de la administración de morfina, y recibieron dosis mayores de 10 ug/kg/hora, se veía una mayor frecuencia de eventos neurológicos adversos. Esto hace concluir que el uso profiláctico de morfina en RN pretérminos deba considerarse cuidadosamente (Jablonka y Davis, 2005).

CONSIDERACIONES DEL FARMACODESARROLLO RELEVANTES PARA EL USO DE OPIOIDES

Composición corporal

Hay una mayor proporción de agua corporal total (80% al nacimiento contra un 60% en la vida adulta), y una distribución diferente en los compartimentos intracelular y extracelular. Antes del primer año de vida hay un predominio en el líquido extracelular (40% contra un 35% luego del primer año), y menor cantidad de líquido intracelular (20% en el primer año contra 40% después).

Del mismo modo hay una menor cantidad de músculo y grasa. La cantidad de grasa observada es del 1% a la semana 28 de gestación, 15% en el bebé a término y un 25% al primer año de vida. La masa muscular de un recién nacido es del 25% contra el 40% del adulto.

Estas diferencias hacen que la captación y almacenamiento de los medicamentos sean menores en los recién nacidos, que el volumen de distribución para medicamentos hidrosolubles sea mayor (Jablonka y Davis, 2005) y que exista mayor duración de acción para algunos medicamentos hidrosolubles como la morfina.

Unión a proteínas plasmáticas

La unión a proteínas es el principal determinante de la distribución de un medicamento. Las principales proteínas involucradas en el uso de opioides son la albúmina (que se une a morfina) y la α 1-glicoproteína ácida (que se une al fentanilo) (Jablonka y Davis, 2005).

Los niveles de albúmina y de α 1-glicoproteína ácida están disminuidos al nacimiento y alcanzan niveles adultos hacia el primer año de vida. Además hay diferencias cualitativas, dadas por un menor número de receptores para albúmina neonatal, lo que requiere una menor concentración de opioide para saturarla.

La disminución de los niveles plasmáticos de proteínas disminuye la unión proteica para muchos medicamentos, y resulta en mayores concentraciones del fármaco no unido y activo. Esto incrementa las posibilidades de sobredosis o toxicidad.

Sistemas hepáticos enzimáticos

Los sistemas enzimáticos del hígado están desarrollados de forma incompleta en concentración y actividad al momento del nacimiento. Los neonatos y lactantes tienen una maduración tardía de los sistemas hepáticos involucrados en la inactivación metabólica de las drogas.

Las enzimas de fase I (reducción y oxidación) alcanzan proporciones adultas en momentos variables. En el feto, la principal isoforma de enzima de citocromo es la CYP3A7; horas después del nacimiento aparecen la CYP2E1 y CYP2D6; y semanas después de nacer aparecen la CYP3A1 (que alcanza un 30 a 50% de los niveles del adulto entre los tres y doce meses de vida) y la CYP2C.

Las reacciones de conjugación (fase II) están severamente limitadas al nacimiento y no alcanzan proporciones adultas hasta los tres o cuatro meses. La actividad de la glucuronización en el feto y el recién nacido es de un 10 a 30% comparada con el adulto (Jablonka y Davis, 2005).

Las velocidades de maduración enzimática varían en cada individuo, pero para la mayoría el metabolismo ha madurado a los seis meses de edad. Hasta el 40% de los niños menores de 12 años carecen de la enzima que metaboliza codeína a morfina, lo cual se asociaría a inactividad de este medicamento en una proporción importante de la población.

Otra diferencia importante es el peso del hígado (5% en el recién nacido contra 2% en la vida adulta). Sin embargo, hay una disminución del flujo sanguíneo hepático en el recién nacido dada por una desviación de la sangre portal a través del ducto venoso permeable. Para drogas con alta extracción hepática como la morfina y el fentanilo, el aclaramiento es sensible a cambios en el flujo sanguíneo hepático. Luego del período neonatal, este hígado de mayor tamaño en niños de dos a seis años explicaría el aumento del aclaramiento hepático, y la necesidad de aumentar las velocidades de infusión o los intervalos (Jablonka y Davis, 2005).

Los analgésicos metabolizados en el hígado, como los opioides, tienen una vida media de eliminación prolongada en los neonatos. La aclaración de morfina en niños a término mayores de un mes es comparable a la de niños de uno a diecisiete años. En los primeros siete días de vida el aclaramiento es un 30% menor, y la vida media de eliminación es 1,7 veces mayor.

Maduración renal

En cuanto a la maduración renal, la filtración glomerular está poco desarrollada en el recién nacido y alcanza valores adultos entre los seis y doce 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 (Jablonka y Davis, 2005).

Función respiratoria

Los opioides suponen un mayor riesgo de hipoventilación en neonatos y lactantes pequeños por reflejos ventilatorios inmaduros en respuesta a la hipoxia e hipercapnia.

Los lactantes menores de dos o tres meses de edad y especialmente los infantes prematuros, tienen mayor riesgo de hipoventilación y depresión respiratoria en respuesta a los opioides, principalmente aquellos que se presentan con enfermedad pulmonar crónica de base (Greco, 2005). De ahí surgen las recomendaciones para usar las dosis más bajas posibles con infusiones lentas y niveles de monitoría adicional.

En resumen, la mayor proporción de agua corporal, menor unión a proteínas, menor actividad enzimática y alteraciones en el flujo sanguíneo hepático de los neonatos hacen que haya un mayor volumen de distribución, menor velocidad de aclaramiento hepático y mayores tiempos de vida media de eliminación, la cual, para la morfina, es de dos horas en los adultos, seis a ocho horas en los recién nacidos, y diez horas en los niños pretérmino.

¿Qué pacientes tienen mayor riesgo de eventos respiratorios adversos con el uso de opioides y, por tanto, requieren monitoría especial? Los menores de seis meses, los pacientes con historia de apnea de la prematurez, pacientes que reciban infusión continua de opioides por primera vez, los pacientes con anomalías craneofaciales y aquellos con apnea obstructiva del sueño.

Distribución de los receptores opioides

Los receptores opioides cambian su localización y distribución en el sistema nervioso central a medida que el neonato crece. En roedores adultos los receptores μ están ampliamente distribuidos en la lámina superficial del asta dorsal, mientras que en el feto de 24 semanas hay alta densidad

de ellos en la lámina superficial y profunda. En humanos alcanzan los niveles de los adultos hacia los dos o tres años.

Los receptores opioides en el neonato son más vulnerables a opioides exógenos, particularmente a los hidrosolubles como la morfina. La barrera hemato-encefálica inmadura permite mayor acumulación de agentes hidrosolubles que de otra manera no se acumularían en el cerebro (Taddio, 2004).

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los opioides pueden producir depresión respiratoria, hipotensión, bradicardia, rigidez de la pared torácica, retención urinaria, íleo, convulsiones. Las estrategias para disminuir estos eventos son inyectar bolos de manera lenta, y en el período neonatal limitar su uso a recién nacidos que se encuentren con ventilación mecánica.

La hipotensión que se observa con los opioides puede deberse a vasodilatación mediada por histamina, inhibición simpática directa o reducción en los reflejos barorreceptores (Greco, 2005).

La tolerancia se presenta con mayor frecuencia en pacientes que tienen infusión continua, a diferencia de los que reciben bolos intermitentes, y sobre todo con opioides sintéticos. Se ha descrito la aparición de tolerancia con fentanilo a dosis de 1,6 a 2,5 mg/kg, o con cinco a nueve días de tratamiento. La aparición de tolerancia en las unidades neonatales disminuye aplicando otras medidas de confort, rotando los opioides, y usando de forma concomitante medicamentos sedantes.

Las reacciones de retirada dan síntomas en el sistema nervioso central, sistema nervioso autónomo y en el sistema gastrointestinal. Luego de tres días de tratamiento, la suspensión abrupta se asocia a la aparición de irritabilidad, hipertensión, diaforesis, hipertermia y vómito. De nuevo, es más frecuente con el fentanilo que con la morfina. Se asocia con la dosis y la duración de la infusión. La duración de los síntomas es de 1 a 11 días. Para amortiguar su aparición se sugiere disminución gradual de la dosis: en el uso a corto plazo de opioides se debe disminuir, por día, un 25% a 50% de la dosis y suspender en dos a tres días; con el uso a largo plazo se sugiere disminuir de un 10% a 20% la dosis diaria y rotar el opioide antes de su suspensión (Collins, 2005).

Los efectos a largo plazo del uso de opioides están descritos en hijos de madres adictas a la heroína, como alteraciones en el vínculo parental, alteraciones en el número de receptores, en la respuesta analgésica, y cuadros de tolerancia cuando estos niños requieren analgesia opioide en la vida adulta. Probablemente, el uso médico de opioides en etapas tempranas del desarrollo no se asocie a dichas respuestas dado que hay de por medio dolor y respuesta al estrés.

No hay estudios en la literatura infantil del cuadro de hiperalgesia inducida por opioides. La administración de opioides puede causar el desarrollo de tolerancia aguda, y facilitación inducida del proceso nociceptivo, aumentando los requerimientos de analgesia postoperatoria. La estrategia utilizada para atenuar esta respuesta es el uso simultáneo de antagonistas de receptores NMDA o dosis ultra bajas de naloxona.

Probablemente, los efectos más frecuentes con el uso clínico de los opioides están dados por náusea y vómito durante el postoperatorio. En niños que reciben opioides vía PCA, está descrito el uso de naloxona en infusiones de 0,25-1 ug/kg/hora si se presenta náusea, vómito o prurito.

La náusea y el vómito postoperatorio se pueden manejar con antagonistas de la 5-hidroxitriptamina, como el ondasetron, en dosis de 1 a 2 mg iv cada ocho horas para pacientes de 10 a 30 Kg; en mayores de 30 Kg dosis de 2 a 4 mg iv cada ocho horas o metoclopramida 0,1 a 0,2 mg kg/dosis cada seis horas.

Si hay prurito se recomienda el uso de difenhidramina en dosis de 0,5 mg/kg VO o IV, o hidroxicina 0,5-1 mg/kg VO cada seis horas.

Siempre que un paciente vaya a recibir más de dos dosis de opioide debe recibir laxantes estimulantes. La dosis recomendada de bisacodilo en niños es 5 mg día. El estreñimiento es un efecto secundario al que no se desarrolla tolerancia.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES OPIOIDES DE USO EN PEDIATRÍA

Tramadol

Es un análogo sintético 4-fenilpiperidina de la codeína. Es una mezcla racémica. El isómero (+) tiene una baja afinidad por el receptor μ con acti-

vidad agonista débil o parcial. Inhibe la recaptación de serotonina. El isómero (-) inhibe la recaptación de norepinefrina y aumenta la liberación de norepinefrina por activación de auto-receptores.

Es un medicamento que se metaboliza a O-desmetiltramadol (M1) por la enzima CYP2D6. El metabolito M1 tiene 200 veces mayor afinidad por el receptor μ que el tramadol.

No hay datos acerca de la disposición del tramadol en lactantes menores. Su aclaramiento se mejora hacia las 44 semanas de edad post-concepcional (Anderson y Palmer, 2006). La enzima metabolizadora CYP2D6 está activa a las 25 semanas de vida intra-uterina, y ciertos polimorfismos podrían incidir en un menor efecto terapéutico en algunos sujetos.

Su potencia es de 1/5 a 1/10 de la morfina (Tabla 1). Su biodisponibilidad es de un 75%. El inicio y la duración de acción son los mismos que para la morfina. El 90% se elimina por vía renal (Brozkurt, 2005).

Tabla 1. Dosis de tramadol. Intervalos cada cuatro a seis horas.

Oral	Gotas: 2-3 mg/kg Tabletas: 1-2 mg/kg
Rectal	1,5-3 mg/kg
Intravenoso	2-2,5 mg/kg
Infusión continua	0,1-0,25 mg/kg/hora

Tomado de: Brozkurt, 2005.

El ondasetrón puede disminuir la actividad del tramadol debido a que los receptores de 5-hidroxitriptamina juegan un papel importante en la transmisión del dolor en el nivel espinal.

Codeína

Del 36% al 47% de niños menores de doce años carecen de forma madura de CYP2D6, enzima metabolizadora de codeína a morfina; por este motivo el medicamento puede carecer de actividad analgésica en un buen número de pacientes, pero sí pueden aparecer eventos adversos aumentados (Anderson y Palmer, 2005; Greco, 2005). La dosis recomendada es de 0,5 a 1 mg/kg vía oral cada cuatro horas (Collins, 2005).

Morfina

La morfina intravenosa tiene un inicio aproximado de acción a los cinco minutos de inyectada, con un efecto pico dentro de los 20 minutos, y una duración de acción de tres a cuatro horas (Tabla 2). Debe usarse con precaución en neonatos menores de 26 semanas y aquellos con hipotensión preexistente (Anderson y Palmer, 2006).

Tabla 2. Guías para la administración de morfina¹⁸

Dosis de carga titulada	50 ug/kg hasta 4 veces	
Infusión IV o subcutánea	10-40 ug/kg/hora En recién nacidos de 10-20 ug/kg/h	
PCA (Analgésia controlada por el paciente)	Dosis bolo	20 ug/kg
	Intervalo seguridad	5 minutos
	Infusión basal	4 ug/kg/hora
NCA (Analgésia controlada por la enfermera)	Dosis bolo	20 ug/kg
	Intervalo seguridad	30 minutos
	Infusión basal	20 ug/kg/hora

Tomado de: Lönnqvist y Morton, 2005.

Se metaboliza por la UGT2B7 (uridina-5´difosfato-glucuronosil-transferasa) a morfina-3-glucurónido, y morfina-6-glucurónido. La morfina-3-glucurónido es el metabolito más abundante, con poca o nula afinidad por el receptor μ , y sin actividad analgésica; contribuye a los efectos neuroexcitatorios que se pueden ver con la morfina en algunos pacientes. La morfina-6-glucurónido tiene un potente efecto analgésico y se acumula en pacientes con insuficiencia renal (Collins, 2005).

Los mecanismos de maduración en su aclaramiento son similares a los del acetaminofén. Más que del peso, el aclaramiento depende de la edad. La edad es una variable importante para determinar la dosis, debiendo reducirse en neonatos pretérmino y en aquellos pacientes con hipotensión (Anderson y Palmer, 2006).

La morfina se une pobremente a proteínas, y tiene un alto coeficiente de extracción hepática. En los primeros 30 días de vida hay menor aclaramiento, que se dobla después del día 31. El aclaramiento de morfina está retrasado en los primeros tres meses de vida. La vida media de eliminación cambia de 10 a 20 horas en lactantes pretérmino, a una o dos horas en niños pequeños. Las dosis en neonatos deben reducirse en un 25% a 30% por kilo de peso (Collins, 2005). Hay factores, como la cirugía cardíaca y el uso de vasopresores, que disminuyen el aclaramiento por disminución del flujo sanguíneo hepático y renal.

Se absorbe bien por el tracto gastrointestinal del niño. La potencia oral a parenteral es de un 50%; esto es, para obtener el mismo efecto, una dosis oral de morfina debe ser el doble de la dada IV o subcutánea. Otros autores recomiendan una conversión oral a parenteral de 3:1 (Collins, 2005).

En escolares el aclaramiento renal es mayor que en adultos, con vida media más corta. Hay evidencia que soporta el uso de menor intervalo de morfina de liberación sostenida en niños (cada ocho horas) (Hain y Miser, 2003).

Fentanilo

El fentanilo es una droga altamente lipofílica, con un inicio de acción de aproximadamente 30 segundos luego de su administración intravenosa, y una corta duración de acción debido a una rápida redistribución de los depósitos grasos.

Es de 80 a 100 veces más potente que la morfina (Jablonka y Davis, 2005). Produce menor liberación de histamina y se metaboliza de forma primordial en el hígado (Collins, 2005). A dosis de 1 a 5 ug/kg la duración del efecto está determinada por distribución y aclaramiento.

Tiene un compartimiento periférico grande, por lo que la administración de infusiones prolongadas, bolos grandes o múltiples bolos se acumula en grasa y músculo. En los recién nacidos tiene una vida media de eliminación variable, determinada por fluctuaciones en el flujo sanguíneo hepático (factores como el aumento de la presión intra-abdominal, el uso del PEEP, y la utilización de vasopresores) que prolongan la vida media de eliminación. En recién nacidos pretérmino, la vida media de eliminación puede ser hasta de 17 horas, contra un promedio de 121 minutos en adultos y 68 minutos en niños más grandes (Jablonka y Davis, 2005). El perfil farmacocinético del fentanilo transdérmico es igual al de adultos.

Cuando se quiera utilizar un opioide de inicio rápido y acción corta, el fentanilo es mejor opción que la morfina, por ejemplo en procedimientos cortos que generan dolor (curaciones). En varios países existe una forma oral de fentanilo en chupetas (Collins, 2005; Greco, 2005).

Para uso crónico, tiene ventajas sobre la morfina en la medida en que produce menos estreñimiento (Hain y Miser, 2003).

Oxicodona

La oxicodona es un opioide semisintético para ser utilizado en dolores moderados-severos. En pacientes de 2 a 20 años su aclaramiento es mayor y su vida media de eliminación es menor (Collins, 2005). Su biodisponibilidad es de un 75% y se metaboliza a oximorfona en el hígado (Hain y Miser, 2003). La dosis en su presentación de liberación inmediata, no disponible en Colombia, es de 0,1 a 0,2 mg/kg cada cuatro horas (Greco, 2005).

Hidromorfona

Es de cinco a ocho veces más potente que la morfina (Collins, 2005). Su principal ventaja es el uso en pacientes renales crónicos dado que carece de metabolitos activos que se excreten por vía renal (Greco, 2005).

Meperidina

Opioide que se utiliza cada vez menos (Hain y Miser, 2003) por sus efectos tóxicos en corazón y sistema nervioso central debido a su metabolito activo más importante: normeperidina. Esta sustancia causa ansiedad, temblor y convulsiones (Greco, 2005).

La meperidina tiene un inicio de acción similar pero con sólo 1/10 de potencia de la morfina, con acciones anticolinérgicas agregadas (genera taquicardia).

Debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia renal. Es efectiva en el tratamiento del escalofrío postoperatorio en pequeñas dosis.

Su verdadera ventaja es que produce una menor contracción del esfínter de Oddi (Hain y Miser, 2003) lo que la hace apta para ser usada en pacientes con cólico biliar.

Metadona

Tiene una vida media de eliminación que va de 6 a 30 horas, con una biodisponibilidad del 60% al 90% (Greco, 2005).

Tiene efecto doble. Su isómero L es agonista opioide m y el isómero D tiene actividad antagonista NMDA, lo que lo hace útil en dolor neuropático y para prevenir mecanismos de tolerancia opioide (Hain y Miser, 2003; Greco, 2005). Su relación oral parenteral es de 2:1 (Collins, 2005), aunque esto depende de la dosis utilizada.

OTRAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Siempre que se pueda, la ruta de administración de elección es la oral (Tabla 3), siguiendo el principio de administrar medicamentos de la manera más simple, segura, efectiva y menos dolorosa.

Tabla 3. Dosis de opioides por vía oral.

Codeína	0,5-1 mg/kg cada 3-4 horas
Morfina	Liberación inmediata: 0,3 mg/kg cada 3-4 horas
Oxicodona (liberación inmediata)	0,1-0,2 mg/kg cada 3-4 horas
Metadona	0,1-0,2 mg/kg cada 4-8 horas
Hidromorfona	0,04-0,08 mg/kg cada 3-4 horas

Adaptada de: Berde y Navil, 2002.

Epidural o caudal

Se aplican opioides en el espacio peridural, y se pueden inyectar a través de los agujeros del hueso sacro. Penetran la duramadre, circulan por el líquido cefalorraquídeo (LCR) y se unen a receptores del neuroeje presumiblemente en la sustancia gelatinosa de Rolando (lámina I de Rexed).

Permanecen en la grasa epidural, y salen de ella por captación vascular a través de las arterias radicales y los plexos venosos epidurales.

La distribución de un opioide en el espacio epidural depende del peso molecular, del tamaño, del pK_a , de la afinidad al receptor y su liposolubilidad. El paso del espacio epidural al LCR, y de allí a la captación medular, depende de la liposolubilidad.

La migración de los opioides en el LCR es la principal determinante de los efectos secundarios de los opioides espinales y se ve principalmente con los hidrosolubles. Una vez en el LCR, los opioides migran rostralmente y, por corrientes lentas pasivas y rápidas activas, alcanzan el cuarto ventrículo y los ventrículos laterales, pudiendo llegar a los centros respiratorios del tallo cerebral y la zona quimiorreceptora del cuarto ventrículo (Jablónka y Davis, 2005; Rathmell y Lair, 2005).

La depresión respiratoria que pueden generar tiene un patrón bifásico. La fase temprana está dada por la absorción de las venas epidurales y la redistribución circulatoria al cerebro, y la fase tardía asociada con un aumento en el nivel segmentario de la analgesia.

La dosis recomendada de morfina por vía subaracnoidea es de 2 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y por vía epidural de 20 a 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ hasta un máximo de 2 mg. Se recomienda utilizar no más de 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía caudal o epidural, con el argumento que dosis mayores no mejoran la analgesia e incrementan el riesgo de efectos adversos. La incidencia de náusea y vómito postoperatorio por esta vía es de un 40% (Lönnqvist, 2002).

El uso de opioides por esta vía requiere protocolos de cuidados específicos. En sitios donde disponen de otros aditivos como la clonidina es materia de discusión el beneficio asociado a esta técnica.

Intranasal

Su mecanismo de acción es la unión a receptores periféricos y sitios no convencionales. La ventaja del uso por esta vía es la ausencia de efectos sistémicos como la sedación y la depresión respiratoria, y un mejor perfil supresor de la tos.

En presencia de daño tisular pulmonar, hay migración de células inmunes que liberan ligandos para opioides endógenos, activando receptores opioides silentes en terminales nerviosas periféricas pulmonares.

Hay informe de uso anecdótico en niños con fibrosis quística para el manejo de disnea (Cohen y Dawson, 2002).

PCA (analgesia controlada por el paciente)

La analgesia controlada por el paciente (PCA) involucra un sistema de administración de medicamento que entrega dosis pequeñas de opioide, usualmente intravenosa, por demanda del paciente (Tablas 4 y 5). Hay un intervalo de seguridad, típicamente entre cinco y diez minutos, que previene la administración de dosis repetidas en un corto período de tiempo. Los equipos de PCA también pueden administrar una infusión basal o continua junto con los bolos y pueden tener una dosis máxima en una o cuatro horas (Greco, 2005).

Las infusiones continuas de morfina deben usarse en ambientes controlados y con monitoría adecuada. Infusiones en el rango de 10 a 40 ug/kg/hora proporcionan analgesia adecuada con un nivel aceptable de efectos secundarios.

La PCA se puede utilizar en niños que entiendan el funcionamiento de la técnica analgésica y que puedan comprender la relación de causalidad entre el disparo del botón y el alivio del dolor. Algunos autores recomiendan una infusión basal de morfina baja en las primeras 24 horas, con lo que se obtiene una mejoría en el patrón de sueño, sin aumentar los efectos secundarios (Lehmann, 2005).

En ocasiones en que el paciente no pueda usar la bomba, se puede designar a una persona al cuidado del paciente para oprimir el botón del sistema, bien sea la familia (FCA) o una enfermera (NCA). La mayor parte de regímenes de NCA tienen una infusión basal mayor de la usada en PCA, con períodos refractarios mayores. Esta técnica está asociada a una mayor incidencia de eventos adversos, como depresión respiratoria, por lo que es importante desarrollar guías de manejo claras y expeditas alrededor del tema, capacitando tanto a las enfermeras como al familiar designado, y sólo debe ser una persona por período de tiempo quien va a accionar el aparato (JCAHO, 2004; Pasero y McCaffery, 2005).

Si bien niños seleccionados entre cuatro y seis años pueden usar la PCA de manera efectiva, en este rango de edad hay mayor tasa de falla asociada a un pobre entendimiento de la relación causal entre oprimir el botón y obtener alivio del dolor (Greco, 2005). La recomendación usual es utilizarla por encima de los cinco años de edad (Burd y Mellender, 2006).

La PCA se usa para el alivio de varias condiciones, incluyendo dolor agudo postoperatorio, dolor en quemados y dolor por cáncer. Algunos estu-

Tabla 4. Opioides, potencia relativa y dosis por vía intravenosa para uso analgésico.

Droga	Potencia	Dosis única	Infusión continua
Tramadol	0,1	1-2 mg/kg	0,1-0,25 mg/kg/hora
Morfina	1	0,05-2 mg/kg	10-40 ug/kg/hora
Hidromorfona	5	0,01-0,03 mg/kg	
Fentanyl	50-100	0,5-1 ug/kg	

Adaptada de: Lönnqvist y Morton, 2005.

Tabla 5. Dosis de opioides en PCA. Usar intervalos de 5 a 12 minutos.

	Bolo (ug/kg)	Infusión (ug/kg/hora)	Límite 4 horas (ug/kg)
Morfina	20	10-40	300
Hidromorfona	5	1-3	60
Fentanyl	0,25	0,15	4
Tramadol	2-2,5 mg/kg	0,01-0,025	4

Adaptado de: Greco, 2005.

dios que comparan PCA con infusiones continuas mencionan que la PCA se asocia a menores calificaciones en escalas de dolor con menores dosis de opioides.

Sublingual

Las ventajas del uso sublingual de morfina sobre el uso oral son el alcanzar de manera más rápida niveles plasmáticos, disminuyendo el efecto de primer paso, y la existencia de un segundo pico de acción tres horas después de su administración por absorción desde el tracto gastrointestinal (Engelhardt y Crawford, 2001).

Subcutánea

Es una alternativa para niños que no toleren la vía oral y tengan accesos venosos difíciles. El volumen de infusión no debe exceder de 1 a 3 ml/

hora, y se deben utilizar catéteres delgados en tórax, muslos, brazos o abdomen (Collins, 2005).

BIBLIOGRAFÍA

- Anderson B, Palmer G. Recent developments in the pharmacological management of pain in children. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19: 285-292.
- Berde C, Navil S. Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 2002, 347 (14): 1094-1104.
- Brozkurt P. Use of tramadol in children. *Pediatric Anesth* 2005; 15: 1041-1047.
- Burd R, Mellender S. Neonatal and childhood perioperative considerations. *Surg Clin N Am* 2006; 86: 227-247.
- Cohen M, Schecter W. Perioperative pain control: A strategy for management. *Surg Clin N Am* 2005; 85: 1243-1257.
- Cohen S, Dawson T. Nebulized morphine as a treatment for dyspnea in a child with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002; 110 (3): 1-3.
- Collins J. Pain control options in palliative care. Special considerations for children. *Am J Cancer* 2005; 4 (2): 77-85.
- Engelhardt T, Crawford M. Sublingual morphine maybe a suitable alternative for pain control in children in the postoperative period. *Paediatric Anaesth* 2001; 11: 81-83.
- Gevirtz C. Pain management considerations in the neonatal period. *Topics Pain Manag* 2008; 23 (7): 1-7.
- Gold J, Townsend J. Current trends in pediatric pain management: from preoperative to the postoperative bedside and beyond. *Seminars Anesth Perioper Med Pain* 2006; 25: 159-171.
- Greco CB. Pain management for the hospitalized pediatric patient. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 995-1027.
- Hain R, Miser A. Strong opioids in pediatric palliative medicine. *Pediatr Drugs* 2003; 7 (1): 1-9.
- Jablonka D, Davis P. Opioids in pediatric anesthesia. *Anesth Clin N Am* 2005; 23: 621-634.
- JCAHO. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Sentinel event alert: patient controlled analgesia by proxi. 2004. www.jointcommission.org/SentinelEvents/SentinelEventAlert/sea_33.htm
- Lehmann K. Recent developments in patient-controlled analgesia. *J Pain Symptom Manag* 2005; 5 (S1): 72-89.
- Lönnqvist PA. Use of caudal-epidural opioids in children: still state of the art or the beginning of the end? *Paediatric Anaesth* 2002; 12: 747-749.

- Lönnqvist PA, Morton NS. Postoperative analgesia in infants & children. *BJA* 2005; 95 (1): 59-68.
- Pasero C, McCaffery M. Authorized and unauthorized use of PCA pumps: clarifying the use of patient-controlled analgesia, in light of recent alerts. *Am J Nursing* 2005; 105 (7): 30-32.
- Rathmell J, Lair T. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005; 101: S30-S43.
- Taddio A. Pain, opioid tolerance and sensitization on nociception in the neonate. *Best Pract Res Clin Anaesth* 2004; 18 (2): 291-302.

OPIOIDES EN EL ADULTO MAYOR

RICARDO SALAZAR

El paciente adulto mayor, sin considerarlo discapaz en su vida diaria o disfuncional en su actividad bio-operacional, ciertamente posee unas características de adaptación de sus procesos funcionales, que le asignan una serie de particularidades dentro de los grupos de análisis del comportamiento de moléculas farmacológicas; los medicamentos opioides no son la excepción, y por tanto pasaremos de inmediato a revisar los condicionamientos más específicos en el proceso mencionado, para aproximarnos a las recomendaciones para el abordaje terapéutico del adulto mayor con fármacos opioides.

El envejecer no es otra cosa que observar un microcosmos de actividad celular y enzimática en descenso, unido a cambios dados en la genética misma de nuestro código de reproducción y funcionalidad celular, tales como:

- Pérdida del potencial replicativo, basado en el modelo fibroblástico, que demuestra que tras 50 divisiones el código presenta cambios degenerativos que llevan a una apoptosis programada.
- Acumulación de radicales libres, que en interacción con las membranas bilipídicas celulares genera su deterioro y expone dramáticamente a la célula a destrucción por cambios osmóticos que habitualmente se debe tolerar.
- Pérdida en la capacidad de degradación intracelular de desechos tales como los pigmentos de residuo metabólico, los cuales generan un efecto deletéreo en las mitocondrias, órganos claves en la respiración celular y génesis de energía (ATP).
- Defectos en la formación y constitución de neurotransmisores y catecolaminas centrales cerebrales.

- Relación entre genes activadores y supresores de actividad replicativa pro-cancerígena y coformadora de efectos mutágenos.
- La influencia sistemática que en los últimos años de la vida ejerce el envejecimiento en la sensibilidad y en la percepción del dolor se denomina **Presbialgia** (Loesser y cols., 2003), dentro de la cual hay que considerar cinco componentes:
 1. Pérdida de los receptores del dolor (nociceptores) por envejecimiento.
 2. Cambios en las fibras aferentes nociceptivas primarias.
 3. Cambios en los mecanismos centrales que se ocupan de la sensación y la percepción del dolor.
 4. Cambios en los mecanismos descendentes de control del dolor.
 5. Diferencias por cohorte de nacimiento en la historia o antecedentes sociales y culturales que influyen en el significado del dolor.

Todo lo anterior contribuye a los cambios orgánicos funcionales propios del adulto mayor, avances que conocemos como *biología del envejecimiento* y que sustentan los cuidados a tener en la formulación y aproximación terapéutica de estos pacientes.

Considero muy importante a este nivel, remitir al lector al capítulo de manejo del dolor en el adulto mayor, introducido en el libro de medicina del dolor de la Universidad del Rosario (Salazar, 2005), en donde los fenómenos de barreras para el manejo adecuado del dolor en el anciano, y la objetivización de dolor, en este grupo poblacional, con sus escalas de mayor evidencia y aplicabilidad se encuentran plasmados.

CONOCIENDO EL PROBLEMA

En Estados Unidos de Norteamérica 33 millones de personas mayores de 65 años sufren de dolor crónico benigno incapacitante; de igual forma, el 62% de los residentes de hogares geriátricos lo padecen. En Colombia la situación es idéntica, ya que el 71% de los pacientes activos en programas de Cuidado Paliativo mayores de 65 años padecen dolor crónico no maligno.

De manera similar, en otro estudio realizado en población anciana en EUA, vía telefónica, se encontró que uno de cada cinco ancianos (18%) estaban tomando medicaciones analgésicas que incluían opioides regularmente (varias veces a la semana o más) y que el 63% de ellos tenían prescritos analgésicos desde hacía más de seis meses. Si tenemos en cuenta la baja utilización de fármacos analgésicos en ancianos, el número de candidatos al uso de los mismos se multiplica exponencialmente. Si valoramos la asociación de trastornos depresivos por dolor, hasta el 29% no reciben tratamiento para alguno de sus problemas, tratamiento para ambos solo el 24%, situación que disminuye hasta el 20% para el sólo tratamiento de la depresión, siendo la analgesia de forma aislada sólo en un 27% (Brunner, 2006).

En Europa se establece el *Quinteto Geriátrico* (Clauss, 2005) como sistema de control de calidad de vida en el adulto mayor, que consiste en garantizar que los parámetros que contiene sean vigilados y que se tengan políticas y formulaciones coherentes con su cuidado, a saber:

1. Menor percepción (visual, auditiva, táctil).
2. Reducción de la movilidad (locomoción ineficiente).
3. Homeostasis alterada.
4. Incontinencia.
5. Enfermedad por Iatrogenia (polimedicación, evaluación ineficiente).

Es importante considerar cambios orgánicos macro, fruto de las modificaciones adaptativas antes mencionadas y que interfieren con el abordaje terapéutico opioide:

- Sistema gastrointestinal, con mucosas tanto en su parte gástrica como colorrectal disminuidas en su espesor y en vascularización, lo mismo que su motilidad; de esta forma, el estreñimiento mediado por opioides se convierte en un reto, sobre todo cuando se trata de readecuar el hábito intestinal.
- Riñones con menor capacidad de filtración. Diferentes estudios han determinado que la Tasa de Filtración Glomerular muestra una disminución importante, sobre todo después de los 50 años de edad (Desmond, 2005).

- Hígado con menor capacidad de captación y metabolismo, debido a cambios intracelulares del hepatocito, que modifican la disponibilidad de los sistemas enzimáticos, como los mediados por citocromo.
- Los compartimientos corporales ricos en agua y electrolitos, se modifican en contra de la dinámica de los fármacos hidrofílicos.
- Sistema vestibular con menor tolerancia a las modificaciones que generan algunos anticonvulsivantes y neurolépticos, rutinariamente usados en esquemas analgésicos, favoreciendo la aparición de vértigos de difícil manejo.
- Sistema nervioso central ostensiblemente más frágil a cambios en concentraciones de electrolitos, neurotransmisores y catecolaminas centrales.
- Piel con mayor sensibilidad de tipo dermoreactivo a la irradiación radioterápica, y fenómenos de “rash” guiado por histamina de estimulación opioidogénica.
- Medula ósea con mayor riesgo de mielo-supresión por fármacos opioide-miméticos y tóxicos, junto a procedimientos como la quimioterapia y radioterapia.

Las reacciones adversas de las drogas tienen el doble de frecuencia en los ancianos, aumentando según el número de medicamentos empleados; el anciano que consume seis medicamentos tiene 14 veces aumentado el riesgo de efectos secundarios sobre un paciente joven (Clauss, 2005).

El uso prolongado de opioides puede provocar reacciones adversas como tolerancia, hiperalgesia, efectos hormonales e inmunosupresión (Trescot, 2006).

Aunque se ha demostrado el aumento de incidencia de enfermedades infecciosas en ausencia de dolor mediante uso de opioides, también hay evidencia de que la administración de opioides, en dosis analgésicas, es protectora puesto que el dolor por sí mismo puede ser inmunosupresor (Furlan, 2006).

La influencia de los opioides sobre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal ha mostrado un descenso en el nivel de testosterona plasmática con el uso

continuado de morfina. La depleción hormonal puede provocar hipogonadismo, disminución de la libido, agresividad y amenorrea. Asimismo, el uso prolongado de opioides puede ir asociado al desarrollo de hiperalgesia, con características similares al dolor neuropático, involucrándose los receptores NMDA, potenciando el empleo de antagonistas de los mismos para evitarlo (Pointreu, 2004).

Siendo consecuentes con lo revisado, es necesario hacer algunas precisiones, sobre algunos medicamentos opioides que revisten especial cuidado al utilizarse en el adulto mayor.

Codeína

Medicamento que en su proceso de metabolismo genera metabolitos morfínicos, que obligan a un estricto seguimiento de efectos secundarios. En general, si se requieren dosis superiores a 120 mg, debe rotarse por otra molécula opioide, dado que en el adulto mayor la presencia de sedación y disforia a dosis superiores es mayor que en grupos control de menor edad.

Buprenorfina

Moderada a alta potencia opioide en presentación transdérmica (parches de liberación controlada); su actividad es de tipo mixto, razón por la cual puede prescribirse dosis de rescate y ajuste con tramadol. Los parches pueden ser divididos en partes iguales manteniendo correlación con la dosis y permitiendo una titulación más ajustada en pacientes con susceptibilidad al opioide. Ha demostrado ser una molécula de magnífico comportamiento respecto a su ajuste a las adaptaciones mencionadas previamente que posee el adulto mayor (Caracci, 2003), y su utilidad en dolor oncológico y en dolor crónico benigno (osteomuscular y neuropático) es sobresaliente. Presentación: Buprenorfina parches 35mcg/h.

Fentanilo

Alta potencia, agonista puro. Su vía de administración es endovenosa en bolos o en goteo, intratecal y transdérmica. Se debe tener especial cuidado con la depresión respiratoria y aplicarlo siempre lentamente por su actividad espástica en musculatura torácica. La vía transdérmica debe ser titulada lentamente y preferiblemente después de haber observado reactividad del receptor con otro opioide de menor potencia; de manera

similar a la buprenorfina, la vía transdérmica constituye una ejemplar vía de administración para pacientes de este grupo etario.

Presentación: amp 0.5% y parches transdérmicos de 25-50-100 mcg/h.

Morfina

Presenta efecto de primera dosis de mayor intensidad, por lo cual su titulación debe ser muy cuidadosa y atenta a efectos neurológicos y en víscera hueca. En presencia de crisis aguda de dolor la titulación rápida con este medicamento es la mejor tolerada, bajo la recomendación de realizarla con los siguientes pasos (titulación):

1. Bolos endovenosos de 2 mg cada 8 a 10 minutos evaluando de cerca escala visual análoga y escala de Ramsay modificada, hasta obtener control del dolor.
2. Luego se toma el 50% de la dosis total requerida para lograrlo, y se administra en forma de bolos cada cuatro horas, continuando con la vigilancia mencionada, hasta decidir paso a vía oral o rotación a opioides de manejo crónico ambulatorio para el egreso del paciente (Elsner, 2000).

Meperidina

La toxicidad cardiaca es muy evidente cuando se utiliza por más de dos semanas, al igual que su toxicidad neurológica, la cual se aprecia en presencia de descargas epileptogénicas en pacientes con predisposición eléctrica previa o con desórdenes electrolíticos.

Oxicodona y Metadona

Ambas son moléculas en las que media un mecanismo de depósito, que pueden, al ser mal utilizadas, acumularse en presencia de un metabolismo enlentecido, y potenciar sus efectos adversos.

Tramadol

Su actividad epileptogénica y arritmogénica cardiovascular cobran toda la importancia en pacientes con arritmias supraventriculares y en casos de hipertensión endocraneal (Trescot, 2006). La náusea y el vómito son impor-

tantes efectos secundarios de este opioide, y suelen ser causa de incumplimiento de la prescripción, sobre todo en pacientes de edad avanzada.

Adicionalmente, los neurolépticos como el Haloperidol se convierten en la principal estrategia farmacológica para el control de episodios sicóticos inducidos por el uso del opioide.

Debemos tener claro que el uso de opioides en dolor crónico no oncológico ha demostrado su utilidad en grandes series, descendiendo la intensidad del dolor desde su inicio en más del 27% en comparación con placebo, que ronda el 6% (Bloodwoth, 2005).

Años atrás el uso de opioides en dolor crónico no maligno estaba reservado a aquellos pacientes en los que otros tratamientos fracasaban; sin embargo, hoy día están indicados en todo dolor persistente que causa aflicción, incapacidad o impacto negativo en la calidad de vida, no existiendo evidencia de que los pacientes adultos mayores se beneficien menos de programas interdisciplinarios de manejo del dolor (Tolson, 2006).

BIBLIOGRAFÍA

- Bloodwoth G. Pain practice in non malignant chronic pain. *JAGS* 2005; 53 (S1): S1-S43.
- Brunner S. Pain in elderly. *JAGS* 2006; 53 (12): 2249-2256.
- Caracci G. The use of opioid analgesics in the elderly. *Clin Geriatr* 2003; 11 (11): 18-21.
- Clauss F. Opioid use in the elderly. O.H.G. Wilder-Smith. *Europ J Pain* 2005; 9: 137-140.
- Desmond P. Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies. *Europ J Pain* 2005; 9: 127-130.
- Elsner F, Sabatowski R. Emergency pain treatment in elderly. *Anesthes Intensiv Med* 2000; 35: 462-464.
- Furlan M. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174 (11): 1589-1594.
- Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (eds). *Bonica Terapéutica del Dolor*, 3ª edición. Capítulo 45: Envejecimiento y Dolor. Ed McGraw Hill, 2003.
- Pointreu B. Management of non-malignant chronic pain in older patients. *Clin Geriatr* 2004; 12 (6): 26-32.

Salazar R. Manejo del dolor en el adulto mayor. En: Hernández JJ, Moreno C (Eds). Medicina del Dolor. Ediciones Rosaristas 2005.

Tolson J. Recommended guidelines for pain management programmes for adults. British Pain Society. June 2006.

Trescot A. Opioids guidelines in the management of chronic non-cancer pain. Pain Physician 2006; 9: 1-40.

ANALGESIA OPIOIDE EN EL POSTOPERATORIO

ADRIANA CADAVID

INTRODUCCIÓN

Los opioides son los fármacos más efectivos para controlar el dolor postoperatorio (POP) por vía sistémica (Cohen y cols., 2005; McCartney y Niazi, 2006). Este concepto es válido para los casos en donde una técnica de bloqueo neural (epidural, regional, etc.) no es aplicable o está contraindicada por la condición del paciente. La información suministrada al paciente antes de cirugía acerca de los métodos de control del dolor posquirúrgico, las formas de evaluación y la discusión de sus expectativas ha demostrado ser de gran ayuda para la efectividad de las terapias.

Sin una analgesia anticipada la mayoría de los pacientes tendrán dolor severo al despertar y su control será más difícil, como también habrá efectos adversos más frecuentes al requerirse titulaciones rápidas de analgésicos, especialmente de los opioides. Existe consenso sobre la necesidad de opioides para el control del dolor en toda cirugía asociada a dolor incisional moderado a severo al elegir analgesia sistémica (American Society of Anesthesiology, 2004). Por ello se han denominado al resto de analgésicos (Aines, Dipirona, Acetaminofén) como adyuvantes; es decir, que apoyan o aumentan el efecto opioide para el tratamiento del dolor incisional, pero no reemplazan dicho efecto para el manejo del dolor severo posquirúrgico (Korpela, 1999; Elia y cols., 2005). El uso de opioides para el dolor severo perioperatorio debe ser intravenoso (IV) durante las primeras horas, lo cual permite hacer una adecuada analgesia de rescate al paciente, dado que, por esta vía, la latencia es más corta y por lo tanto la titulación es más rápida y efectiva. También es necesaria la vía intravenosa cuando la vía oral está contraindicada o se presentan náusea y vómito en el paciente.

Para la cirugía mayor se indican técnicas mejor desarrolladas para el control del dolor, como son la técnica epidural o intratecal, los bloqueos regionales continuos y el uso de la analgesia controlada por el paciente (PCA). Con lo anterior se logra una mayor efectividad de la analgesia y se reducen las complicaciones derivadas tanto del dolor severo, como de los efectos adversos de los fármacos analgésicos. El uso de estas técnicas no excluye el concepto de analgesia multimodal y deben continuarse prescribiendo los adyuvantes, que reducen el consumo de opioides y, por lo tanto, los efectos adversos (Michaloliakou y cols., 1996). La analgesia multimodal consiste en utilizar medicamentos y técnicas con diferentes sitios de acción pero que en conjunto producen un resultado más efectivo.

ANALGESIA INTRAVENOSA

Existen diversos agonistas potentes del receptor Mu disponibles para analgesia postoperatoria. Debemos familiarizarnos con el uso de medicamentos comunes y de cada clase farmacológica (Tabla 1), para usarlos de manera sinérgica siempre que se pueda con los adyuvantes, con monitoreo tanto de la analgesia como de los efectos adversos, y partiendo de un dolor bien controlado, donde se hace una titulación inicial adecuada, para posteriormente solo mantener los niveles analgésicos.

Tabla 1. Opioides intravenosos comunes en analgesia postoperatoria

Tipo	Dosis	Intervalo	Comentario
Morfina	0.05-0.1 mg/Kg	4-6 horas	Común y económica, amplia experiencia e investigación clínica.
Hidromorfona	10-20 microg/Kg	4-6 horas	Útil en falla renal.
Fentanilo	0.5-1 microg/Kg	1-2 horas	Rápido inicio, vida media corta.
Meperidina	0.5-1 mg/Kg	4-6 horas	Útil en manejo adicional de escalofríos, acumulación tóxica con excitabilidad del SNC.
Tramadol	1-2 mg/Kg	6 horas	Menos efectos adversos, efecto techo. Precaución en epilepsia.

Morfina

Es un agonista opioide potente, altamente efectivo en el control del dolor POP. La morfina sigue siendo un estándar en analgesia POP, con amplias descripciones en la literatura sobre su uso, efectividad, metabolismo, efectos adversos, etc. (McQuay y cols., 1999; Elia y cols., 2005).

Luego de una dosis IV, su acción inicia a los seis minutos con efecto pico a los diez a veinte minutos. Sus principales metabolitos están provistos de efectos tanto analgésicos como de sedación para el caso de la morfina 6-glucurónido (M6G), y efecto excitatorio y de neurotoxicidad para el caso de la morfina 3-glucurónido (M3G) (Mazoit y cols., 2007). Un 10% de la morfina es eliminada inalterada por la vía renal. La vida media plasmática es de dos horas, pero su efecto terapéutico permanece de tres a cuatro horas en el paciente.

En pacientes con falla renal se acumulan metabolitos activos, especialmente M6G, por lo cual se debe aumentar el intervalo de las dosis.

Hidromorfona

Es un derivado semisintético de la morfina, con una potencia cinco veces mayor (10 mg de morfina por vía intravenosa es igual a 2 mg de hidromorfona). El comportamiento analgésico es muy similar al de la morfina en términos de calidad, con diferencias en el inicio de acción que es más rápido (cinco minutos), y su duración que es más corta (tres a cuatro horas) (Murray y Hagen, 2005).

Un ensayo comparativo entre morfina e hidromorfona a dosis equipotentes por vía IV en cirugía abdominal administradas a demanda (PCA), encontró analgesia comparable entre ambos fármacos, y mejor estado cognitivo en los pacientes del grupo morfina (Rapp y cols., 1996). Aunque la acumulación de metabolitos de hidromorfona, tales como hidromorfona 6-glucurónido, tienen menor efecto sedante y depresor respiratorio (comparado con morfina), no existen estudios comparativos que muestren una ventaja de este medicamento en el paciente con falla renal. Así mismo, la acumulación del metabolito hidromorfona 3-glucurónido ocurre también en pacientes con insuficiencia renal y se relaciona con neurotoxicidad por opioides (Wright y cols., 2001). Se recomienda hacer modificaciones similares a las de morfina en este grupo de pacientes.

Fentanilo

Es un opioide sintético, 100 veces más potente que la morfina y con mayor afinidad que ésta última por el receptor Mu. Tiene un rápido inicio de acción y su efecto pico ocurre a los cinco minutos (Peng y cols., 1999). Por esta razón es un opioide útil en dolor severo en recuperación postanestésica ya que la titulación puede ser más frecuente y de esta forma lograr controlar el dolor POP en un periodo de tiempo más corto. Una vez controlado el dolor severo, el mantenimiento de la analgesia con fentanilo en el paciente estándar, ya sea con regímenes por horario o con PCA, no ofrece ventajas ni es costo-efectivo.

Meperidina

Utilizada a dosis equianalgésicas tiene un comportamiento similar al de la morfina; sin embargo, existe el riesgo de acumulación de productos del metabolismo, específicamente la normeperidina, potente agente excitatorio del sistema nervioso central, que puede producir hiperreflexia, agitación, alucinaciones y/o convulsiones (Edwards y cols., 1984).

Tramadol

Es un fármaco con diversos mecanismos de acción, con menor afinidad por los receptores opioides Mu, delta y kappa, y amplio uso en dolor POP (Gronds y Sablotzki, 2004). Es aproximadamente diez veces menos potente que la morfina, y el efecto inhibitor de la recaptación de monoaminas limita la posibilidad de titularlo libremente en pacientes con requerimiento de opioide elevado. No obstante, en dolor POP leve a moderado es una excelente opción y tiene un mejor perfil de seguridad. El tramadol es un analgésico ampliamente utilizado en Colombia en el paciente hospitalizado luego de cirugía, su efectividad para dolor severo postquirúrgico es limitada, y las dosis requeridas para controlar el dolor en la mayoría de los pacientes suelen ser mayores a las usadas regularmente (Thévenin y cols., 2008).

En pacientes con antecedente de epilepsia, o con reducción del umbral convulsivo, el tramadol puede incrementar el riesgo de convulsiones, especialmente si se combina con fármacos inhibidores de la recaptación de catecolaminas.

PCA INTRAVENOSA

La evidencia apoya el uso de la PCA con opioides como técnica de analgesia POP en cirugía mayor, por ser más efectiva que los regímenes por horario (Hudcova y cols., 2006). Los pacientes tienen un control más efectivo del dolor, informan una significativa reducción en la escala visual análoga de dolor (EVA) y mayor satisfacción. El principio general sobre el cual se basa el uso de la PCA es la administración de cantidades suficientes de analgésico, a demanda, por parte de cada paciente para mantenerse confortable. Esta forma de administración ha ampliado las posibilidades de administrar opioides a otros grupos especiales, tales como los pacientes con enfermedad renal, neuroquirúrgicos y otros (Sudheer y cols., 2007).

Se indica en cualquier cirugía mayor donde se espere dolor severo (paciente hospitalizado), y donde no sea aplicable o esté contraindicada una técnica epidural o regional.

La PCA intravenosa es una herramienta útil para la optimización de la analgesia teniendo en cuenta que los requerimientos de opioide son variables, y se evita el retraso indebido en la administración de los mismos (Klestad y cols., 2005), obteniéndose una sensación de control y manejo de su propio dolor por parte de los pacientes. Factores como la edad, el tipo de cirugía, las enfermedades coexistentes, las condiciones sociales y afectivas, modifican la respuesta de cada persona frente a estímulos dolorosos. Esta variabilidad determina que esquemas rígidos de dosis aplicadas por horario, o infusiones fijas de analgésicos, no cumplan con los requerimientos en algunos pacientes, y que estos mismos esquemas causen efectos adversos por sobre-dosificación en algunos de ellos.

Para la programación de la PCA se mantienen los esquemas de sólo a demanda, ya que se ha encontrado que el uso rutinario de infusiones continuas de opioides no ofrece ventajas importantes en la analgesia e incrementa el riesgo de depresión respiratoria (Momeni y cols., 2006). Es de máxima importancia para lograr un buen resultado con la PCA que previo a su instalación en recuperación postanestésica, el paciente ya tenga un buen control del dolor y niveles estables de opioide en plasma, ya que el objetivo de esta técnica es que con pocos bolos el paciente compense las reducciones en la concentración mínima efectiva de opioides (Grass, 2005).

El uso del sistema de PCA requiere la completa colaboración del paciente. Los niños menores de cinco años y los ancianos mayores de 70 años

no son buenos candidatos para su uso, como tampoco los pacientes con compromiso del estado de conciencia o que se encuentren en incapacidad de operar el sistema de dosis a demanda en el dispositivo.

MANEJO DE LA PCA

Existen cinco variables que deben ser programadas dentro de los dispositivos empleados para la administración de PCA:

1. *Dosis de carga*: es la dosis inicial de analgésico posterior al evento doloroso que garantiza un aumento rápido en las concentraciones plasmáticas.
2. *Dosis bolo*: dosis administradas cada vez que el paciente activa el dispositivo de demanda; el propósito de ésta es restablecer la analgesia, aumentando ligeramente la concentración plasmática por encima de la concentración analgésica mínima efectiva (CAEM). Es importante establecer que esta dosis no está diseñada para establecer analgesia, y sí para realizar mantenimiento; por este motivo es importante siempre administrar dosis de carga.
3. *Intervalo de seguridad*: es el período mínimo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de una dosis a demanda y la siguiente. En este intervalo de tiempo el dispositivo no administra más medicamento aunque el paciente active el mecanismo de demanda.
4. *Infusiones basales*: se trata de un goteo de analgésico administrado de forma continua, adicionado a la posibilidad de dosis a demanda. No se usa rutinariamente.
5. *Límite una o cuatro horas*: se especifican en el dispositivo las dosis máximas de analgésico que pueden ser administradas en períodos de una o de cuatro horas; anteriormente se consideraba que este límite podría incrementar la seguridad de los dispositivos; actualmente la utilidad de este parámetro está cuestionada.

Es importante que la dosis bolo no sea muy pequeña, ya que se ha descrito que bolos insuficientes no pueden compensarse ni siquiera usando un intervalo de bloqueo mínimo (Owen y cols., 1989). En el paciente

POP estándar, las dosis bolo de morfina han sido usadas en un rango de 0,5 mg hasta 2 mg. La dosis típica recomendada es de bolos de 1 mg. La PCA no está restringida a una clase única de analgésicos o a una vía única de administración. Se pueden utilizar vías de administración intravenosa, subcutánea o epidural. La vía intravenosa y epidural PCA son las más frecuentemente usadas para el manejo del dolor agudo.

OPIOIDES POR PCA

La morfina es el medicamento más ampliamente utilizado durante la administración de PCA y ofrece la posibilidad de obtenerse un adecuado control del dolor en un tiempo corto. La hidromorfona es también una alternativa útil, comparable a la morfina. El uso de fentanilo ofrece la ventaja de su metabolismo hepático y la producción de metabolitos inactivos, característica que lo hace de elección en los pacientes con algún grado de alteración renal; sin embargo la mayor desventaja es su vida media corta (30 minutos) y la consecuente necesidad de múltiples dosis para mantener analgesia adecuada.

La tabla 2 muestra los diferentes opioides con sus esquemas de utilización más comunes para la PCA.

Tabla 2. Administración de opioides PCA-IV.

Medicamento (concentración sugerida)	Dosis Demanda	Intervalo Seguridad (min)
Morfina (0.5mg/ml)	1 mg	5-10
Hidromorfona (0.1mg/ml)	0.2 mg	5-10
Fentanilo (10microg/ml)	20 mcg	5-10
Tramadol (10mg/ml)	20 mg	10-15
Ketamina (0.5mg/ml)	1 mg	5-12

*Uso recomendado solo como adyuvante a un opioide en casos seleccionados.

Se debe tener precaución en los pacientes con compromiso de la función hepática o renal donde existe el riesgo potencial de sobredosificación a pesar de estar utilizando dosis adecuadas de morfina.

La adición de un adyuvante al opioide en la PCA ha sido estudiada con varios medicamentos, principalmente la ketamina, la naloxona, el droperidol, la lidocaína y la clonidina.

La adición de ketamina a la PCA ha tenido resultados controversiales (Himmelseher y Durieux, 2005), ya que existen estudios en donde no se encontraron beneficios con la adición de este medicamento en un modelo de dolor POP de laparotomía (Cadavid y cols., 2008). Estos resultados son similares a los descritos recientemente en un modelo de cirugía ortopédica con más de 300 pacientes, donde no hallaron reducción de efectos adversos al agregar ketamina en la PCA (Sveticic y cols., 2008), posiblemente por existir un consumo de opioides intermedio. No obstante, la adición de ketamina a la morfina en pacientes con aparente requerimiento incrementado de opioide, por ejemplo en POP de toracotomías, ha mostrado mejorar la eficacia analgésica y reducir los efectos adversos (Michelet y cols., 2007). En mi propia experiencia he observado que la adición de ketamina a la morfina es útil en cirugías que generan dolor neuropático (dolor postamputación) y en las que tienen requerimientos elevados de opioide ya sea por tolerancia o por cirugía mayor (toracotomías). Existe evidencia a favor de la seguridad de morfina-ketamina en la PCA; una serie de 1026 pacientes (Sveticic y cols., 2005) no mostró casos de depresión respiratoria o sedación importante, y los efectos psicomiméticos de esta combinación fueron bien tolerados.

Otros medicamentos han mostrado beneficio en reducir el consumo de opioides y la náusea, utilizando dosis bajas de naloxona y droperidol (Cepeda y cols., 2004; Tramer y Walder, 1999).

OPIOIDES NEUROAXIALES

La administración intratecal y epidural de opioides es relativamente nueva con relación a la antigüedad de su uso sistémico; los primeros informes sobre su uso aparecieron en 1979 (Behar y cols., 1979). A diferencia de los anestésicos locales, que actúan sobre las raíces nerviosas y axones espinales, los opioides actúan en receptores localizados en la lámina II de Rexed (sustancia gelatinosa). Por su efecto selectivo sobre receptores opioides, no se produce hipotensión (no hay bloqueo simpático), ni ocurre bloqueo motor.

La administración epidural e intratecal de opioides permite el uso de menores dosis, prolongada duración de su acción y menores efectos secundarios sistémicos; sin embargo, la seguridad es también dosis depen-

diente. El objetivo de esta forma de administración es producir un efecto espinal selectivo para mejorar la eficacia analgésica y reducir la necesidad de rescates en el POP inmediato.

Un hecho importante que explica la acción espinal de la morfina administrada en el neuroeje es la potencia farmacológica, la cual aumenta considerablemente con respecto a la sistémica; así se puede lograr analgesia de 18 a 24 horas de duración con dosis desde 50 microgramos (administración intratecal) (Rathmel y cols., 2005) o con dosis de 2 a 4 mg administrados en el espacio epidural.

Opioides epidurales

La eficacia analgésica de los opioides epidurales, solos o en combinación con anestésicos locales, es superior a la de los opioides parenterales (Wu C y cols., 2005; Block y cols., 2003).

Los opioides son el mejor adyuvante a los anestésicos locales descrito hasta hoy en la literatura para la técnica epidural. Tienen efecto sinérgico importante y reducen los efectos adversos derivados de ambos fármacos (Niyama y cols., 2005). En situaciones de inestabilidad hemodinámica, los opioides son la única opción terapéutica cuando se tiene un catéter epidural analgésico y se contraindican los anestésicos locales.

Los más utilizados son la morfina, la hidromorfona y el fentanilo. Los dos primeros con características farmacológicas que les permiten una mayor acción espinal, y el primero con un mayor efecto sistémico por su alta liposolubilidad (de Leon-Casasola y Lema, 1996).

Selección del opioide epidural

Las características que explican el comportamiento y la actividad analgésica de los opioides en el espacio epidural son: el coeficiente de partición octanol: buffer (solubilidad), el coeficiente de permeabilidad meníngea y la concentración analgésica efectiva mínima (CAEM) (Bernards, 2000).

El inicio de la analgesia parece ser más rápido con los opioides de mayor liposolubilidad; por el contrario, los más hidrosolubles, como la morfina, se encuentran retenidos mayor tiempo en el líquido cefalorraquídeo, y esto hace que el inicio de acción sea más tardío, pero con acción más prolongada.

A este respecto los opioides tienen diferentes comportamientos. El fentanilo es un medicamento de alta liposolubilidad, con coeficiente buffer: octanol de 955, mientras que la morfina (hidrosoluble) presenta un coeficiente buffer: octanol de 1. A comienzos de la década del ochenta el fentanilo era el medicamento más utilizado para analgesia neuroaxial, partiendo del supuesto de que esta propiedad le permitía una mayor permeabilidad a través de las membranas (meninges) y la médula. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que entre el fentanilo y la morfina no hay diferencias importantes en cuanto a permeabilidad a través de las membranas meníngeas, a pesar de las diferencias en los coeficientes. Lo que sí diferencia a estos dos fármacos es el aclaramiento sufrido en el neuroeje; el fentanilo tiene un mayor aclaramiento neuroaxial que la morfina, por lo cual sufre mayor absorción plasmática y distribución sistémica, con una mayor disposición para actuar en los centros supra-espinales. Con estos estudios quedó demostrado que la acción del fentanilo es mediada por acción supraespinal, y no espinal, a pesar de que se administre en el neuroeje (Bernards y cols., 2003). Caso distinto es el de la morfina, la cual sufre un aclaramiento del neuroeje más lento, y por esta razón permanece más tiempo en el líquido cefalorraquídeo y en la médula, penetrando hasta la lámina II de Rexed, donde ejerce su acción analgésica. La morfina sufre mayor distribución rostral y alcanza receptores opioides en centros supra-espinales, produciendo no sólo efectos analgésicos, sino también parte de los efectos secundarios.

La hidromorfona tiene una hidrofilia menor a la de la morfina, con un perfil intermedio que la ubica como un opioide de acción intraespinal cuando se utiliza por esta vía. Tiene una menor incidencia de prurito comparado con morfina a dosis altas (Quigley, 2002). La equivalencia con morfina epidural en bolo es de 5:1 (cinco veces más potente) y 3:1 en infusiones.

En la práctica clínica actual los opioides usados con mayor frecuencia son la morfina y la hidromorfona. En un ensayo que comparó la tolerabilidad y eficacia de estos dos opioides a dosis equipotentes (morfina 30 mcg/ml versus hidromorfona 10 mcg/ml ambas en un régimen combinado con bupivacaina epidural), encontramos igual eficacia analgésica, con media de escala verbal numérica en dolor dinámico de 3.4 y 2.8 respectivamente, a las 24 horas del POP ($p = 0.16$), con una discreta tendencia a menor intensidad de prurito y náusea con la hidromorfona, pero sin diferencias estadísticamente significativas al compararla con morfina (Cadavid y cols., 2008). Para la analgesia epidural continua se recomienda combinar el opioide con bupivacaína

(0.1% a 0.2%), dependiendo del tipo de cirugía y estado hemodinámico del paciente. En la tabla 3 se muestran las diferentes opciones de analgesia opioide epidural e intratecal.

Tabla 3. Opioides comunes para administración epidural e intratecal.

Fármaco	Epidural (bolos)	Epidural (infusión)	Intratecal	Comentario
Morfina	1-4 mg	20-50 mcg/ml	100-300 mcg	Opioide de mayor uso
Hidromorfona	0.5-1 mg	10-20 mcg/ml	100-200 mcg	Menor prurito
Fentanilo	50-100 mcg	2-5 mcg/ml	12.5-25 mcg	Pobre acción espinal por vía epidural

Opioides intratecales

Todos los opioides administrados al líquido cefalorraquídeo tienen acción espinal. El inicio de acción y el aclaramiento de los lipofílicos como el fentanilo es más rápido, lo cual puede ser ventajoso en situaciones como la cirugía ambulatoria y la analgesia obstétrica. La duración de la analgesia intratecal con fentanilo es de dos a tres horas.

La morfina tiene una duración media de 24 horas, su efecto es espinal al inicio de la administración, y un porcentaje del fármaco que queda sin aclararse en el LCR tiene migración rostral y produce analgesia supraespinal (Schug y cols., 2006).

La morfina es el opioide intratecal mejor conocido. Las dosis varían desde 50 hasta 500 microgramos intratecales, dependiendo de factores como la edad, el tipo de cirugía y la posibilidad de monitorizar al paciente en el POP (Yorukoglu y cols., 2005; Madi-Jebara y cols., 2005). Las dosis por encima de 300 micgr aumentan el riesgo de depresión respiratoria (Rathmel, 2005).

La investigación clínica se ha centrado, en los últimos años, en establecer la dosis adecuada de morfina intratecal para procedimientos específicos; algunas de éstas se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Dosis de opioide intratecal según tipo de cirugía.

Cesárea	Morfina 100 mcg
Cirugía ambulatoria	Fentanilo 10-25 mcg
RTU Próstata	Morfina 50 mcg
Cirugía ortopédica mayor	Morfina 200-300 mcg
Toracotomía	Morfina 500 mcg
Cirugía cardíaca fast track	Morfina 500-600 mcg
Cirugía abdominal vascular mayor	Morfina 500-600 mcg

Se debe tener presente que estas dosis intratecales de morfina se pueden complementar con rescates parenterales, o por PCA, de opioides fuertes, si no se logra una analgesia adecuada. Por ejemplo, para cirugía de prótesis de cadera 200 mcg proveen una adecuada analgesia, en tanto que 300 mcg no proveen suficiente analgesia para prótesis de rodilla, necesitando de más rescates parenterales (Bowrey y cols., 2005).

La prolongada duración de acción junto con el riesgo de depresión respiratoria tardía asociada con el uso de morfina intratecal determina la necesidad de hospitalización y monitoreo. La morfina intratecal no se recomienda para el paciente ambulatorio.

OPIOIDES ORALES

Para todo paciente que tolere la vía oral y haya superado el primer día del POP, se recomienda la rotación a la vía oral como parte de un régimen multimodal que puede incluir anti-inflamatorios y acetaminofén, los cuales mejoran la analgesia y reducen los efectos adversos derivados de los opioides.

Existen opioides de liberación inmediata y de liberación sostenida. En Colombia los opioides más comunes de liberación inmediata son morfina, hidromorfona, codeína, hidrocodona y tramadol. También existen presentaciones de opioide de liberación sostenida para oxicodona, tramadol y parches de buprenorfina y fentanilo para terapia transdérmica, con escasa evidencia para estos últimos en el ámbito quirúrgico. Existen algunos beneficios con el uso de opioides orales de liberación sostenida en el perioperatorio, principalmente una mayor eficacia analgésica, reducción de analgesia de rescate, de náusea y vómitos durante el postoperatorio (Kampe y cols., 2004; Kaufmann y cols., 2004; Blumenthal, 2007).

El uso de parches transdérmicos de opioides para los primeros días del POP tiene poco soporte en la literatura y puede comprometer la seguridad de los pacientes. Se han informado casos de depresión respiratoria con esta forma de administración en el POP (Sandler, 1994). La eficacia relativa de los opioides orales, medida con el número necesario a tratar (NNT), al compararlos con placebo, ya sea solos o en combinación con un adyuvante, y a las dosis convencionales de la práctica clínica, suele ser variable (tabla 5). El valor del NNT siempre se circunscribe al ensayo del cual fue calculado, y no siempre se puede generalizar la eficacia del fármaco o sus combinaciones a todas las situaciones del dolor POP (Gray y cols., 2005).

Tabla 5. Eficacia relativa de opioides orales.

Opioide o combinación fija	NNT
Codeína 60 mg	16.7
Tramadol 100 mg	4.6
Acetaminofén 1000 mg + Codeína 60 mg	2.2- 4.2
Tramadol 37.5mg + Acetaminofén 325 mg	2.7-4.5
Oxicodona 5mg + Acetaminofén 325 mg	2.5
Acetaminofén 300 mg + Codeína 30 mg	5.7
Tramadol 50 mg	8.3

Para cirugía mayor se recomienda hacer la transición de la vía IV a un opioide de liberación sostenida y dejar los rescates por vía IV. En la medida en que mejora el dolor, se pueden dejar opioides de liberación inmediata para analgesia de rescate cada dos a cuatro horas si el dolor se torna intenso. El cálculo de las dosis de opioide de liberación sostenida se hace según los requerimientos de opioide IV obtenidos en las últimas 24 horas ya sea de la PCA o de los regímenes por horario más rescates IV.

Se debe tener especial atención al hacer las conversiones de la vía IV a la vía oral para optimizar la analgesia y evitar los efectos adversos, como también en prescribir opioides de liberación sostenida en el paciente ambulatorio que no tiene exposición previa a los mismos por mayor riesgo de acumulación y de toxicidad. Para el caso de la morfina IV, las dosis se deben multiplicar por 3 para su conversión a la vía oral, dada la menor biodisponibilidad. Para el tramadol se pueden administrar las mismas dosis tanto por vía oral como para vía IV por su excelente biodisponibilidad.

Para cirugías asociadas con dolor moderado, un régimen con opioide de liberación inmediata cada cuatro a seis horas puede ser adecuado. Des-

pués del tercer día POP en el paciente convencional es suficiente con un opioide oral de potencia intermedia como tramadol, hidrocodona o codeína combinado con acetaminofén. Las mezclas fijas existentes en el mercado son una excelente opción para este tipo de cirugías. Por otro lado, es necesario resaltar que estas mezclas fijas para dolores muy severos que requieran rescates frecuentes, no son una buena opción, dado el riesgo de alcanzar dosis tóxicas de acetaminofén. En estos casos se recomienda administrarlos por separado, permitiendo de esta forma una administración más liberal del opioide.

Se ha observado una frecuencia elevada de dolor POP en días posteriores a la cirugía, incluso hasta una semana después (Taverner, 2003); al parecer, el cirujano minimiza la importancia de la analgesia oral y con frecuencia prescribe regímenes subterapéuticos. Por lo anterior, el uso racional de los opioides orales y la analgesia de rescate por esta vía puede disminuir este padecimiento del paciente postquirúrgico.

OPIOIDES PERIFÉRICOS

Se han descrito receptores tipo opioide en fibras sensitivas periféricas y células inmunes de tejidos inflamados. También se han aislado opioides endógenos de estos sitios (Brack y cols., 2004; Mousa y cols., 2001). A partir de este hallazgo se han encontrado estudios con aparente beneficio de opioides administrados en tejidos periféricos, principalmente en cirugía articular.

En los ensayos que adicionan opioide a los bloqueos periféricos con anestésicos locales se ha realizado un análisis crítico cuestionando la falta de un adecuado grupo control, donde se compare el efecto periférico con el mismo opioide administrado por vía sistémica. Una revisión sistemática realizada en el año 2000 no encontró beneficio de adicionar opioides a los bloqueos de nervio periférico (Murphy y cols., 2000).

La administración intra-articular de morfina en dosis de 1 a 5 mg ha sido efectiva en cirugías, principalmente de rodilla (reconstrucción del ligamento cruzado, menisectomía) (Kalso y cols., 1997; Brandsson y cols., 2000). Otros opioides, como el tramadol 200 mg y la buprenorfina 0.3 mg, han sido informados con similar beneficio (Varrassi y cols., 1999; Alagol y cols., 2004). El sitio donante de injerto óseo de la cresta ilíaca también es susceptible de recibir analgesia con morfina 5 mg (Reuben y cols., 2001),

con posibilidad no solo de un buen control del dolor agudo, sino de reducir el riesgo de dolor crónico al compararse con morfina IM o placebo (5% en grupo óseo, 37% IM y 33% placebo).

EFFECTOS ADVERSOS Y SEGURIDAD

Los principales efectos adversos son comunes a todos los opioides y la mayoría son dosis dependiente. Los principales son náusea y vómito, prurito, retención urinaria, sedación, constipación, depresión respiratoria, hiperalgesia y tolerancia.

Las técnicas parenterales se asocian con mayor incidencia de náusea y vómito, y estas son el efecto más frecuente de la analgesia opioide, que alcanza entre un 40 y un 80% según el riesgo de cada paciente. En tanto que la analgesia neuroaxial produce más incidencia de retención urinaria y de prurito comparada con las técnicas parenterales (Dolin y Cashman, 2005). La sedación y la depresión respiratoria, definida esta última como la necesidad de revertir al paciente con naloxona, son más frecuentes con analgesia intravenosa que con la técnica epidural (Dolin y Cashman, 2004).

Náusea y vómito

Los opioides sensibilizan el sistema vestibular al movimiento y disminuyen el vaciamiento gástrico. La náusea y el vómito son los efectos más frecuentes de los opioides en el perioperatorio y suele ser dosis-dependiente. Otros factores de riesgo para que se presenten son: el sexo femenino, la duración de la cirugía, el no fumar y el antecedente de cinetosis (Apfel y cols., 1999). El tramadol y la morfina se asocian con más náusea y vómito que otros opioides. Por la vía intratecal, también son más prevalentes con el uso de morfina que con fentanilo. Se puede presentar como un efecto sistémico o como resultado de la migración cefálica, por el líquido cefalorraquídeo, de los opioides e interacción con los receptores en el área postrema.

Siempre que se usen opioides en el perioperatorio en pacientes con riesgo alto de náusea y vómito, se recomienda hacer profilaxis y formular rescates. Para profilaxis, la literatura apoya el uso de dexametasona 4 mg dosis única antes de cirugía, haloperidol 1mg al final de cirugía, y/o ondasetron 4 mg. Se pueden combinar varios fármacos (Gan y cols., 2007). Si el paciente presenta vómito a pesar de la profilaxis, se recomienda usar

un medicamento con un mecanismo de acción diferente al previamente utilizado, o la metoclopramida. Si han pasado más de seis horas, luego de la primera dosis, se pueden repetir los utilizados en profilaxis. No se recomienda repetir la dexametasona.

Prurito

Su incidencia varía de 30% a 100%, se incrementa con el uso neuroaxial y en parturientas, y es un efecto dosis dependiente (Chaney, 1995). Su mecanismo de producción exacto es poco claro, y se ha postulado la existencia de un centro del prurito en el sistema nervioso central, activación de células de las astas dorsales de la médula espinal, y antagonismo de neurotransmisores inhibitorios. Puede ser importante la modulación de la vía serotoninérgica. Se tiene claro que la producción del prurito no es por liberación de histamina, por lo cual, el uso de antihistamínicos no estaría indicado, aunque es común su uso, obteniendo beneficio más probablemente de su efecto sedante.

Se ha propuesto como tratamiento ondansetron 4 a 8 mg iv, nalbufina 4 mg IV, propofol 10 mg iv en bolo. La naloxona, en dosis de 40 microgramos, revierte este efecto, sin antagonizar el efecto analgésico.

Retención urinaria

Su incidencia con morfina es hasta del 35%, y es más frecuente con la técnica neuroaxial que con la parenteral. No se relaciona con la dosis. Más común con morfina que con fentanilo.

Su mecanismo está relacionado con la interacción con receptores opioides en la médula espinal sacra, promoviendo la inhibición del sistema nervioso parasimpático sacro; esto causa relajación del músculo detrusor y un incremento en la capacidad vesical.

El tratamiento se realiza con colocación de sonda vesical evacuante. También hay reversión de este efecto con naloxona, naltrexona y nalbufina.

Sedación y depresión respiratoria

La sedación ocurre entre el 0.4 a 2% de los pacientes, dependiendo de la vía de administración, la dosis, la edad y la función renal (Dolin y

Cashman, 2004). Antes de que haya depresión respiratoria (bradipnea) los pacientes primero presentan sedación; por lo tanto el monitoreo sistemático de este efecto adverso es clave en la seguridad de los pacientes.

El riesgo de efectos secundarios mayores, específicamente depresión respiratoria y su consecuente lesión hipóxica, puede ocurrir en pacientes en los que se administra una sobredosis. La incidencia de esta complicación, utilizando PCA, es aproximadamente del 0.5%. Los factores de riesgo asociados con la aparición de depresión respiratoria con el uso de PCA incluyen: errores del operador (cálculo inadecuado de la concentración del analgésico, errores de programación), uso de infusiones basales de opioides, administración concomitante de medicamentos sedantes o hipnóticos, pacientes ancianos, compromiso pulmonar preexistente (EPOC, síndrome de apnea del sueño). Para este grupo de pacientes es recomendable la monitoría permanente de la saturación de oxígeno, así como tener la precaución de administrar oxígeno suplementario. En la analgesia con opioide intratecal se estima que la incidencia es de 0.07% a 0.49%, y ocurre por lo general con dosis de morfina superiores a 300 mcg (Rathmel, 2005). Los opioides lipofílicos producen depresión respiratoria en las primeras dos horas, en tanto que la morfina la puede presentar, más comúnmente, de manera tardía (seis a doce horas). Se presenta como producto de la diseminación rostral del opioide en el líquido cefalorraquídeo. Son factores de riesgo: la administración de grandes dosis, la falta de titulación del opioide, el uso concomitante de opioides adicionales y sedantes, edad mayor de 65 años y falla renal.

Se debe prevenir estableciendo un protocolo de monitoreo y entrenando al personal en su identificación. La sedación profunda es el principal indicativo de que el paciente desarrollará depresión respiratoria. El tratamiento se realiza con oxígeno nasal, y titulación de naloxona a 2 mcg/Kg cada tres minutos hasta mejorar el estado de alerta y el patrón ventilatorio. Se puede, posteriormente, dejar una infusión de naloxona de 2 a 5 mcg/Kg/hora, de acuerdo a las dosis y tipo de opioides recibidos previamente, o a la función renal del paciente, ya que la vida media de la naloxona es inferior a la de la mayoría de los opioides.

Hiperalgnesia postoperatoria inducida por opioides

Se trata de un fenómeno paradójico reconocido aun en tiempos tan cortos como el del postoperatorio inmediato (Guignard y cols., 2000). Por lo tanto, el uso de opioides se relaciona no solo con la pérdida de eficacia

luego de administraciones sucesivas (tolerancia), sino también con la activación de mecanismos que incrementan la sensibilidad al dolor (hiperalgesia) (Wilder-Smith y cols., 2006). Los mecanismos que se han propuesto para este problema incluyen la producción de aminoácidos excitatorios que activan el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA); la facilitación por péptidos como la dinorfina A; y el acoplamiento del receptor opioide por medio de la proteína G_s , en lugar del acoplamiento habitual con la Proteína G_o , entre otros (Zvigniew y cols., 2007).

Se han descrito algunos factores que pueden inducir la hiperalgesia por opioides, tales como dosis elevadas y cambios abruptos en la concentración. En el manejo de este fenómeno se ha propuesto la infusión de ketamina por 48 horas, que ha mostrado beneficio terapéutico, especialmente luego de la administración de grandes dosis de remifentanilo (Joli y cols., 2005).

REFERENCIAS

- Alagol A, Calpur O, Kaya G, et al. The use of intraarticular tramadol for postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery: A comparison of different intraarticular and intravenous doses. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2004; 12: 184-188.
- American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. An updated report by the task force on acute pain management. *Anesthesiology* 2004; 100: 1573-1581.
- Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, et al. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
- Behar M, Magora F, Olshwang D, et al. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979; 1 (81159): 527-529.
- Bernards CM. Understanding the physiology and pharmacology of epidural and intrathecal opioids. *Best Pract Res* 2000; 343 (17): 1228-1234.
- Bernards CM, Shen DD, Sterling ES, et al. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1): differences among opioids. *Anesthesiology* 2003; 99.
- Blumenthal S, Min K, Marquardt M, et al. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2007; 105: 233-237.
- Bowrey S, Hamer J, Bowler I, et al. Comparison of 0.2 and 0.5 mg intrathecal morphine for postoperative analgesia after total knee replacement. *Anaesthesia* 2005; 60: 449-452.

- Brack A, Rittner HL, Machelska H, et al. Control of inflammatory pain by chemokine-mediated recruitment of opioid-containing polymorphonuclear cells. *Pain* 2004; 112: 229-238.
- Brandsson S, Karlson J, Morberg P, et al. Intraarticular morphine after arthroscopic ACL reconstruction: A double blind placebo-controlled study of 40 patients. *Acta Orthop Scand* 2000; 71: 280-285.
- Cadavid A, Montes D, Gonzalez V, et al. Tolerability of two different opioid types in combination with bupivacaine for postoperative epidural analgesia. Poster 12^o Congress on Pain, Glasgow. Agosto 17-22, Control 1307, International Association for the Study of Pain.
- Cadavid A, Rodelo K, Sánchez A, Medina D. Efecto de adicionar ketamina a la morfina en analgesia controlada por el paciente. *Rev Col Anestes* 2008; 36: 19-24.
- Cepeda MS, Alvarez H, Morales O, et al. Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain* 2004; 107: 41-46.
- Chaney M. Side effects of intrathecal and epidural opioids. *Can J Anaesth* 1995; 42: 891-903.
- Cohen MJ, Schecter W. Perioperative pain control: A strategy for management. *Surg Clin N Am* 2005; 85: 1243-1257.
- De Leon-Casasola OA, Lema MJ. Postoperative epidural analgesia: What are the choices? *Anesth Analg* 1996; 83: 867-875.
- Dolin SJ, Cashman JN. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from publisher data. *Br J Anaesth* 2004; 28: 1-12.
- Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus, and urinary retention. Evidence from publisher data. *Br J Anaesth* 2005; 95(5): 584-591.
- Edwards DJ, Svensson CK, Visco JP, Lalka D. Clinical pharmacokinetics of pethidine. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 421-433.
- Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Metaanalyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; 103: 1296-1304.
- Gan T, Meyer T, Apfel C. Society for ambulatory anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007; 105: 1615-1628.
- Grass J. Patient-Controlled Analgesia. *Anesth Analg* 2005; 101: S44-S61.
- Gray A, Kehlet H, Bonnet F, Rawal N. Predicting postoperative analgesia outcomes: NNT league tables or procedure-specific evidence?. *Br J Anaesth* 2005; 94: 710-714.

- Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93: 409-417.
- Himmelseher S, Durieux M. Ketamine for perioperative pain management. *Anesthesiology* 2005; 102: 211-220.
- Hudcova J, McNicol E, Quah C, et al. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD003348.
- Joli V, Richebe P, Guigner B, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small dose ketamine. *Anesthesiology* 2005; 103: 147-155.
- Kalso E, Tramer MR, Carroll D, et al. Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery: A qualitative systematic review. *Pain* 1997; 71: 127-134.
- Kampe S, Warm M, Kaufmann J, et al. Clinical efficacy of controlled release oxycodone 20 mg administered on a 12-h dosing schedule on the management of postoperative pain after breast surgery for cancer. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 199-202.
- Kaufmann J, Yesiloglu S, Patermann B, et al. Controlled release oxycodone is better tolerated than intravenous tramadol/metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery. *Curr Eye Res* 2004; 28: 271-275.
- Klepstad P, Dale O, Skorpen F, et al. Genetic variability and clinical efficacy of morphine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49 (7): 902-908.
- Kollender Y, Bickels J, Stocki D, et al. Subanaesthetic ketamine spares postoperative morphine and controls pain better than standard morphine does alone in orthopaedic-oncological patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 954-962.
- Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA. Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology* 1999; 91 (2): 442-447.
- Madi-Jebara S, Adaimé C, Yazigi A, et al. Thoracic epidural and intrathecal analgesia have similar effects on pain relief and respiratory function after thoracic surgery. *Can J Anesth* 2005; 52: 710-716.
- Mazoit, JX, Butscher K, Kamran S. Morphine in postoperative patients: pharmacokinetics and pharmacodynamics of metabolites. *Anesth Analg* 2007; 105: 70-78.
- McCartney C, Niazi A. Use of opioid analgesics in the perioperative period. In: Shorten G, Carr D, Harmon D, et al. (eds). *Postoperative pain management: An evidence-based guide to practice*. Saunders. 2006, Philadelphia PA.
- McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Injected morphine in postoperative pain: A quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1999; 4: 48-52.
- Michaloliakou C, Chung F, Sharma S. Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1996; 82: 44-51.

- Michelet P, Guervilly C, Hélaïne A, et al. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation. *Br J Anaesth* 2007; 99 (3): 396-403.
- Momeni M, Crucitti M, De Kock M. Patient-controlled analgesia in the management of postoperative pain. *Drugs* 2006; 66 (18): 2321-2337.
- Mousa SA, Zhang Q, Sitte N, et al. B-endorphin-containing memory-cells and mu-opioid receptors undergo transport to peripheral inflamed tissue. *J Immunol* 2001; 115: 71-78.
- Murphy DB, McKartney CJ, Chan VW. Novel analgesic adjuncts for brachial plexus block: a systematic review. *Anesth Analg* 2000; 90: 1122-1128.
- Murray A, Hagen N. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: S57-S66.
- Niiyama Y, Kawamata T, Shimizu H, et al. The addition of epidural morphine to ropivacaine improves epidural analgesia after lower abdominal surgery. *Can J Anaesth* 2005; 52 (2): 181-185.
- Owen H, Plummer JL, Armstrong I, et al. Variables of patient controlled analgesia: I. Bolus size. *Anaesthesia* 1989; 44: 7-10.
- Peng PW, Sandler H, Alan NA. Review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999; 90: 576-599.
- Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1. Art. No.: CD003447.
- Rapp SE, Egan KJ, Ross BK, et al. A multidimensional comparison of morphine and hydromorphone patient controlled analgesia. *Anesth Analg* 1996; 82: 1043-1048.
- Rathmell JP, Lair TR, Nauman B, et al. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005; 101: S30-S43.
- Reuben SS, Vieira P, Faruqi S, et al. Local administration of morphine for analgesia after iliac bone graft harvest. *Anesthesiology* 2001; 95: 390-394.
- Sandler AN, Baxter Ad, Katz J, et al. A double blind, placebo controlled trial of transdermal fentanyl after abdominal hysterectomy: analgesic, respiratory and pharmacokinetic effects. *Anesthesiology* 1994; 81: 1169-1180.
- Schug SA, Saunders D, Kurowski I, et al. Neuraxial drugs administration: A review of treatment options for anaesthesia and analgesia. *CNS Drugs* 2006; 20 (11): 917-933.
- Sudheer PS, Logan SW, Terblanche C, et al. Comparison of the analgesic efficacy and respiratory effects of morphine, tramadol and codeine after craniotomy. *Anaesthesia* 2007; 62: 555-560.
- Sveticic G, Eichenberger U, Curatolo M. Safety of mixture of morphine with ketamine for postoperative controlled analgesia: an audit. With 1026 patients. *Acta Anesthesiol Scand* 2005; 49(6): 870-875.

- Sveticic G, Farzanegan F, Zmoos P, et al. Is the combination of morphine with ketamine better than morphine alone for postoperative intravenous patient-controlled analgesia? *Anesth Analg* 2008; 106: 287-293.
- Taverner T. A regional pain management audit. *Nurs Times* 2003; 99: 34-37.
- Thévenin A, Beloeil H, Blanie A, et al. The limited efficacy of tramadol in postoperative patients: A study of ED80 using the continual reassessment method. *Anesth Analg* 2008; 106: 622-627.
- Varrassi G, Marinageli F, Ciccozzi A, et al. Intraarticular buprenorphine after knee arthroscopy: A randomized, prospective, double blind study. *Acta Anesthesiol Scand* 1999; 43: 51-55.
- Wright AW, Mather LE, Smith MT. Hydromorphone 3-glucuronide: a more potent neuro-excitant than its structural analogue, morphine 3-glucuronide. *Life Sci* 2001; 69: 409-420.
- Wu CL, Cohen SR, Richman JM, et al. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient controlled analgesia with opioids. A meta-analysis. *Anesthesiology* 2005; 103: 1079-1088.
- Yorukoglu D, Atesx Y, Temiz H, et al. Comparison of low-dose intrathecal and epidural morphine and bupivacaine infiltration for postoperative pain control after surgery for lumbar disc disease. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 129-133.
- Zvigniew Z, Malgorzata K. Opioid-induced hyperalgesia as a problem in pain management. Mechanisms of onset, diagnosis and treatment. *Advances Palliative Medicine* 2007; 6: 37-44.

OPIOIDES EN URGENCIAS

JOSÉ NEL CARREÑO R.
SONIA JIMÉNEZ

La Sociedad Internacional Para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés) ha definido el dolor como “Una experiencia sensorial y emocional desagradable que se asocia a un daño corporal real o potencial o es descrita en términos que se refiere a este daño” (Castellano, 2005). El dolor, que se divide en agudo y crónico dependiendo de su duración, puede ser la manifestación de un daño tisular o una enfermedad en sí mismo como sucede con el dolor crónico (Rupp y Delaney, 2004; Castellano, 2005; Lozano, 2005). En el caso del dolor agudo, el tratamiento definitivo es el de la enfermedad de base que lo ha producido. Sin embargo, el mito más frecuente en el manejo del dolor en urgencias es el de detener la administración de analgésicos hasta tanto no se haya dilucidado la etiología. Esto hace sufrir innecesariamente a los pacientes por muchas horas en la mayoría de servicios de emergencias en el mundo (Baker, 2005). A diferencia del dolor agudo, el crónico sí puede ser una enfermedad en sí misma y por lo tanto el manejo estará destinado exclusivamente al ámbito analgésico. Tal es el caso del síndrome de cirugía espinal fallida, la fibromialgia o la neuropatía diabética dolorosa, para mencionar tan solo algunas entidades (Baker, 2005).

Al ser una experiencia personal, el dolor es subjetivo y por lo tanto su cuantificación depende de la percepción que el paciente tenga de su magnitud. Todo intento de cuantificar el dolor recae exclusivamente en la interpretación que el enfermo haga de él. Uno de los errores más frecuentes en el manejo del dolor es no creer que el paciente pueda tener tanto dolor como el que refiere ya que, a la subjetividad del tratante, la magnitud del daño corporal no lo justifica. Esta actitud, difundida entre el personal sanitario, desconoce sin justa causa el componente emocional del dolor. El único autorizado para calificar el dolor es el enfermo y por lo tanto sus tratantes estamos en la obligación de creer en su calificación so pena de cometer errores de juicio y, por ende, errores terapéuticos (Wilsey y cols., 2004).

El dolor es una experiencia mucho más compleja que la simple nocicepción que no es nada diferente a los fenómenos neurofisiológicos que conducen los impulsos hacia las estructuras centrales encargadas del procesamiento de la información dolorosa (astas posteriores de la médula espinal, núcleos del raquí y sustancia gris periacueductal, núcleos ventromediales e intralaminares del tálamo, corteza sensitiva primaria del lóbulo parietal y zonas de integración en el sistema límbico incluyendo el hipotálamo). Alrededor de este fenómeno puramente fisiológico aparece el dolor ya no sólo como una experiencia nociceptiva sino también como una experiencia emocional con su componente puramente perceptual. El dolor implica una respuesta cognitiva modificada por la conducta del enfermo, sus experiencias dolorosas previas, sus principios culturales y religiosos y los factores estresantes provenientes del medio circundante. Más allá del dolor está el sufrimiento del enfermo. Este concepto está imbricado en el de dolor total (Zucchi, 2005) extrapolado de la literatura del cuidado paliativo y que implica las repercusiones físicas, psíquicas, emocionales y espirituales que tiene el dolor. Por último, el dolor genera una conducta en el enfermo. Estas pueden ser, con frecuencia, las limitantes que hacen compleja la relación médico-paciente ya que no es inusual que los pacientes con dolor, agudo o crónico, se presenten con conductas agresivas, temerosas o evasivas. Es por esto que en los servicios de urgencias congestionados, como son la mayoría, sean los pacientes con dolor los más combativos y agresivos con el personal médico y paramédico pues su situación emocional es sumamente lábil y, por lo tanto, su ánimo explosivo.

Esta explicación se convierte en la principal motivación para estimular un tratamiento oportuno y eficaz del dolor en los servicios de urgencias, no sólo con el fin de atenuar los problemas que frecuentemente se generan en las salas de espera u observación sino para cumplir con una de las tres metas de la década del dolor: hospitales sin dolor.

¿QUÉ SIGNIFICA EL DOLOR EN LOS DEPARTAMENTOS DE URGENCIAS?

La literatura mundial informa cómo el 22% de los 94 millones de consultas de urgencias ocurridas en los Estados Unidos en 1997 resultaron en formulación analgésica (Rupp y Delaney, 2004). En nuestra propia experiencia según los datos del trabajo presentado por los doctores Hugo Jojoa y Fernando López, el 70% de las consultas hechas al departamento de urgencias de la Fundación Santa Fe de Bogotá en el año 2006 eran por dolor o el dolor era una de sus manifestaciones mayores.

Este no es ningún descubrimiento reciente. Ya en 1973 en su artículo clásico, Marks y Sachar muestran cómo la mayoría de los pacientes que valoraban en urgencias por la sospecha de conducta adictiva realmente solo tenían severo dolor no tratado. Por lo tanto, el dolor en urgencias no solo es un síntoma fundamental de la gran mayoría de enfermos sino un problema complejo para el personal sanitario que en general está pobremente entrenado y sensibilizado en la comprensión y manejo integral del mismo (Fosnocht y cols., 2005; Richards, 2005).

Fisiopatológicamente el dolor se divide en dos grandes grupos. El dolor agudo (síntoma de enfermedad) (Fink, 2005; Zuchi, 2005), cuya duración es menor de dos semanas y que por lo general es de tipo inflamatorio, y el dolor crónico que anteriormente se definía arbitrariamente como aquel cuya duración era mayor de tres meses pero que recientemente ha sido redefinido como aquel cuya duración supera el tiempo esperado para la curación de la causa etiológica. Igualmente el dolor puede resultar de la afectación del sistema nervioso –central o periférico– en cuyo caso será denominado dolor neuropático, o de las estructuras meso y endodérmicas en cuyo caso será denominado dolor somático. Este último, a su vez, puede ser dolor somático osteo-músculo-articular o visceral.

Clínicamente ambos tipos generales de dolor son muy diferentes. El dolor neuropático se caracteriza por un dolor quemante, tipo corrientazo esporádico o continuo dependiendo del fenómeno de sensibilización (central o periférica) que lo facilite e irradiado, en muchas ocasiones, por un trayecto nervioso claramente definido. Este es secundario a una alteración en la función del sistema nervioso periférico como sucede con la neuropatía diabética o la neuritis herpética o por lesiones del sistema nervioso central como sucede en las lesiones centrales (medulares o cerebrales) de la esclerosis múltiple, la enfermedad cerebro-vascular o las infecciones crónicas.

El dolor somático visceral, por el contrario, suele ser mal definido, pobremente localizado, referido a áreas distantes dentro del mismo dermatoma o a dermatomas adyacentes, tal como sucede con el dolor abdominal gravídico de los pacientes en las fases iniciales de una apendicitis. El dolor osteo-músculo-articular suele estar claramente referido a la estructura comprometida y se exacerba con el movimiento.

Estas características semiológicas son las que permiten al clínico aproximarse de manera rápida, y durante el interrogatorio, al foco del dolor y empezar a hacerse una idea de la etiología. Tener claridad sobre estos

conceptos permite al tratante idear un plan diagnóstico, una vez terminado su interrogatorio y examen físico, de tal forma que proceda a cumplir con un tratamiento analgésico de forma temprana.

Desafortunadamente otro de los errores clásicos en el manejo del dolor ha sido la tendencia natural del médico a posponer la analgesia hasta no haber aclarado la etiología, mito originado probablemente en la edición de 1921 del texto de sir Zachary Cope, “*Diagnóstico Temprano del Abdomen Agudo*”. En él se proscibía el uso de analgesia –morfina fundamentalmente– en los pacientes con dolor abdominal bajo el pretexto de que esta práctica, rudimentaria para la época, podía causar la muerte de los pacientes al oscurecer los signos y los síntomas de una catástrofe abdominal en curso (Thomas y cols., 2003). Desde esa época, y aun hasta nuestros días, ha hecho una cruel carrera el peregrino concepto de que el dolor abdominal, y probablemente todo otro tipo de dolor agudo, debía observarse sin analgesia para evitar confusiones. Sin importar que la última edición de este texto haya revertido 180° este paradigma ni que la literatura esté inundada de estudios que confirman la eficacia y seguridad de la analgesia (Thomas y Silen, 2003; Ranji y cols., 2006), los médicos siguen posponiendo de forma incomprensible el alivio del dolor.

En el interesante estudio de Arendts y Fry (2006) se encontró que aproximadamente el 50% de los pacientes con dolor recibieron la primera dosis de opioide después de 60 minutos de su arribo, lo cual es inexplicable e inaceptable. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir demoras en el control de su dolor son las mujeres mayores de 60 años, con dolor de origen no traumático, cuya clasificación del “*triage*” era de menor severidad y que fueron vistas por médicos jóvenes o residentes en el servicio de urgencias. Estos datos básicamente refuerzan un concepto claro en la literatura sobre la oligoanalgesia a la que se ven sometidos los enfermos de estos departamentos sin que exista un criterio médico realmente objetivo que justifique estas demoras.

MANEJO DEL DOLOR EN URGENCIAS

Como toda buena medicina, la del dolor en urgencias empieza por una adecuada historia clínica. Sin ánimo de ser simplistas, pero convencidos de las bondades que el acróstico ALICIA ha prestado en la sensibilización y entrenamiento de médicos de pre y postgrado en nuestra institución, una buena historia clínica de dolor en urgencias debe contar al menos con los siguientes seis puntos:

- **Aparición:** tiempo transcurrido desde el inicio del dolor, factores desencadenantes del dolor, lugar de aparición, etc.
- **Localización:** sitio anatómico de mayor dolor.
- **Intensidad:** magnitud de la percepción que el paciente tiene de su dolor medida a través de alguna de la escalas más usadas en dolor. En nuestra institución solemos usar la escala de clasificación numérica en la cual el examinador pide al paciente que califique su dolor de 0, siendo este nada de dolor, a 10, siendo este el peor dolor imaginable. Una calificación entre 1 y 3 es compatible con dolor leve, entre 4 y 6 es moderado y más de 7 se considera severo. La forma de cuantificar el dolor varía de acuerdo a la edad del paciente, su escolaridad y otros factores culturales que hacen la escala análoga difícil de entender. Por lo tanto, el médico que habrá de evaluar y tratar el dolor deberá familiarizarse con las diferentes escalas validadas tal y como la escala análoga visual, las escalas de caras para el dolor en niños o la escala de colores (Todd, 2005).
- **Concomitantes:** es decir, que otros signos acompañan al dolor tales como sudoración, palidez, náuseas u otros signos neurovegetativos.
- **Irradiación:** hace referencia al sitio hacia el cual el dolor se irradia (término que en la semiología purista del dolor debe reservarse exclusivamente para el dolor neuropático) o se refiere (como sucede con el dolor somático visceral).
- **Alivio:** hace referencia a las medicaciones, posiciones u otras actividades que pueden calmar el dolor. También en este acápite se debe preguntar por aquellas medicaciones, posiciones o actividades que empeoran el dolor.

Una vez que se ha hecho una buena historia del dolor, el médico entrenado ya debe tener una idea relativamente clara de la etiología del dolor y debe haberse planteado un plan diagnóstico. Por lo tanto, a la luz de la evidencia actual, hay poco o ningún racional motivo científico para no iniciar un manejo analgésico temprano.

¿CON QUÉ TRATAR EL DOLOR EN URGENCIAS?

El término “oligoanalgesia” se acuñó en la literatura anglosajona para describir la realidad del manejo del dolor en urgencias: simplemente la

mayoría de los pacientes reciben poca o ninguna analgesia por el temor infundado e irracional de los médicos. El dramático estudio de Rupp y Delaney (2004) demuestra que los pacientes tardaron más de una hora en recibir manejo analgésico, a pesar de que la literatura ha demostrado que el máximo que un enfermo tolera con dolor sin exasperarse con el personal médico o de enfermería es de tan sólo 27 minutos. De los que recibieron tratamiento, 33% estuvieron sub-dosificados. El problema es más delicado en la población pediátrica pues varios estudios relacionados por estos mismos autores revelan que tan sólo el 31% de los niños con fracturas y el 26% de los quemados con lesiones de segundo grado recibieron tratamiento analgésico. Esto no sucede sólo en América del Norte. Un estudio costarricense demostró que tan sólo el 4% de los niños y el 11% de los adultos con trauma ortopédico recibían tratamiento analgésico en urgencias.

En primera instancia el médico debe definir si está en presencia de dolor agudo o crónico. Cuando un dolor es mayor de seis semanas de evolución y no hay exacerbación aguda del síntoma, el médico de urgencias debe limitar su accionar a la optimización de la analgesia ambulatoria pues el iniciar tratamientos en urgencias tan sólo favorece la conducta de consulta frecuente. Por lo tanto, en estos casos debe limitarse a una buena historia clínica y examen físico para asegurar que esté en presencia del mismo dolor y no en presencia de un evento nuevo y diferente. Frecuentemente los pacientes con un cuadro doloroso crónico, al consultar a urgencias, son mal diagnosticados pues la excesiva confianza lleva al médico a convencerse de que a este paciente no le puede estar pasando nada diferente. Solo haciendo un acto médico completo se puede estar seguro de no estar en presencia de otra enfermedad o una nueva complicación.

Una vez confirmado el diagnóstico de dolor crónico no exacerbado, la conducta recomendada es la de dar de alta con optimización ambulatoria y cita a clínica de dolor.

Ahora bien, si el dolor es mayor a seis semanas con exacerbación aguda (lo que en la literatura anglosajona se conoce como **dolor incidental**) o si se está en presencia de dolor agudo, el médico debe caracterizar este dolor como somático o neuropático y hacer una calificación de su intensidad, y de esta forma iniciar el estudio etiológico mientras se inicia la analgesia.

En el caso del dolor somático osteoarticular leve son los analgésicos no opioides, en compañía de medidas físicas generales, los indicados, teniendo en cuenta las restricciones ya conocidas de tipo cardiovascular y renal.

En el dolor osteoarticular severo son los opioides fuertes, en especial la morfina, el medicamento de elección, que debe ser administrado rápidamente. De hecho, las recientes advertencias de los efectos negativos de los AINES y los COX-2, nos han movido a desestimular el uso de estos medicamentos en urgencias tratando de reservarlos solamente para los pacientes con cefalea migrañosa o trauma osteomuscular que no sean mayores de 65 años o que no posean antecedentes o factores de riesgo para enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, diabetes o insuficiencia renal pues ha sido claramente establecido en la literatura que en estos pacientes el riesgo de su uso sobrepasa con creces el beneficio de su utilización.

En el caso del dolor visceral, el mismo análisis anterior es válido pues el dolor puede y debe ser manejado con acetaminofén si es leve o con tramadol o codeína si es moderado. En el cólico de origen reno-ureteral la evidencia en el uso de diclofenaco para el manejo del dolor demuestra que su eficacia es muy similar a la de la morfina. Sin embargo, es importante recordar que en síntomas del tracto urinario, el uso de AINES no es prudente hasta no haber constatado la adecuada función renal. Creatininas mayores a 1.3 contraindican el uso de estos medicamentos.

El butil-bromuro de hioscina ha sido sumamente frecuente, con una evidencia pobre (Holdgate y Oh, 2005). Este medicamento, descubierto en 1951, es un anticolinérgico con gran afinidad por los receptores muscarínicos del músculo liso del tracto gastrointestinal. Gracias a ello tiene un efecto relajante muscular que ha sido utilizado en el tratamiento del dolor visceral. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas que se obtienen por vía oral son muy bajas. Según Tytgat diez estudios controlados han evaluado el butil-bromuro de hioscina encontrándolo útil en dolor abdominal por cólico y con pocos efectos adversos por su pobre paso hacia el sistema nervioso central (Tytgat, 2007). Sin embargo, un análisis publicado recientemente demuestra que en 31 estudios no se encontró evidencia suficiente que soporte el uso de la medicación en ningún tipo de dolor (McQuay y Jones, 2003).

Entonces, el uso de opioides se impone. Pero, ¿cuáles son las barreras para una adecuada terapéutica analgésica con opioides en urgencias?

1. La “Opiofobia”. Por razones puramente irracionales, las facultades de medicina han educado a los médicos con un temor reverencial a los opioides. Este temor se centra en dos eventos adversos

infrecuentes y claramente previsibles: la depresión respiratoria y la adicción (Rupp y Delaney, 2004; Innes y Zed, 2005).

Ambos temores son claramente infundados pues la depresión respiratoria sólo se presenta con dosis altas de opioides, la coadministración de dos de estos medicamentos o la administración de otros depresores (v. gr. benzodiazepinas) en conjunto con la morfina. Por otra parte, la adicción es poco frecuente, especialmente tras la administración de pocas dosis como sucede en emergencias, y se presenta en pacientes que tengan una personalidad adictiva (drogadictos, adictos al juego, fumadores pesados, etc.). De hecho, en el manejo del dolor crónico, es frecuente que el personal sanitario confunda la tolerancia con la adicción. La primera es la necesidad de dosis crecientes del medicamento para obtener el mismo alivio originada en un fenómeno genéticamente mediado de adaptación de los receptores μ a los efectos de la morfina o sus derivados. En este caso la suspensión del medicamento sólo produce dolor y no hay síntomas físicos ni psíquicos de deprivación. La tolerancia es un fenómeno frecuente y debe ser entendido como una respuesta fisiológica, no psicológica. Por el contrario, la adicción se caracteriza por un estado generalizado de ansiedad y síntomas psíquicos y físicos que originan una búsqueda activa del medicamento. En este caso lo que hay es una dependencia psicológica a los efectos especialmente alucinatorios o psicoestimulantes de los opioides.

Así las cosas, la opiofobia ha impuesto una barrera infranqueable para muchos en el uso de la morfina y sus derivados, llevando a un manejo sub-óptimo del dolor agudo y crónico (Restrepo, 2005).

2. La ignorancia del personal sanitario en la fisiopatología del dolor y la farmacología de los analgésicos. En el mundo es lamentable que sólo un puñado de facultades de medicina y enfermería tengan cátedras formales de dolor y cuidados paliativos. Por lo tanto, desde el pregrado hay una debilidad estructural en el conocimiento de médicos y enfermeras en el tema del manejo del dolor. Así, estos futuros profesionales no sólo desconocen los principios fisiológicos básicos del dolor y la farmacología de los medicamentos sino que no se forman con una conciencia proactiva y compasiva ante el dolor humano (Pellegrino y Thomas, 1993).
3. La tendencia instintiva del médico a buscar la etiología del dolor y olvidarse de tratar el síntoma. Si se ha hecho un adecuado interro-

gatorio y examen físico y ya se tiene planeado un programa diagnóstico, no hay ninguna justificación para observar la evolución del dolor. Este mito que tanta carrera hizo en la historia del dolor abdominal parece haber contaminado el manejo de otra serie de patologías como la cefalea o el dolor precordial. Es falso, por ejemplo, que los opioides puedan hacer pasar desapercibidos los síntomas de una peritonitis. Si bien es cierto, la administración de morfina tempranamente a los pacientes con dolor abdominal redujo significativamente la escala de dolor (Thomas y cols., 2003; Thomas y Silen, 2003; Ranji y cols., 2006), ningún paciente de los estudios citados tuvo una peritonitis no diagnosticada como resultado del efecto analgésico de estos medicamentos. Básicamente la razón es que la irritación peritoneal y los signos de rebote son un arco reflejo que no se bloquea por la acción de los opioides y van a seguir presentes a pesar de su administración. Lo que claramente subyace al mito es la falta de entrenamiento en la administración de analgesia.

Desde 1986 la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido la escalera analgésica para el manejo del dolor. Esta consta de tres escalones que se inician con los analgésicos comunes (acetaminofén y AINES) como primera conducta para el dolor leve. Si con estos medicamentos no hay mejoría (aun a pesar de agregar coadyuvantes como los tricíclicos o anticonvulsivantes) se puede pasar al segundo escalón que se compone de opioides débiles como codeína, hidrocodona o tramadol (a pesar de ser este un opioide atípico con efectos no solo sobre receptores Mu sino también sobre canales de sodio y sobre la recaptación de serotonina y noradrenalina a semejanza de los antidepresivos duales (Close, 2005) que en caso de fallar permiten llegar al tercer escalón donde se encuentran los opioides fuertes como morfina, hidromorfona, oxicodona o metadona. Esta estrategia, sumamente útil en el manejo del dolor crónico por cáncer, ha sido reevaluada recientemente, especialmente en el área de la medicina de emergencias, proponiendo un “ascensor analgésico” que permita empezar en el escalón correspondiente al dolor del enfermo. Así, un paciente con dolor leve (VAS menor o igual a 3) podría iniciar en el primer escalón mientras que un paciente con dolor severo debería empezar directamente en el tercer escalón sin tener que pasar por la predecible falla de los otros dos (Eisenberg y cols., 2005). Esto significa que un paciente politraumatizado, con cólico nefrítico o quemado debería recibir inmediatamente opioides fuertes como la morfina.

Debido a que los opioides no tienen efecto techo y por ende a mayor dosis mayor control del dolor, no hay un protocolo estandarizado de for-

mular la morfina o sus derivados. Por lo tanto, la titulación de la dosis es la forma adecuada de hacer el manejo de los pacientes con dolor agudo. En nuestra institución, los pacientes con dolor severo reciben una dosis intravenosa (en bolo y nunca diluida en goteo) de 2 a 3 miligramos de morfina. Cinco a seis minutos más tarde se reevalúa el dolor. Si este no se ha controlado al menos en un 30% se administra la misma dosis de morfina y el procedimiento se repite hasta lograr como mínimo 30 y como máximo 50% de control del dolor inicial. Esto implica, como es obvio, que todo paciente tiene que tener una valoración inicial del dolor que permita establecer cuál será la meta terapéutica. Así, si un paciente refiere al inicio un dolor de 10/10 el alivio mínimo que se espera es llevar este dolor a 7/10 y el máximo 5/10. Con este esquema es muy improbable que se exponga el paciente a dosis tóxicas del opioide. Una meta terapéutica clara es el mejor aliado para un tratamiento analgésico seguro. Igualmente, con el fin de “ahorrar” opioides frecuentemente se coadministra otro medicamento analgésico que obre por una vía diferente tal y como el Acetaminofén o los AINES (Todd, 2005; Engeler y cols., 2005). Como regla de seguridad no se debe traspasar la barrera de los 20 mg de morfina, barrera que raramente se alcanza y que, cuando ha sido necesaria, requiere de monitoría cardiovascular y respiratoria y disponibilidad de naloxona para revertir los efectos deletéreos como la depresión respiratoria. Una vez que se ha definido la dosis necesaria de opioide y se ha aclarado la etiología del dolor, se define si se deberá continuar con este tipo de medicamentos para el manejo hospitalario o ambulatorio y, de ser así, cuál será el medicamento de elección. Para ello no solo hay que considerar la severidad del dolor sino la equipotencia analgésica de otros opioides según la tabla 1.

Tabla 1. Equipotencia analgésica de otros opioides.

1 mg de morfina es equivalente a

Medicamento	Dosis parenteral	Dosis oral
Morfina 1 mg	Morfina 1 mg	Morfina 3 mg
Morfina 1 mg	Meperidina 10 mg	Meperidina 300 mg
Morfina 1 mg	Hidromorfona 0.15 mg	Hidromorfona 0.8 mg
Morfina 1 mg	Hidrocodona 1.5 mg	Hidrocodona 3 mg
Morfina 1 mg	Codeína 12 mg	Codeína 25 mg
Morfina 1 mg	Oxicodona 1.5 mg	Oxicodona 3 mg
Morfina 1 mg	Fentanilo 0.01 mg	

Modificado de Innes G. Emer Med Clin NA 2005, 23: 433-465

Este conocimiento de la farmacología básica de los opioides y su manejo racional ha permitido un uso seguro de ellos en nuestra práctica diaria, la cual utiliza estos medicamentos como primera línea de tratamiento. Sin embargo, al repasar la tendencia de formulación de opioides en nuestra institución, de un trabajo de concientización y familiarización con los efectos terapéuticos y esquemas posológicos de la morfina, sus potenciales efectos adversos y la manera de manejarlos, es claro que la mayoría de pacientes no están recibiendo suficiente medicamento para el control del dolor. Esto hace consonancia con la conducta frecuentemente informada en la literatura que demuestra un temor reverencial e inexplicable a la morfina y no a otros medicamentos como la meperidina o la hidromorfona independientemente de que esta última sea más potente que la morfina. El estudio de O'Connor y cols (2006) demuestra que en su hospital la subdosificación de la morfina no es entendible menos cuando se compara con dosis equianalgésicas de otros medicamentos igual o más potentes. De hecho, comparada contra bolos francamente sub-óptimos de 2 mg de morfina, la hidromorfona (medicamento 6-8 veces más potente que la morfina) fue administrada en promedio a dosis 6.7 veces mayores. Esto sólo se puede entender por un mito de la formación de pregrado y postgrado.

En la medicina de emergencias es poco usual que se utilicen otros opioides fuertes diferentes a la morfina para el control del dolor. Sin embargo, especialmente en casos de dolor por cáncer agudizado, se hace necesario el uso de opioides más potentes. En este caso los medicamentos más utilizados son la hidromorfona, la meperidina y el fentanilo (Chang y cols., 2006). Lamentablemente, a pesar de que la toxicidad de la meperidina es mayor por acumulación de su metabolito activo la normeperidina y que las guías de la ICSI (2006) contraindican su uso en urgencias, la mayoría de médicos se sienten más confiados con su uso que con la morfina o la hidromorfona.

La literatura demuestra que, a pesar de que en varios estudios se demuestra la seguridad de un bolo inicial de morfina de 0.1-0.15 mg/Kg., la mayoría de médicos se sienten renuentes a administrar una dosis de 6-8 mg, mientras que sí se sienten tranquilos con una dosis de 1-1.5 mg de hidromorfona. Esta dosis es equianalgésica con la de 6-8 mg de morfina y pareciera ser que la hidromorfona sí es administrada a la dosis necesaria por un efecto ilusorio de dosis (ICSI, 2006). Sin embargo, en el estudio de Chang y cols. (2006) se demostró la utilidad de una dosis de 0.015 mg/kg en bolo de la hidromorfona, dosis que resultó superior a la de 0.1 mg de morfina en pacientes con dolor severo en urgencias. En la población estudiada,

todos con dolor mayor de 6/10 y en la que la mayoría de pacientes tenían una escala análoga visual de 10/10, a los 5 minutos la hidromorfona había alcanzado un mejor control del dolor que la morfina. En promedio, el descenso del VAS fue de -4.8 a los 5 minutos vs. -3.5 con morfina. A los 30 minutos el descenso era de -5.5 vs. -4.1 y a las dos horas de -5.4 vs. -4.5. Igualmente la incidencia de efectos adversos no varió en los dos grupos y ambos necesitaron un número similar de dosis de rescate antes de los 30 minutos. Esto significa que la seguridad y tolerabilidad de la hidromorfona y la morfina son similares, pero el control del dolor parece ser ligeramente mejor con hidromorfona, pero solamente en aquellos pacientes con una línea de base de 10/10 del VAS. En pacientes con VAS menor de 10 pero mayor de 6, el control del dolor con ambos medicamentos fue similar.

Aunque los hallazgos del estudio mencionado sean interesantes, en nuestra práctica la dosis de morfina jamás se ha usado estandarizada y, por el contrario, se hace una titulación rápida (2 mg cada 5 minutos) hasta controlar el dolor. No ha sido grande nuestra experiencia en el manejo de dolor con hidromorfona, excepción hecha del dolor por cáncer. En este caso, especialmente en pacientes con dolor refractario a la morfina, la hidromorfona ha sido sumamente útil, permitiéndonos un mejor control del dolor y un rápido retorno de estos pacientes a casa con optimización del manejo ambulatorio.

Opioides como la metadona o la oxycodona, raramente son utilizados en la medicina de emergencias básicamente porque el cálculo de la dosis equianalgésica y el control de la administración a largo plazo no es del resorte de la especialidad. Por lo tanto la mayoría de pacientes, que son dados de alta de los servicios de urgencias con opioides fuertes, salen a casa tomando opioides de corta acción como morfina o hidromorfona oral.

Vale la pena dedicar un momento al uso de la meperidina en los servicios de urgencias. Tradicionalmente la meperidina ha sido utilizada con mayor frecuencia por razones que son incomprensibles y que solamente pueden ser explicadas a través de la generalización de mitos sin sustento científico (O'Connor y cols., 2005). De hecho hay una tendencia a limitar su uso y a proscribirla en el ámbito de urgencias por la mayor cantidad de efectos adversos que produce especialmente a nivel del sistema nervioso central (Taylor y cols., 2007). Sin embargo, solamente a través de estrategias educativas y restricción en el formulario ha sido posible disminuir su uso pues la mayoría siguen considerando a la meperidina un medicamento eficaz y seguro. Las guías australianas para el manejo del dolor agudo en

1999, referenciadas por Kaye y cols. (2005), han declarado que la meperidina tiene un tiempo de acción más corto que la morfina y sin ningún beneficio analgésico adicional, que tiene el mismo patrón de efectos adversos incluyendo el broncoespasmo y el incremento de la presión en la vía biliar, que se metaboliza a normeperidina con efectos proconvulsivantes especialmente en pacientes renales crónicos, y que tiene grandes y fatales interacciones con otros medicamentos (como los inhibidores de la MAO y los inhibidores de la recaptación de serotonina); y, adicionalmente, es la droga más usada por los adictos y el personal de la salud que se hace drogodependiente. Por lo tanto, es un medicamento que debe ser proscrito para su uso en los servicios de urgencias, abandonando los mitos que existen con respecto a su utilidad en el cólico biliar o renal. Claramente la prescripción de meperidina debe ser considerada como mala práctica.

La meperidina sigue teniendo un último refugio en el manejo de la cefalea en urgencias. Sin embargo, la evidencia ha demostrado que otros medicamentos como la metoclopramida son más eficaces tanto para la cefalea tipo tensional y la de origen vascular que este opioide (Cicek y cols., 2004). De hecho, la meperidina sola fue menos eficaz para el control del dolor de cabeza que la metoclopramida en las mismas condiciones. Por lo tanto, consideramos que el uso de la meperidina en urgencias no tiene cabida ni siquiera en este tipo de pacientes aunque las guías de la Sociedad Internacional de Cefalea la sigan considerando dentro de los medicamentos de tercera línea.

Igualmente la tan socorrida indicación de meperidina en pacientes con dolor originado en la vía biliar no tiene sustento en la literatura, no solo porque no es cierto que disminuya el tono del esfínter de Oddie, sino porque los efectos neurotóxicos de la normeperidina se incrementan no solo en falla renal y disfunción neurológica sino también en casos de disfunción hepática como la que acompaña a un grupo importante de pacientes con trastornos obstructivos de la vía biliar (Hubbard y Wolfe, 2003).

De esta manera creemos que queda demostrado que no hay justificaciones para el uso de la meperidina en los departamentos de urgencias y que es deber de los médicos de estos servicios educar a los estudiantes de pregrado y postgrado para que eviten a toda costa su utilización, favoreciendo el uso más seguro de otros medicamentos como la morfina o la hidromorfona.

En urgencias no es inusual la administración de opioides débiles para el manejo de pacientes con dolor moderado. La codeína o la hidrocodona

pueden ser utilizados gracias a sus efectos Mu en pacientes cuyo VAS esté entre 3 y 6. Sin embargo la literatura de emergencias ha estudiado estos opioides fundamentalmente en el dolor osteomuscular en niños, casi todo relacionado con trauma, y los ha comparado contra ibuprofeno. En la reciente publicación de Clark y cols. (2007) y la de Koller y cols. (2007), los opioides como codeína u oxycodona, respectivamente, no mostraron ser más eficaces que el ibuprofeno, anti-inflamatorio clásico que sigue teniendo un excelente NNT en el manejo del dolor somático osteoarticular inflamatorio. Esto revela que los opioides débiles, aunque útiles, no reemplazan al analgésico indicado en el dolor inflamatorio, lo que es de sana lógica. Si etiológicamente el dolor tiene un componente desencadenado por prostaglandinas, son los AINES los medicamentos de elección, salvo que se trate de pacientes con contraindicaciones para su uso. El que los opioides débiles sean menos efectivos que los AINES para esta clase de dolor no los descarta como una opción válida, sobre todo si los anti-inflamatorios no pueden usarse o si el dolor es de otro origen no inflamatorio.

El **tramadol** constituye otra herramienta terapéutica disponible en los servicios de urgencias. Sintetizado en Alemania en 1970 como análogo sintético de la codeína, su metabolito hepático M1 (O-desmetiltramadol) es el que explica en un alto porcentaje sus efectos terapéuticos. Esta molécula ha originado en los últimos años gran variedad de controversias relacionadas con su mecanismo de acción que sugiere que no se trata de un opioide débil (Raffa y cols., 1992), y por su potencia analgésica al compararse con analgésicos opioides de primera línea (Jeffrey, 2005).

Se conoce el tramadol como analgésico sintético opioide atípico y es clasificado por la OMS como analgésico de segunda línea en escalera analgésica. Estas indicaciones en dolor crónico se han extrapolado al paciente con dolor agudo en urgencias, constituyéndose como opción alternativa antes del uso de opioides típicos.

Gracias a los estudios de su farmacología, desde hace algunos años se está considerando replantear tanto su clasificación analgésica como su indicación de acuerdo a la severidad del dolor. Esta reevaluación está sustentada por la gran variedad de efectos demostrados sobre receptores acoplados a proteína G, así como a diferentes canales iónicos. Así, ya que no sólo hay un efecto agonista sobre los receptores Mu (Kouichiro y cols., 2007), que dicho sea de paso es pobre, se ha clasificado como un analgésico atípico, lo cual explicaría la no reversión de su efecto al administrarse naloxona.

Respecto a su eficacia y potencia analgésica en el manejo de dolor agudo, la mayor evidencia disponible se ha obtenido de estudios realizados en pacientes en postoperatorio de procedimientos odontológicos. En urgencias hay pocos estudios disponibles por lo que hay conclusiones encontradas.

Cuando se compara con el placebo, su efecto analgésico es mejor con un NNT de 2-6 siempre que se combine con acetaminofén (Edwards y cols., 2002). De hecho, las mejores evidencias de la utilidad del tramadol para el paciente en urgencias sugieren que debe ser usado en combinación con acetaminofén y no solo, como suele hacerse de rutina en estos departamentos (Combination analgesia 2005).

No se han demostrado beneficios adicionales como analgésico cuando se compara con opioides débiles en dosis equivalentes aunque se estén administrando moléculas compuestas con acetaminofén. De hecho, al comparar tramadol con combinaciones de opioides débiles como codeína e hidrocodona más acetaminofén, su acción analgésica es menor (Benjamin y Close, 2005).

Ahora bien, al compararlo con AINES su efecto terapéutico es similar aunque con un mayor número de efectos adversos tales como náuseas y emesis. Esto se ha observado más en patologías específicas como dolor abdominal, donde el tramadol no es la mejor opción si el cuadro clínico se acompaña de íleo o náuseas.

Para el caso del dolor severo, es menos efectivo que la morfina debido a su pobre afinidad por los receptores Mu; cuando se compara con opioides débiles como la codeína es 10 veces menos afín que ésta, y al compararlo con la morfina es 600 veces menos potente. Sin embargo, en defensa de su uso, se puede argumentar que la afinidad por el receptor no siempre se relaciona linealmente con su acción analgésica, más aún cuando el tramadol tiene otros mecanismos de acción que se comportarían como sinérgicos.

En el paciente con dolor torácico de probable origen isquémico, es efectivo en aliviar el dolor si este es leve a moderado. Sin embargo, se ha observado que su uso disminuye el índice cardíaco y el volumen ventricular en los pacientes con IAM, razón por la cual no se recomienda.

Las mayores ventajas que hacen del tramadol una opción válida en urgencias se pueden destacar:

1. No libera histamina como la morfina, lo que disminuye eventos adversos como prurito y “*rash*” sobre el sitio de inyección.
2. Menor incidencia de abuso y tolerancia respecto a los opioides clásicos.
3. Buena biodisponibilidad y absorción por vía oral.
4. Efecto terapéutico en el dolor donde medie el fenómeno de sensibilización periférica.

Por sus características, es un medicamento útil en el manejo del dolor neuropático. Se recomienda en pacientes con deficiencia de CYP2D6 en donde la codeína no es efectiva para control de dolor leve a moderado (Poulsen y cols., 1996). Se debe optimizar su acción analgésica, en caso del dolor leve a moderado, al combinarlo con acetaminofén.

Tiene algunas desventajas tales como: menor potencia analgésica cuando se compara con otros opioides tanto débiles como fuertes, riesgo de síndrome serotoninérgico, necesidad de ajustar las dosis en pacientes con falla hepática y renal. Sus efectos secundarios como náuseas y vómito, que se observan en un alto porcentaje de pacientes (incluso con uso prolongado), así como constipación y vértigo suelen ser las causas más frecuentes de abandono de la terapéutica. En pacientes con predisposición puede desencadenar convulsiones a la vez que tiene importantes interacciones con agentes proconvulsivantes.

Tras el análisis juicioso de la información podemos asegurar que el tramadol es un medicamento útil como segunda línea en los servicios de urgencias, especialmente para el manejo del dolor neuropático y el somático visceral no inflamatorio. Claramente son mejores las presentaciones combinadas con acetaminofén y deben preferirse a la administración aislada del medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

- Arendts G, Fly M. Factors associated with delay to opiate analgesia in emergency departments. *J Pain* 2006; 7 (9): 682-686.
- Baker K. Chronic pain syndromes in the emergency department: identifying guidelines for management. *Emer Med Austral* 2005; 17: 57-64.
- Benjamin R, Close B. Tramadol: does it have a role in emergency medicine? *Emer Med Austral* 2005; 17: 73-83.

- Castellano S. El dolor: datos científicos. *Dolentium Hominum* 2005; 58 (1): 24-27.
- Chang A, Bijur P, Meyer R, et al. Safety and efficacy of hydromorphone as an analgesic alternative to morphine in acute pain: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 164-172.
- Cicek M, Karcioğlu O, Parlak I, et al. Prospective, randomized, double blind, controlled comparison of metoclopramide and pethidine in the emergency treatment of acute primary vascular and tension type headache episodes. *Emerg Med J* 2004; 21: 323-326.
- Clark E, Plint AC, Correl R, et al. A randomized, controlled trial of acetaminophen, ibuprofen, and codeine for acute pain relief in children with musculoskeletal trauma. *Pediatrics* 2007; 119 (3): 460-467.
- Combination analgesia 2005: a rational approach. Focus on paracetamol – tramadol. *Clin Rheumatol* 2006; Suppl 1: S16-S21.
- Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 121-130.
- Eisenberg E, Birkhahn J, Paladini A, et al. Time to modify de WHO analgesic ladder? *Pain clinical updates* 2005; 12 (5): 1-4.
- Engeler D, Ackerman DK, Osterwalder J, et al. A double-blind, placebo controlled comparison of the morphine sparing effect of oral rofecoxib and diclofenac for acute renal colic. *J Urol* 2005; 174: 933-936.
- Fink WA. The pathophysiology of acute pain. *Emer Med Clin NA* 2005; 23: 277-284
- Fosnocht D, Swanson ER, Barton E, Changing attitudes about pain and pain control in emergency medicine. *Emer Med Clin NA* 2005; 23: 297-306.
- Holdgate A, Oh CM. Is there a role for antimuscarinics in renal colic? A randomized controlled trial. *J Urol* 2005; 174 (2): 572-575.
- Hubbard GP, Wolfe KR. Meperidine misuse in a patient with sphincter of Oddi dysfunction. *Ann Pharmacotherap* 2003; 37 (4): 534-537.
- ICSI Healthcare guideline: Assessment and management of acute pain. Fifth edition. March 2006. Disponible en www.icsi.org
- Innes G, Zed P. Basic pharmacology and advances in emergency medicine. *Emer Med Clin NA* 2005; 23: 433-465.
- Jeffrey S. Tramadol for Acute Pain: A Review of the Evidence. Letters to editor. *Am Fam Physician* 2005; 72 (10).
- Kaye K, Welch S, Graudins LV, et al. Pethidine in emergency departments: promoting evidence-based prescribing. *MJA* 2005; 183(3): 129-133.
- Koller DM., Myers AB, Lorenz D, Godambe SA. Effectiveness of oxycodone, ibuprofen, or the combination in the initial management of orthopedic injury-related pain in children. *Pediatr Emerg Care* 2007; 23 (9): 627-633.
- Kouichiro M, Yasuhito U, Yoichi U. Pharmacological aspects of the effects of tramadol on g-protein coupled receptors. *J Pharmacol Sick* 2007; 103: 253-260.

- Lozano J. El dolor: Enigma o misterio? *Dolentium Hominum* 2005; 58 (1): 10-15.
- Marks RM, Sachar EJ. Undertreatment of medical inpatients with narcotic analgesics. *Ann Intern Med* 1973; 78: 173-181.
- McQuay HJ, Jones K. Buscopan (hyoscine butylbromide) in abdominal colic. *Emerg Med J* 2003; 20: 267.
- O' Connor A, Lang VJ, Quill T. Eliminating analgesic meperidine use with a supported formulary restriction. *Am J Med* 2005; 118 (8): 885-889.
- O'Connor A, Lang V, Quill T. Underdosing of morphine in comparison with other parenteral opioids in an acute hospital: a quality of care challenge. *Pain Medicine* 2006; 7 (4): 299-307.
- Pellegrino E, Thomas DC. *The virtues in medical practice*. Oxford University Press 1993: 79-84.
- Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Broesen K, et al. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 636-644.
- Raffa RB, Friderichs E, Reiman W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, 260: 275-285.
- Ranji S, Goldmann LE, Simel DL, et al. Do opiates affect the clinical evaluation of patients with acute abdominal pain? *JAMA* 2006; 296 (14): 1764-1774.
- Restrepo MH. Cuidado paliativo: una aproximación a los aspectos éticos del paciente con cáncer. *Persona y Bioética* 2005; 9 (2): 7-44.
- Richards C. Establishing an emergency department pain management system. *Emer Med Clin NA* 2005; 23: 519-527.
- Rupp T, Delaney K. Inadequate analgesia in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 2004; 43: 494-503.
- Taylor SE, Braitberg G, Lugt J. Multifaceted education initiative minimizes pethidine prescribing in the emergency department. *Emerg Med Austral* 2007; 19 (1): 25-30.
- Thomas SH, Silen W, Cheema F, et al. Effects of morphine analgesia on diagnostic accuracy in emergency department patients with abdominal pain: a prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 18-31.
- Thomas SH, Silen W. Effect on diagnostic efficiency of analgesia for undifferentiated abdominal pain. *Br J Surg* 2003; 90: 5-9.
- Todd K. Pain assessment instruments for use in emergency department *Emer Med Clin NA* 2005; 23: 285-295.
- Tytgat GN. Hyoscine Butylbromide. A review of its use in the treatment of abdominal cramping an pain. *Drugs* 2007; 67 (9): 1343-1357.
- Wilsey B, Fishman S, Rose J, Papazian J. Pain management in the ED. *Am J Em Med* 2004; 22 (1): 51-57.
- Zucchi P. Terapia del dolor: del curar al cuidar. *Dolentium Hominum* 2005; 58 (1): 28-34.

OPIOIDES EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

JUAN MAURICIO PARDO OVIEDO

En la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI), y dada la complejidad del paciente críticamente enfermo, los opioides son una de las herramientas más utilizadas para intentar restaurar el equilibrio fisiológico del paciente, con un espectro de acción que va desde la analgesia y sedación, hasta el manejo de otras patologías que pueden verse beneficiadas de sus efectos cardiovasculares o sobre el sistema nervioso central (SNC).

En este capítulo se pretende revisar las implicaciones del dolor en la Unidad de Cuidado Intensivo, el uso de los opioides para tal fin, y otros usos menos comunes en los pacientes críticamente enfermos.

A. ANALGESIA EN LA UCI

En la UCI, la analgesia se define como ausencia de sensación de dolor o ante estímulos nocivos. En el entorno del paciente crítico, el dolor se manifiesta de manera común debido a enfermedades preexistentes o trauma, procedimientos invasivos como dispositivos de soporte o monitoreo (catéteres, drenes, toracostomía, tubos endotraqueales), 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, postoperatorio o sepsis) es un proceso complejo y bajo una estrecha regulación neuroendocrina. A través de mecanismos neurohormonales, el dolor produce efectos sistémicos que son reconocidos como potencialmente deletéreos para los pacientes de la UCI 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 citoquinas, alteración en la función del sistema inmune, aumento en la actividad plaquetaria, estado hipercoagulable, alteraciones en el control de la glicemia, isquemia miocárdica, asincronía paciente-ventilador, y alteración del sueño, entre otros (Vender, 2004).

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), lo cual se ha demostrado en estudios experimentales. También se observa esta actividad de opioides endógenos en pacientes llevados a ventilación mecánica, postoperatorio de cirugía abdominal, ginecológica o en cavidad oral (Molina, 2006).

Dada la gran cantidad de alteraciones en la fisiología general que se presentan como respuesta al dolor en el paciente crítico, las cuales empeoran en mayor grado las ya generadas por la patología primaria del paciente, se hace imperativa la necesidad de una analgesia adecuada en el entorno de la UCI.

El dolor es entonces responsable de algunas de las experiencias adversas del paciente en la UCI, y puede generar alteraciones en la función pulmonar (espasmos que pueden llegar a comprometer la mecánica pulmonar), o producir atelectasias por disminución de la movilidad de la caja torácica (Cheever, 1999).

La percepción de dolor puede estar influenciada por varios factores, como la expectativa del dolor, experiencias dolorosas previas, estado emocional y estado cognitivo del paciente.

Es frecuente que por manejo erróneo o creencias falsas acerca de los opioides, por el médico, el paciente y sus allegados, se deje al paciente experimentar dolor intenso sin necesidad.

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 manera sistemática. Si el paciente no se puede comunicar, debe ser valorado a través de observaciones subjetivas relacionadas a cambios del comportamiento, indicadores fisiológicos y por cambios en estos parámetros luego de administrar medicamentos.

Ante esta situación, tenemos el problema de la poca realización de estudios para la determinación del dolor en el paciente en UCI, muchas veces sin validación para terapia intensiva de pruebas diseñadas para tal fin en la población general. Dentro de este contexto, se mantiene como la mejor herramienta para determinar la sensación dolorosa el informe del propio paciente. Es importante determinar, entonces, las características del dolor, su localización, factores que lo empeoran o lo alivian, la irradiación y la intensidad del mismo. Como la mayoría de los pacientes están ventilados o con dificultades para comunicarse, son muy útiles las escalas visuales (escala visual análoga o escala visual numérica), las cuales, sin ser diseñadas para este tipo de población, han demostrado ser herramientas útiles en diferentes grupos etarios y en distintos niveles de conciencia en el paciente de terapia intensiva (Chanques, 2006).

Otras herramientas más complejas, como las escalas multidimensionales, no son prácticas en el entorno de la UCI.

Hay que tener en cuenta la imposibilidad de algunos pacientes para informar la intensidad del dolor que sufren, sobre todo cuando se encuentran sedados, ventilados o bajo el efecto de relajantes musculares (Vender, 2004). En estos casos, se ha observado una correlación moderada entre la gesticulación del paciente observada por su médico y el nivel en la escala visual análoga (escala de caras). En otros estudios se han diseñado evaluaciones más complejas, pero con un mejor nivel de correlación que determine los comportamientos del paciente (expresión facial, postura y movimiento), así como indicadores fisiológicos (frecuencia cardiaca, tensión arterial y frecuencia respiratoria) (Kyle y Hall, 2004).

No hay que dejar de lado la evaluación del dolor realizada por los familiares del paciente, que pueden estimar la presencia o no de dolor en el paciente (73.5%) mas no la intensidad del mismo (53%).

Las intervenciones no farmacológicas son fundamentales en el manejo del dolor, como una adecuada posición del paciente, estabilización de fracturas y tubos, adecuada colocación del tubo orotraqueal (2 cm. por encima de la carina).

Hay que tener en cuenta que muchos de los medicamentos que se utilizan de manera rutinaria para sedación no proveen analgesia, por lo que la experiencia en UCI puede ser poco agradable para el paciente, pudiendo llegar a generar un trastorno de estrés postraumático. Por este motivo el

uso de opioides se considera de primera línea en el manejo analgésico del paciente crítico, los cuales han demostrado tener un efecto sinérgico con los sedantes, especialmente con las benzodiazepinas (Cigada y cols., 1999).

Opioides usados en UCI

Dentro de la gran familia de los medicamentos opioides, sólo algunos de ellos han demostrado tener utilidad en terapia intensiva, teniendo en cuenta que el medicamento ideal en UCI debe ser de instauración de acción rápida, fácil de titular, que no tenga efecto acumulativo (la droga o sus metabolitos), y que sea de bajo costo (Phandharipande, 2006). Este medicamento ideal aún no existe, por lo que la elección de cada uno de ellos debe estar basada en las características de cada paciente.

Los medicamentos más usados son (Payen y cols., 2007) (tabla 1):

- **Morfina:** permite su aplicación con dosis intermitentes. Puede generar hipotensión secundaria principalmente en el paciente hipovolémico, y tiene metabolitos activos que pueden ser peligrosos en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática. Es útil en el manejo del dolor somático, visceral y neuropático. Inicia su acción entre 10 y 20 minutos, y su efecto dura entre dos y cuatro horas. Puede liberar cantidades significativas de histamina, produciendo vasodilatación arterial y venosa, e inhibe la respuesta compensatoria simpática.
- **Fentanilo:** inicio de acción rápido, corta duración (30 a 45 minutos) por lo que se prefiere su uso en infusión, pero con presencia de efectos acumulativos con dosis repetidas. Se considera cien veces más potente que la morfina, con buenos efectos hipnóticos y sedantes, y liberando menos histamina con menor incidencia de hipotensión.
- **Hidromorfona:** sus características son similares a las de la morfina, pero no libera histamina ni tiene metabolitos activos.
- **Remifentanil:** agonista μ , con inicio de acción rápido, con una vida media corta (aproximadamente 3 minutos) lo cual hace que se pueda modificar y ajustar su dosis en forma rápida para lograr un nivel adecuado de sedación y analgesia. No tiene metabolitos activos, por lo que se prefiere en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Su costo es elevado.

Tabla 1

Agente	Dosis equianalgesica	Vida media	Metabolismo	Metabolitos activos	Efectos adversos	Dosis intermitente	Infusión
Fentanil	200 mcg	1,5 -6 hs	Oxidación	No	Rigidez	0,35-1,5 mcg/kg cada 0,5 a 1 hora	0,7-10 mcg/kg/hr
Hidromorfona	1,5 mg	2-3 hs	Glucuronidación	No	-	10-30 mcg/kg/IV cada 1 a 2 hs	7-15 mcg/Kg/h
Morfina	10 mg	3-7 hs	Glucuronidación	Sí	Liberación histamina	0,01-0,15 mg/Kg/IV cada 1-2 hora	0,07-0,5 mg/Kg/hr
Meperidina	100 mg	3-4 hs	Hidroxilación Demetilación	Sí	Evitar con IMAO	No	No
Remifentanil	-	3-10 min	Estearasa plasmática	Sí	-	-	0,6-15 mcg/Kg/hr
Codeína	120 mg	3 hs	Oxidación	No	Histamina	No	No

Tomado de I Consenso de sedación, analgesia y relajación neuromuscular en cuidado intensivo. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo. Vol. 10. No. 1, Marzo 2007.

- Meperidina: poco utilizada en UCI, tiene efecto “techo”, con mayor incidencia de taquicardia que puede empeorar la ya generada por la liberación de catecolaminas. Tiene metabolitos activos, uno de los cuales (normeperidina) puede producir excitación del SNC, e interactuar con antidepresivos. No se utiliza de manera rutinaria en la UCI.
- Codeína: no se utiliza en la UCI.

No hay muchos estudios diseñados que comparen los opioides entre sí en el paciente crítico. Uno de ellos, estudio aleatorizado que comparó el remifentanil con la morfina (ambos en infusión), concluyó que se presenta sedoanalgesia óptima en pacientes que reciben remifentanil, adecuada con morfina, pero con mayor duración de la ventilación mecánica en el grupo de morfina, sin diferencias en los eventos adversos (Ashraf y Tanja, 2004).

Otro estudio comparó fentanilo con remifentanil en pacientes intubados, encontrando una sedación óptima en el 88.3% del grupo con remifentanil y el 89.3% en el grupo con fentanilo, sin cambios hemodinámicos importantes (Muellejans, 2004).

Definitivamente la elección del opioide debe ser individualizada a las características de cada paciente.

Efectos secundarios

Todos los medicamentos opioides comparten efectos secundarios similares, aunque con variaciones particulares según el compuesto (por ejemplo la liberación de histamina por la morfina). Los más frecuentes son (Sangeeta y Burry, 2006):

- Depresión de la ventilación por minuto al actuar en la reacción cerebral sobre el CO₂.
- Disminución de la respuesta central a la hipoxia.
- Apnea.
- Escasos efectos sobre el sistema cardiovascular (la mayoría de ellos produce bradicardia) que no afectan, en general, el gasto cardiaco del paciente; se exceptúa, de este concepto, la meperidina que puede producir taquicardia.

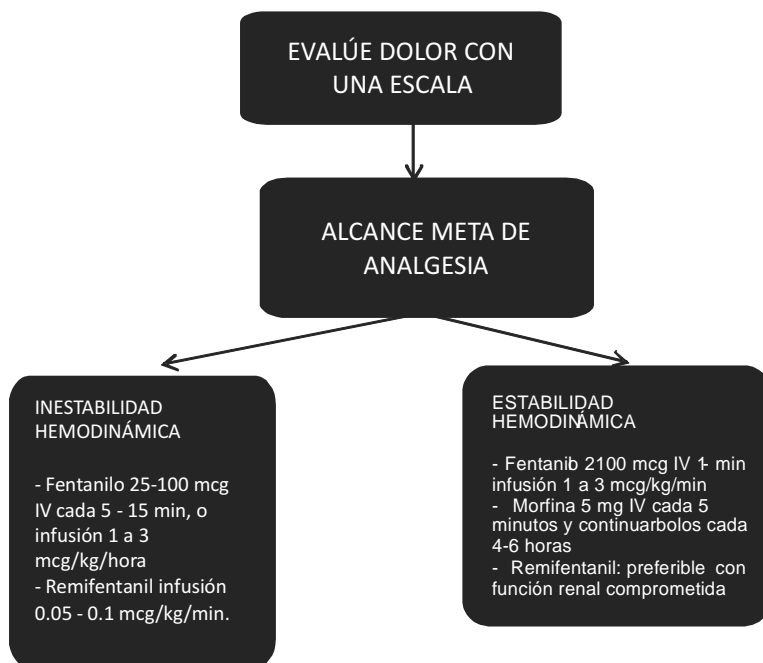
- Vasodilatación arterial y venosa, principalmente la morfina.
- Liberación de histamina por los mastocitos (codeína, morfina, meperidina).
- Hipotensión en pacientes hipovolémicos.
- Disminución de la motilidad intestinal, con íleo paralítico y estreñimiento.
- Retención urinaria al aumentar el tono del músculo pubovesical.
- Náusea y vómito, efectos secundarios frecuentes que deben ser tenidos en cuenta y manejados a fin de evitar complicaciones como bronco-aspiración.
- Alteración prolongada de la conciencia que puede dificultar el examen neurológico del paciente.
- Alucinaciones con uso prolongado, evento más frecuente con la meperidina. Este síntoma puede empeorar la agitación que se intenta combatir con el medicamento.
- Pueden aumentar la presión intracraneal, aunque la importancia clínica de este efecto no está determinada.
- Aumento de la duración de la ventilación mecánica.
- Su uso prolongado puede aumentar la estancia en UCI y en el Hospital.
- Tolerancia, dependencia física y adicción.

Las complicaciones o efectos secundarios de la analgesia por opioides pueden ser minimizados al utilizar estos agentes bajo indicaciones precisas (guiadas por escalas de dolor) y dosis adecuadas.

Recomendaciones de analgesia con opioides en el paciente en UCI

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, en el I Consenso de sedación, analgesia y relajación neuromuscular en cuidado intensivo, de marzo de 2007, hace varias recomendaciones, siendo las siguientes las más relevantes para el tema que nos ocupa (Hurtado y cols., 2007) (figura 1):

Figura 1.



1. Todos los pacientes críticamente enfermos tienen derecho al beneficio de tener una adecuada analgesia y manejo del dolor (Grado de evidencia 1c).
2. La valoración del dolor y la respuesta a la terapia deben ser guiadas mediante una escala apropiada y sistemáticamente documentada (Grado 1c).
3. Se recomienda en todo paciente con ventilación mecánica, ya que la analgesia es considerada necesaria e indispensable bajo argumentos éticos, físicos y de salud mental.
4. El fentanilo es el agente recomendado para el inicio (grado 1a) o como alternativa el remifentanilo (evidencia 1c). La morfina puede ser utilizada en pacientes hemodinámicamente estables (evidencia 1a).
5. La analgesia peridural con opioides se recomienda para el manejo postoperatorio de cirugía de tórax (evidencia 1c), siendo el fentanilo el medicamento recomendado en infusión continua, o la morfina en dosis intermitentes.

Técnicas de administración de opioides

Prevenir el dolor es más importante que tratarlo por lo que se debe evitar la formulación a necesidad. No se debe utilizar la vía IM (más difícil titulación y puede tener una absorción errática en los pacientes en bajo gasto o hipoperfundidos).

Se recomienda un despertar diario (lapsos del día sin medicación en la medida que el dolor lo permita), situación que lleva a menor cantidad de días de ventilación mecánica, disminución de estancia en UCI, y menor dosis total de opioides, con la consecuente disminución de efectos secundarios y costos asociados al tratamiento (Jacobi y cols., 2002).

Síndrome de abstinencia

Los pacientes que han sido expuestos a más de una semana de altas dosis de opioides pueden generar una neuroadaptación o dependencia fisiológica, por lo que la suspensión aguda de estos medicamentos puede generar un síndrome de abstinencia.

Los signos y síntomas que pueden darse ante esta situación pueden ser dilatación de las pupilas, sudoración, epífora, rinorrea, taquicardia, vómito, diarrea, irritabilidad, aumento de la sensibilidad al dolor, dolores musculares. Este síndrome puede prolongar la estancia, y se observa con mayor frecuencia en pacientes que han estado más de siete días en UCI, y con una dosis mayor de 5 mg/d de fentanilo, o la dosis equipotente de otro opioide (Cammarano, 2004).

Se ha recomendado, para la prevención de este síndrome, que la disminución en las dosis no exceda el 5 al 10% de la dosis previa en pacientes con alto riesgo. Si la dosis es administrada de manera intermitente, el cambio de terapia a un agente de vida media más larga puede atenuar los síntomas.

Otra útil recomendación es disminuir la infusión continua en un 20% a 40% inicialmente, con reducciones adicionales de 10% cada 12 a 24 horas.

B. CUIDADO PALIATIVO EN UCI

La Unidad de Cuidado Intensivo ha evolucionado hacia un sitio donde no sólo se realizan intervenciones críticas, sino también en donde se utili-

za la tecnología para el manejo de pacientes terminales que requieran de un tratamiento paliativo.

Uno de los efectos de los opioides, ya antes mencionado, es la depresión de la ventilación en respuesta al CO₂, situación que puede llevar a disminuir la sensación de disnea, independientemente de la causa de ésta.

La disnea es un síntoma complejo, subjetivo, que afecta tanto al paciente como a sus familiares y cuidadores, y se presenta con frecuencia al final de la vida. Los opioides se han convertido en la piedra angular del manejo en enfermos terminales avanzados, y pueden administrarse por vía oral, intravenosa, o subcutánea, colaborando, adicionalmente, en el manejo de la agitación que suele acompañar a los enfermos con dificultad respiratoria (Abernethy y cols., 2003).

En el paciente con insuficiencia respiratoria crónica, como en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) terminal, en quien a pesar de la severidad de su alteración ventilatoria no se considera el manejo con ventilación mecánica, bien sea por factores relacionados con su pronóstico o preferencias del paciente o su familiares, la utilización de los opioides ha mejorado su pronóstico, disminuyendo la mortalidad y la necesidad de intubación orotraqueal (Cordts y cols., 2007).

BIBLIOGRAFÍA

- Abernethy A, Currow D, Frith P, Faszekas B. Randomized, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ* 2003; 327: 523.
- Ashraf AD, Tanja G. Remifentanyl versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated patients. *Anesthesiology* 2004; 101: 640-646.
- Cammarano. Acute withdrawal syndrome related to the administration of analgesic and sedative medications in adult intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998; 26: 676-684.
- Chanques G. Impact of systematic evaluation of pain and agitation in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34 (6).
- Cheever K. Reducing the effects of acute pain in critically ill patients. *Dimens Crit Care Nurs* 1999; May/Jun: 18.
- Cigada M, Pezzi A, Mauro P, Marzorati S. Sedation in the critically ill ventilated patient: possible role of enteral drugs. *Intensive Care Med* 2005; 31: 482-486.

- Cordts C, Grant M, Sevransky J. Palliative care in the intensive care unit. *Contemp Crit Care* 2007; 4 (12).
- Hurtado C, Oliveros H, Acosta C, Avila S, y cols. I Consenso de sedación, analgesia y relajación neuromuscular en cuidado intensivo. *Acta Col Cuidado Intensivo* 2007; 10 (1): 43.
- Jacobi J, Fraser G, Coursin D, et al. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesic in the critically ill adult. *Crit Care Med* 2002; 30 (1): 119.
- Kyle D, Hall J. Management of sedation in mechanically ventilated patients. *Current Opinion Crit Care Med* 2004; 10: 40.
- Molina P. Opioids and opiates: analgesia with cardiovascular, haemodynamic and immune implications in critical illness. *J Int Med* 2006; 259: 138-154.
- Muellejans. Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double blind controlled trial. *Crit Care Medicine* 2004; 8 (1): 13-14.
- Payen JP, Chanques G, Mantz J, et al. Current practices in sedation and analgesia for mechanically ventilated critically ill patients. *Anesthesiology* 2007; 106: 687-695.
- Phandharipande P. Sedative and analgesic medications. Risk factors for delirium and sleep disturbances in the critically ill. *Crit Care Clin* 2006; 22: 313-327.
- Sangeeta M, Burry L. Canadian survey of use of sedatives, analgesics and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34 (2): 374-380.
- Vender. Sedation, analgesia and neuromuscular blockade in sepsis. An evidence-based review. *Crit Care Med*, 2004; 32 (11): S554-S561.

OPIOIDES EN DOLOR NEUROPÁTICO

JOHN JAIRO HERNÁNDEZ CASTRO
CARLOS MORENO BENAVIDES

El dolor neuropático ha sido definido como aquel iniciado o causado por una lesión primaria, o alteración en la función del sistema nervioso (Beydoun y Backonja, 2003; Niv y Devor, 2006). Se caracteriza por un cambio parcial o completo somatosensorial en un territorio anatómicamente definido, y por una patología del sistema nervioso central o periférico, con la paradoja de presentarse dolor e hipersensibilidad en una zona denervada, y a sus alrededores (Jensen y cols., 2001). Se trata, generalmente, de un síndrome doloroso crónico en el cual el factor generador del dolor se halla primariamente en cualquier sitio a lo largo del recorrido de las vías nociceptivas sin estimular, inicialmente, a los nociceptores, a diferencia de lo que sucede en el dolor de tipo nociceptivo (Dühmke y cols., 2005; Hernández y cols., 2005; Moreno y Hernández, 2006). El dolor neuropático es la consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial (Treede y cols., 2007).

Hasta 1993 se tenía la creencia de que los opioides no eran óptimos ni adecuados para aliviar el dolor neuropático; incluso se les consideraba peligrosos (Teng y Mekhail, 2003). La evidencia actual demuestra que son medicamentos eficaces y seguros y que quizás su único inconveniente es que se requieren, habitualmente, dosis más altas que las esperadas para el dolor de origen nociceptivo (Sindrup y Jensen, 1999; Sindrup y cols., 1999; Dellejmin, 1999; Raja y cols., 2002; Rowbotham y cols., 2003; Kalso y cols., 2004; Eisenberg y cols., 2005; Dühmke y cols., 2005; Berthelot, 2006; Niv y Devor, 2006).

Estudios suficientes demuestran su efectividad en aliviar neuropatía diabética dolorosa (Cepeda y cols., 2001; Backonja y Serra, 2004; Rodríguez, 2004; Finnerup y cols., 2005, Stacey, 2005), neuralgia postherpética (Raja y cols., 2002; Boureau, 2003; Backonja y Serra, 2004; Finnerup y cols., 2005, Stacey, 2005; Hempenstall y cols., 2005; Mounsey y cols., 2005), radiculopatías (Gorman y cols., 2004; Likar y cols., 2005),

lesión traumática de la médula espinal (Winderström y Turk, 2003; Wang y cols., 2004; Backonja y Serra, 2004; Smeal y cols., 2006), disestesias (Finnerup y cols., 2001), dolor fantasma (Zenz y cols., 2002; Omote, 1995; Wilder y cols., 2005; Finnerup y cols., 2005), dolor central de origen talámico (Backonja y Serra, 2004), síndrome doloroso regional complejo tipo I y II (Backonja y Serra, 2004; Osenbach, 2004; Rodríguez, 2004; Harden, 2005), neuropatías dolorosas de diversas etiologías (Singleton, 2005), dolor neuropático asociado a SIDA (Verma y cols., 2005), dolor neuropático secundario a cáncer (Arbaiza y Vidal, 2007; Keskinbora y cols., 2007). Un meta-análisis de estudios intermedios (Eisenberg y cols., 2006) demuestra la eficacia de los opioides contra el placebo para el alivio del dolor evocado en pacientes con dolor neuropático; estos hallazgos son clínicamente relevantes porque la alodinia mecánica dinámica y la alodinia al frío son los tipos más prevalentes de dolor evocado en pacientes con esta patología.

Existen altos niveles de temor a los eventos adversos de los opioides, situación que lleva a una inadecuada prescripción o no formulación (opiofobia) (Cifuentes y López, 2006). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los eventos adversos no son únicamente causados por estos analgésicos, sino también por condiciones relacionadas con la edad del paciente, con la interacción con otros medicamentos que recibe, y con las enfermedades concomitantes (Dworkin y cols., 2003).

En este escrito revisaremos los medicamentos del tipo opioide que más se acomodan para manejar esta condición patológica.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OPIOIDES EN DOLOR NEUROPÁTICO

Los opioides actúan sobre receptores Mu, Delta y Kappa, tanto centrales como periféricos, desarrollando una serie de acciones analgésicas plenamente reconocidas para el alivio del dolor nociceptivo y neuropático (Maarrawi y cols., 2007). Igualmente, producen una serie de efectos colaterales como estreñimiento, náusea y vómito, prurito, euforia, somnolencia, depresión respiratoria, situaciones reales que deben conocerse y prevenirse (Kalso y cols., 2004; Ballantyne, 2006).

Pero no son estas acciones las que más se tienen en cuenta al utilizarlos como neuromoduladores, es decir, como analgésicos para alivio del dolor neuropático:

1. Cierran canales de calcio presinápticos dependientes de voltaje (Beydoun y Backonja, 2003; Harden, 2004).
2. Producen hiperpolarización postsináptica, con inhibición de neuronas igualmente postsinápticas debido a apertura de canales de potasio (Beydoun y Backonja, 2003).
3. En el asta posterior bloquean la transmisión de señales nociceptivas, inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina (Dühmke y cols., 2005).
4. En circuitos supraespinales bloquean y activan las vías descendentes inhibitorias (Beydoun y Backonja, 2003).
5. Bloquean canales de sodio voltaje dependientes (Haeseler y cols., 2006).
6. Tienen efecto antialodínico al actuar sobre los receptores de opioide Mu (Eisenberg y cols., 2006) y delta periféricos (Kabli y Cahill, 2007).

Todas estas características no se encuentran presentes en todos los opioides, razones por las cuales se debe escoger muy bien el medicamento, para lo cual hay que conocer perfectamente su farmacología (Hansson y Dickenson, 2005).

OPIOIDES

Tramadol

Es un opioide atípico y agonista parcial (Keating, 2006). En Europa se utiliza desde 1977, pero la FDA sólo lo autorizó a partir de 1995.

Se le reconocen plenamente seis importantes mecanismos de acción para el control del dolor neuropático:

- Ocupa los receptores Mu. Tiene acción analgésica central y no inhibe prostaglandinas (Minami y cols., 2007).
- Inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina en el asta dorsal de la médula espinal, manteniendo los mecanismos de inhibición descendente (Beydoun y Backonja, 2003; Griego, 2006).

- Inhibe canales de sodio voltaje-dependientes (Haeseler y cols., 2006), por lo cual su beneficio frente a la alodinia está comprobado (Sindrup y Jensen, 1999).
- Se le reconoce un pequeño efecto inhibitorio sobre receptores NMDA (Minami y cols., 2007).
- Bloquea canales de potasio en células neuronales (Tsai y cols., 2006).
- Reduce la secreción de catecolaminas por inhibición nicotínica sin influencia de canales de calcio o de sodio voltaje-dependientes (Minami y cols., 2007).

Estas seis propiedades lo hacen apto para actuar sobre mecanismos de sensibilización periférica, central, y sobre el sistema de control endógeno del dolor. Es por esta razón que se le considera como el opioide de primera línea para ser utilizado en dolor neuropático (Dworkin y cols., 2003; Boureau y cols., 2003; Dühmke y cols., 2004; Hernández y Moreno, 2005, Stacey, 2005; Hempenstall y cols., 2005), con un NNT de 3,5 (Dühmke y cols., 2004). Es considerado un medicamento seguro y efectivo, con un importante control de la alodinia, la hiperalgesia y las parestesias (Sindrup y cols., 1999; De Andrés y García, 2003).

Sus efectos colaterales más frecuentes son náusea, vómito, mareo, boca seca, y sedación, con un NNH definido de 7,7 (Dühmke y cols., 2005). La recomendación general es titularlo para minimizar los efectos adversos (Dworkin y cols., 2003)

La FDA autorizó su utilización en pacientes con dolor crónico no oncológico a partir del mes de septiembre del año 2005.

Codeína

Es una pro-droga. Es metabolizada por vía hepática a través de la Citocromo P450 2D6 hacia metilmorfina, y finalmente hacia su metabolito activo (Morfina) (Ruiz y Hernández, 2005).

No existen estudios de evidencia que avalen este medicamento para su uso en dolor neuropático. Sin embargo, su acción central hacia el sistema de control endógeno del dolor hace que pueda llegar a ser efectiva en algunos pacientes (Eisenberg y cols., 2005). Su inconveniente más importante se encuentra centrado hacia la deficiencia congénita de CYP-450 2D6 que

se observa en aproximadamente el 10% de la población latinoamericana, situación que la puede dejar inactiva en algunos enfermos (Ruiz y Hernández, 2005).

Alta cantidad de medicamentos pueden interferir en su acción como lo son cimetidina, fluoxetina, paroxetina, propranolol, haloperidol, antidepresivos tricíclicos, celecoxib, situación que debe ser tenida en cuenta al formular.

Hidrocodona

Es también una pro-droga que sigue la misma vía metabólica mencionada para la codeína. Esta se convierte en Oxycodona, siendo esta la forma en la cual termina produciendo su acción (Ruiz y Hernández, 2005).

Tiene los mismos inconvenientes mencionados para la Codeína, pero actúa sobre mecanismos de sensibilización central al ocupar receptores NMDA.

Metadona

Es un “viejo” medicamento que ha venido siendo redescubierto en los últimos años. Es un agonista de receptores de opioide bastante potente, que necesariamente requiere de ser titulado (Altier y cols., 2005). Actúa sobre mecanismos de sensibilización central antagonizando los receptores NMDA en el asta dorsal de la médula espinal (Altier y cols., 2005; Sandoval y cols., 2005), y también inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina al igual que el tramadol (Davis y Walsh, 2001; Toombs y Kral, 2005). Bien documentado como efectivo en el alivio del dolor neuropático (Eisenberg y cols., 2005).

Es una excelente opción cuando se debe ascender del segundo al tercer peldaño de la escalera analgésica propuesta por la OMS. Se le considera como opioide de segunda línea cuando se trata del tratamiento del dolor neuropático a largo plazo ya que posee una baja tasa de tolerancia (Sandoval y cols., 2005). Posee un metabolismo amplio que dura de 8 a 36 horas (Hernández, 2002).

Oxycodona

Es otro opioide del grupo de los agonistas, semisintético, con gran biodisponibilidad oral y el doble de la potencia de la morfina (Griego, 2006),

que posee las presentaciones de liberación rápida y lenta. Posee una moderada tasa de tolerancia, con un metabolismo que oscila entre 8 y 24 horas.

Es una interesante alternativa para realizar rotación de opioides, ya que actúa sobre receptores NMDA de la médula espinal al igual que la metadona (Baron, 2005; Hernández y Moreno, 2005), con excelente alivio de la hiperalgesia (Eisenberg y cols., 2005) y de la alodinia (Eisenberg y cols., 2006). Es eficaz en el control del dolor neuropático (Watson y Babul, 1998; Stacey, 2005).

Morfina

Es el más antiguo y más estudiado de los opioides. Es el principal responsable de la opiofobia, que en la mayoría de los casos se convierte en morfínofobia, sobre todo por parte de los pacientes y sus familiares. Agonista puro por excelencia.

Su acción sobre el dolor neuropático no es muy clara ya que la única acción comprobada es sobre el sistema de control endógeno del dolor, fomentando la hiper-producción de endorfinas en la sustancia gris periacueductal y núcleo magno del raquídeo (Biel y Pan, 2005), pero su eficacia en el alivio del dolor neuropático está plenamente comprobada (Eisenberg y cols., 2005). No se recomienda como de primera línea, aunque es un buen elemento para titular opioides en fase aguda o de reagudización para luego rotar a uno de mayor especificidad. Se requiere de dosis más altas que las requeridas para el dolor nociceptivo (Hernández y Moreno, 2005; Stacey, 2005).

Además, su uso prolongado y a dosis altas puede llevar a estados de hiperalgesia que suele ser de muy difícil diagnóstico y tratamiento (Ossipov y cols., 2005; Koppert, 2007).

Existe buena evidencia de su eficacia por vía intratecal (Njee y cols., 2004; Backonja y Serra, 2004), siendo esta una buena opción para tratamiento en caso de no mejoría por otras rutas de administración de opioides.

Buprenorfina

La buprenorfina transdérmica, opioide parcialmente agonista (Myers y cols., 2005), aún no posee estudios que validen su verdadera importancia en dolor neuropático, aunque las experiencias iniciales muestran que puede ser una opción para utilizar a largo plazo (Likar y Sittl, 2005).

Su mecanismo exacto aún no se conoce, pero las evaluaciones preclínicas demuestran su efecto anti-hiperalgésico sostenido en varios modelos de dolor neuropático. Estos hallazgos están soportados por uso de la molécula tanto por vía oral, intratecal e intravenosa como transdérmica. Actúa como agonista de receptores Mu, y antagonista de receptores Kappa (K-3) y Delta, y produce apertura de canales de Potasio. Tiene como ventaja que posee efecto techo para depresión respiratoria, pero no existe esta misma condición para la analgesia (Hans, 2007). La analgesia que produce es potente (1000 veces más que la morfina) y su efecto anti-hiperalgésico es pronunciado y duradero (Koppert y cols., 2005).

Su eficacia ha sido demostrada en el tratamiento del miembro fantasma (Zenz y cols., 1992; Omote y cols., 1995), neuralgia postherpética (Flogiardi, 2005), dolor radicular (Rodríguez, 2004; Likar y Stittl, 2005), neuralgia del trigémino (Likar y Stittl, 2005), síndrome de cirugía espinal fallida (Rodríguez, 2004), síndrome doloroso regional complejo (Rodríguez, 2004).

Otros opioides. Últimamente se han reconocido los verdaderos beneficios del fentanilo y el alfentanilo (Eisenberg y cols., 2005), ya que bloquean canales de sodio de la misma forma que lo hace el tramadol (Haeseler y cols., 2006), aparte de mostrar una alta eficacia al actuar sobre la hiper-producción de endorfinas (Taylor, 2005). El promedio de dosis utilizada de fentanilo transdérmico fue de 105,6 $\mu\text{g/h.}$, con reducción significativa del dolor, incremento en la actividad diaria, con sedación y náusea/vómito como los eventos adversos más frecuentes, y sin cambios significativos en las pruebas cognitivas o en el afecto (Agarwal y cols., 2007).

La hidromorfona posee las mismas propiedades que la morfina, y puede utilizarse en la fase de titulación (Gupta y Sathyan, 2007).

RECOMENDACIONES PARA FORMULAR OPIOIDES EN DOLOR NEUROPÁTICO

Los opioides encajan en todos los algoritmos publicados para manejo del dolor neuropático. En términos generales, un medicamento debe cumplir las siguientes condiciones (Finnerup y cols., 2005):

- Consistente conocimiento basado en estudios de alta calidad aleatorizados y controlados.

- Alto grado de alivio del dolor, comparado con medicamentos ya existentes.
- Efecto relevante sobre el dolor persistente.
- Pocos y leves eventos adversos.
- Importantes efectos sobre la calidad de vida.
- Bajo costo.

Vale la pena recordar que debemos tener parámetros claros al momento de prescribir estos importantes elementos terapéuticos, válidos siempre ante el dolor neuropático y el dolor nociceptivo.

1. Formular siempre a intervalos regulares (Kalso y cols., 2003). Nunca según dolor (Ruiz y Hernández, 2005). Para esto se debe conocer perfectamente la farmacocinética y farmacodinamia del medicamento.
2. Siempre explicar al paciente y su familia las razones de la prescripción (Kalso y cols., 2003). Se tiene en la mente que estos medicamentos se utilizan únicamente en enfermos terminales (Bloodworth, 2005).
3. Siempre explicar y adelantarse a los efectos colaterales (McNicol, 2007). Los pacientes y sus cuidadores deben siempre tener la posibilidad de una consulta rápida (por vía telefónica) ante la presencia de signos y síntomas indeseables y de difícil manejo (Bloodworth, 2005). Los más frecuentes son náusea (NNH 3,6), estreñimiento (NNH 4,6), somnolencia (NNH 5,3), vómito (NNH 6,2) y mareo (NNH 6,7) (Eisenberg y cols., 2005).
4. No se deben formular opioides sin seguimiento del paciente (Kalso y cols., 2003). La posibilidad de síndrome de abstinencia y de adicción hacen que debemos tener control de la situación y posibilidad de localizar nuestros enfermos (Kalso y cols., 2004). Si existe la menor posibilidad de pobre control es preferible no formularlos.
5. Siempre tratar los pacientes de forma interdisciplinaria, y esto incluye la evaluación psicológica (Kalso y cols., 2003). Debemos siempre detectar pacientes de alto riesgo de adicción, o con antecedentes de abuso (Chao y Nestler, 2004).
6. Firmar consentimiento informado (Arnold, 2006). Ante la opiofobia existente dentro del personal del área de la salud y los pacientes

con sus cuidadores, es preferible que queden claras las razones de la prescripción y todos los efectos colaterales y complicaciones para que sean aceptadas por el enfermo (Dews y Mekhail, 2004).

7. Luego de adquirir la dosis individual por titulación, y probar una adecuada tolerabilidad, se recomienda rotar a las formas de liberación lenta, bien sea por vía oral o por vía transdérmica. Estas formas son ideales para uso crónico ya que hacen que se más fácil de cumplir la prescripción por parte de los pacientes (Chao, 2005; Keating, 2006).
8. Siempre combinar los opioides con otros neuromoduladores, bien sea anticonvulsivantes o antidepresivos siempre y cuando no se encuentren contraindicados (Gilron y cols., 2005). De esta forma se optimiza la analgesia ya que se actúa sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos, se disminuye la dosis de los medicamentos, y se minimizan los efectos colaterales (Zepeda y cols., 2001; Beydoun y Backonja, 2003; Keskinbora y cols., 2007).
9. Tener en cuenta que los opioides, ni ningún otro medicamento prescrito para dolor neuropático, curan la enfermedad que produce el síndrome. Hacen parte del abordaje multimodal que deben tener estos pacientes siempre (Dworkin y cols., 2003), con el máximo objetivo de mejorar la calidad de vida (Deshpande y cols., 2006).

Se mantiene la propuesta de una terapia multimodal, como la más adecuada para aliviar el dolor crónico, sobre todo el de origen neuropático. Para esto se deben cumplir diez recomendaciones ya bien establecidas (Gallagher, 2006):

1. Priorizar la seguridad y mantenimiento de la función cuando se trata de dolor crónico no maligno (neuropático).
2. Priorizar la efectividad frente a cualquier otra condición cuando se trate de aliviar dolor en enfermos terminales.
3. Revisar las potenciales interacciones con condiciones médicas y medicamentos pre-existentes.
4. Seleccionar los medicamentos para el dolor y la depresión concomitante basados en eficacia y mecanismos de acción específicos.

5. Balancear eventos adversos y riesgos de toxicidad contra eficacia.
6. Considerar los efectos de los medicamentos contra la efectividad de otros analgésicos.
7. Considerar siempre los efectos de los analgésicos sobre el afecto, la concentración, la sedación y la memoria.
8. Seleccionar combinaciones adecuadas de diferentes clases de medicamentos para que se potencien.
9. Establecer un adecuado monitoreo de alivio del dolor, nivel de actividad y otros indicadores de efectividad.
10. Abortar la polifarmacia irracional.

CONCLUSIONES

Los opioides son medicamentos que deben tenerse en cuenta al momento de prescribir analgesia en caso de dolor neuropático, continuando el modelo de utilización de medicamentos según el mecanismo fisiopatológico predominante (Beydoun y Backonja, 2003): neuromoduladores de la sensibilización periférica (canales de sodio), neuromoduladores de la sensibilización central (canales de calcio y receptores NMDA) y neuromoduladores del sistema de control endógeno del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

- Agarwal S, Polydefkis M, Block B, et al. Transdermal fentanyl reduces pain and improves functional activity in neuropathic pain states. *Pain Medicine* 2007; 8 (7): 554-562.
- Altier D, Dion D, Boulanger A, Choinière M. Management of chronic neuropathic pain with methadone: a review of 13 Cases. *Clin J Pain* 2005; 21: 364-369.
- Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain. *Clin Drug Invest* 2007; 27 (1): 75-83.
- Arnold RM, Han PKJ, Seltzer D. Opioid contracts in chronic nonmalignant pain management: objectives and uncertainties. *Am J Med* 2006; 119: 292-296.
- Backonja MM, Serra J. Pharmacologic management part 1: better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Medicine* 2004; 5 (S1): S28-S47.
- Ballantyne JC. Opioids for chronic nonterminal pain. *South Med J* 2006; 99 (11): 1245-1255.

- Baron R. Neuropathic pain – from mechanisms to symptoms to treatment: an update. *Int J Pain Med Palliat Care* 2005; 5: 1-8.
- Beydoun A, Backonja MM. Mechanistic stratification of antineuralgic agents. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: S18-S30.
- Bier B, Pan ZZ. Increased glutamate synaptic transmission in the nucleus raphe magnus neurons from morphine-tolerant rats. *Molecular Pain* 2005; 1: 7.
- Bloodworth D. Issues in opioid management. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: S42-S55.
- Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; (1-2): 323-331.
- Chao J. Retrospective analysis of morphine sulphate sustained-release capsules in patients with chronic, nonmalignant Pain. *Pain Medicine* 2005; 6 (3): 262-265.
- Chao J, Nestler EJ. Molecular neurobiology of drug addiction. *Annu Rev Med* 2004; 55: 113-132.
- Cifuentes LF, López JJ. Estudio observacional de tratamiento de dolor neuropático en una cohorte colombiana. *Acta Med Col* 2006; 31 (2): 60-65.
- Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001; 9: 73-83.
- De Andrés J, Garcia-Ribas G. Neuropathic pain treatment: the challenge. *Pain Practice* 2003; 3 (1): 1-7.
- DelleMijn P. Are opioids affective in relieving neuropathic pain? *Pain* 1999; 80: 453-462.
- Deshpande MA, Holden RR, Gilron I. The impact of therapy on quality of life and mood in neuropathic pain: what is the effect of pain reduction? *Anesth Analg* 2006; 102: 1473-1479.
- Dews TE, Mekhail N. Safe use of opioids in chronic noncancer pain. *Clev Clinic J Med* 2004; 71 (11): 897-904.
- Dühmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JRF. Tramadol for neuropathic pain (review). *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art No: CD003726.pub2.
- Dworkin RH, Backonja MM, Rowbotham MC, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60 (11): 1524-1534.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DV. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293 (24): 3043.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DV. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Europ J Pain* 2006; 10: 667-676.

- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305.
- Finnerup NB, Zeziarski RP, Sang CN, et al. Treatment of spinal cord injury pain. *Clin Updated Pain* 2001; 9 (2): 1-6.
- Gallagher RM. Management of neuropathic pain. *Clin J Pain* 2006; 22: S2-S8.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *New Engl J Med* 2005; 352: 1324-1334.
- Gorman DJ, Kam PA, Brisby H, Diwan AD. When is spinal pain “neuropathic”? *Orthop Clin N Am* 2004; 35: 73-84.
- Griego JM. Medicamentos en dolor neuropático. En: Hernández JJ, Moreno C (eds). *Dolor Neuropático: fisiopatología, diagnóstico y manejo*. Ediciones Rosaristas 2006: 45-65.
- Gupta S, Sathyan G. Providing constant analgesia with hydromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: S19-S24.
- Haeseler G, Foadi N, Ahrens J, et al. Tramadol, fentanyl and sufentanil but not morphine block voltage-operated sodium channels. *Pain* 2006; 126: 234-244.
- Hans G. Buprenorphine – a review of its role in neuropathic pain. *J Opioid Manag* 2007; 3: 4.
- Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain* 2005; 113: 251-254.
- Harden RN. Pharmacotherapy of complex regional pain syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: S17-S28.
- Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, et al. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med* 2005; 2 (7): 628-644.
- Hernández JJ, Moreno C. Dolor neuropático. En: Hernández JJ, Moreno C (eds). *Medicina del Dolor*. Ediciones Rosaristas 2005: 261-292.
- Hernández JJ, Palacios L, Carreño JN. Racionalidad en el manejo de medicamentos en pacientes con dolor neuropático. *Postgraduate Medicine Español* 2005, Edición Especial IPMA: 187-191.
- Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, et al. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 1-11.
- Kabli N, Cahill CM. Anti-allodynic effects of peripheral delta opioid receptors in neuropathic pain. *Pain* 2007; 127: 84-93.
- Kalso E, Allan L, DelleMijn PLI, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Europ J Pain* 2003; 7: 381-386.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-380.
- Keating GM. Tramadol sustained-release capsules. *Drugs* 2006; 66 (2): 223-230.

- Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli L. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain : a randomized open trial. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 183-189.
- Koppert W. Opioid-induced hyperalgesia—Pathophysiology and clinical relevance. *Acute Pain* 2007; 9: 21-34.
- Koppert W, Ihmsen H, Körber N. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain*. 2005; 118 (1-2): 15-22.
- Likar R, Sittl R. Transdermal buprenorphine for treating nociceptive and neuropathic pain: four cases studies. *Anesth Analg* 2005; 100: 781-785.
- Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, et al. Differential brain opioid receptor availability in central and peripheral neuropathic pain. *Pain* 2007; 127: 183-194.
- McNicol E. Opioid side effects. *Pain Clin Updates* 2007; 15 (2): 1-4.
- Minami K, Uezono Y, Ueta Y. Pharmacological aspects of the effects of tramadol on G-protein coupled receptors. *J Pharmacol Sci* 2007; 103: 253-260.
- Mounsey AI, Matthew LG, Slawson DC. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1075-1080.
- Myers D, Augustyniak M, Molea J. Buprenorphine for pain management physicians: a dilemma or a therapeutic alternative? *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2005; 9: 216-220.
- Niv D, Devor M. Refractory neuropathic pain: the nature and extent of the problem. *Pain Practice* 2006; 6 (1): 3-9.
- Njee TB, Irthum B, Roussel P, Peragut JC. Intrathecal morphine infusion for chronic non-malignant pain: a multiple center retrospective survey. *Neuromodulation* 2004; 7 (4): 249-259.
- Omote K, Ohmori H, Kawamata M, et al. Intrathecal buprenorphine in the treatment of phantom limb pain. *Anesth Analg* 1995; 80: 1030-1032.
- Osenbach, RK. Complex regional pain syndromes. *Sem Neurosurg* 2004; 15 (1): 81-92
- Ossipov MH, Lai J, King T, et al. Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers (Pept Sci)* 2005; 80: 319-324.
- Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. *Neurology* 2002; 59: 1015-1021.
- Rodríguez M. Buprenorfina transdérmica: valoración de su administración en dolor neuropático. Póster presentado VII reunión de la Sociedad Española de Dolor, Valencia (España). 2004.
- Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *NEJM* 2003; 348 (13): 1223-1232.
- Ruiz F, Hernández JJ. Farmacología de los analgésicos. En: Hernández JJ, Moreno C (eds). *Medicina del dolor*. Ediciones Rosaristas 2005: 74-96.

- Sandoval JA, Burlan AD, Mailis A. Oral methadone for chronic noncancer pain. A systematic literature review of reasons for administration, prescription patterns, effectiveness, and side effects. *Clin J Pain* 2005; 21: 503-512.
- Sindrup SH, et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90.
- Sindrup SH, Jensen TS. Efficiency of pharmacological treatments of neuropathic pain. *Pain* 1999; 83: 389-400.
- Singleton JR. Evaluation and treatment of painful peripheral polyneuropathy. *Sem Neurol* 2005; 25 (2): 185-194.
- Smeal WL, Yeziarski RP, Wrigley PJ, et al. Spinal Cord Injury. *J Pain* 2006; 7 (12): 871-877.
- Stacey BR. Management of peripheral neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: S4-S16.
- Taylor DR. The pharmacology of fentanyl and its impact on the management of pain. *Medscape Neurol Neurosurg* 2005; 7 (2).
- Teng J, Mekhail N. Neuropathic pain: mechanisms and treatment options. *Pain Practice* 2003; 3 (1): 8-21.
- Toombs JD, Kral LE. Methadone treatment for pain states. *Am Fam Physician* 2005; 71: 1353-1358.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Published online before print November 14, 2007. (*Neurology* 2007, doi:10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59)
- Tsai TY, Tsai YC, Wu SN, Liu YC. Tramadol-induced blockade of delayed rectifier potassium current in NG108-15 neuronal cells. *Europ J Pain* 2006; 10: 597-601.
- Verma S, Estanislao L, Simpson D. HIV-Associated neuropathic pain. *CNS Drugs* 2005; 19 (4): 325-334.
- Wang MY, O'Shaughnessy B, Haq I, Green BA. Pain following spinal cord injury. *Sem Neurosurg* 2004; 15 (1): 99-105.
- Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841.
- Wilder-Smith CH, Hill LT, Laurent S. Postamputation pain and sensory changes in treatment-naive patients. *Anesthesiology* 2005; 103: 619-628.
- Winderström EG; Turk DC. Types and effectiveness of treatments used by people with chronic pain associated with spinal cord injuries: influence of pain and psychosocial characteristics. *Spinal Cord* 2003; 41: 600-609.
- Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Sympt Manage* 1992; 7 (2): 69-77.
- Zepeda TC, Hernández JR, Tenopala S, et al. Manejo del dolor neuropático en el paciente diabético con tramadol vía oral comparado con la administración del mismo asociado a la amitriptilina o gabapentina. *Rev Mex Anest* 2001; 1 (2).

OPIOIDES EN CÁNCER Y CUIDADO PALIATIVO

RICARDO SALAZAR

Dadas las diversas características de estos medicamentos, como su efectividad, mecanismo de acción, dosificación intervenible clínica y farmacológicamente, y su relación riesgo-beneficio, se convierten en estrategia fundamental de los esquemas de analgesia multimodal propios de los requerimientos del grupo de pacientes que padece cáncer o requiere manejo de dolor y síntomas incómodos al final de la vida.

Se abordarán, desde la óptica clínica práctica, los dilemas más comunes para una utilización acertada y segura, desde el punto de vista legal, del paciente y del equipo tratante. Siendo la consideración inicial más importante, pasemos a conocer las características del dolor que se presenta en presencia de una enfermedad oncológica.

Es necesario permitirse apreciar en cada caso clínico la multifactorialidad en la génesis del dolor (Tabla 1), al igual que su temporalidad en aparición (agudo o crónico) y su condición fisiopatológica (neuropático, somático, visceral).

De tal suerte, esta valoración ampliada recurre a múltiples aspectos, como la aproximación psicosocial del dolor tanto para el paciente, como para la familia que le acompaña (Portenoy, 2006).

Con frecuencia se encuentran sobrepuestas a la génesis del dolor, la identificación del opioide de mejor desempeño para la condición del paciente, que será la tarea a ejercer en el establecimiento de la terapéutica analgésica, teniendo siempre en cuenta las siguientes consideraciones:

- Condición metabólica del paciente.

Tabla 1. Génesis multifactorial.

Efecto directo del tumor	Inflamación compresiva por vecindad a órganos o nervios.
Efecto a distancia	Actividad paraneoplásica humoral (neuropatía, cefalea).
Técnicas diagnósticas	Biopsias – Posiciones antálgico-génicas.
Quimioterapia	Neuropatía sensitivo-dolorosa – Destrucción celular.
Radioterapia	Neuropatía – Mucositis (bucal, laringea, rectal, paranasal) Lesión dérmica local.
Quirúrgicas	Órgano fantasma – Plexopatía – Herida quirúrgica.

Tomada de Salazar R. Medicina del Dolor, U. del Rosario. 2005.

- Condición neurológica del paciente.
- Condición mental del paciente.
- Presencia o no de enfermedad terminal y escalas vitales declinadas (Karnofsky, Barthel, Mini mental, ECOG, etc.).
- Actividad sobre el receptor opioide (agonistas puros, mixtos y antagonistas).
- Potencia de la molécula (Hargreaves, 2001).
- Vía de administración.

Toda administración de un medicamento opioide requiere de su seguimiento por parte del equipo tratante; y en los casos de enfermedad oncológica y con pacientes propios de las unidades de cuidado paliativo, dada su especial fragilidad, se hace especialmente necesaria la posibilidad de un sistema alerta-acción, como lo son por ejemplo, las escalas de control de efectos adversos neuro-cardiovasculares y la escala de Ramsay modificada (Dews, 2004) (Tabla 2); su efectivo diligenciamiento y el manejo de las actividades que desencadenarían casos de alerta, se constituyen como elemento de seguridad muy apropiado.

Es conveniente recordar que en un proceso de reversión opioide, no sólo se anulan los efectos neuro-cardio-respiratorios, sino también los

Tabla 2. Escala de Ramsay modificada.

1	Paciente ansioso, con aumento de actitud motora.
2	Sin dolor, alerta.
3	Sin dolor, somnolencia con fácil despertar al llamado.
4	Sin dolor, somnolencia con despertar a estímulo táctil y llamado.
5	Paciente muy somnoliento que despierta al estímulo anterior pero cae nuevamente en sueño.
6	Igual al anterior con cambios en su frecuencia y patrón respiratorio (bradipnea o pequeñas apneas). Hipotensión severa.
7	Inminencia de coma con apnea prolongada.

* El Ramsay ideal es 2.

** Se debe revertir con Naloxona (antagonista opioide) 0.4mg IV bolo y repetir cada 5 min máximo tres veces, a la vez de apoyar con oxígeno y líquidos endovenosos.

*** Si no se logra reversión se apoyará con ventilación mecánica hasta cumplir su vida media.

**** Por riesgo de reanortotización se dejará infusión de Naloxona por 6 horas, o media ampolla de Naloxona subcutáneas y observación cercana.

Adaptada de Salazar R. Medicina del Dolor. U. del Rosario. 2005.

analgésicos; por tanto, se debe planear una estrategia de control de dolor. La presencia de convulsiones en el proceso de reversión es poco frecuente (menor al 2%), pero de presentarse, un anticonvulsivante benzodiazepínico de acción corta solucionará la situación (Mercadante, 2007).

Dentro de los efectos secundarios de los opioides son muy reconocidos los gastrointestinales. Los pacientes con enfermedad neoplásica abdomino-pélvica y con enfermedades degenerativas de tipo reumatoide y de depósito tipo inclusión celular, suelen ser muy vulnerables al estreñimiento, situación que dificulta el control de calidad de vida. Por lo tanto se deben mantener, desde el inicio del analgésico, medidas como dieta alta en fibra, movilidad y medicamentos. El vómito y las náuseas suelen acompañar el inicio de la terapia opioide, y existe un 66% de posibilidad de que se haga tolerancia a estos síntomas, por procesos de acostumbamiento de los receptores periféricos de los opioides; no ocurre así con el estreñimiento el cual suele persistir durante toda la extensión de la terapia (Merkhail, 2004).

A continuación, se hará referencia a algunas moléculas con consideraciones especiales en la enfermedad neoplásica y en el cuidado paliativo.

- Morfina** Su versatilidad en vías de administración y comportamiento farmacológico le asignan un lugar especial en la selección de moléculas analgésicas de este tipo. En general no se recomienda la aplicación de opioides por vía intramuscular debido a su errática dinámica-cinética y al dolor agregado que produce su inyección. Su vida media es de tres a cuatro horas, posee farmacocinética lineal a dosis repetidas, siendo apreciable su manejo en vía parenteral, en especial por medio de sistemas de analgesia controlada por el paciente.
- El efecto reductor de la presión en cuña de la arteria pulmonar, junto a una sedación dada por dosis-respuesta titulable, establecen un papel fundamental en el control de disnea dolorosa y en los procedimientos de sedación paliativa (Citron y cols., 1984).
- Es la molécula de mejor perfil farmacológico para realizar titulación rápida, en caso de crisis de dolor que ameriten un abordaje de urgencia (Adams, 2007).
- Su aplicabilidad por micronebulización de partículas en oxígeno o aire por compresión, en pacientes que padecen tos paroxística y disnea dolorosa, es absolutamente relevante, con mejoría de síntomas en más del 75% de los pacientes (Stein, 1997).
- Meperidina** Alta potencia, agonista puro, vía de administración preferiblemente intravenosa en bolo o en goteo. 75 mg de meperidina equivalen a 10 mg de morfina. Posee metabolitos que, acumulados por más de tres semanas, elevan su potencial cardío y neuro-tóxico. Por eso, después de dos semanas de uso continuo es preferible realizar una rotación opioide (Kaiko y cols., 1983). En presencia de dolor secundario a síndrome obstructivo biliar, generado por tumores de la ampolla de vater, se encuentra indicada, dada su actividad relajatoria sobre esta estructura, característica favorable que suele ser contraria en los demás opioides.
- Hidromorfona** Alta potencia, agonista con pequeña fracción antagónica, vías de administración y vida media casi idénticas a la morfina. 1.65 mg de hidromorfona equivalen a 10 mg de morfina.

Fentanilo	Alta potencia, agonista puro. Su vía de administración es endovenosa en bolos o en goteo, intratecal y transdérmica. Se debe tener especial cuidado con la depresión respiratoria y aplicarlo siempre lentamente por su actividad espástica en musculatura torácica. La vía transdérmica debe ser titulada lentamente y preferiblemente después de haber observado reactividad del receptor con otro opioide de menor potencia y actividad predominante agonista (Donner, 1996); esta vía es muy eficiente con relación a la cantidad de molécula y con respecto al resultado observable. Su cómoda aplicación favorece su utilización en los casos de dolor de origen neoplásico. Por vía endovenosa forma parte, con la morfina, de los medicamentos que se utilizan para sedación paliativa.
Oxicodona	Moderada a alta potencia, con actividad predominantemente agonista, vía de administración oral; su vida media depende de la presentación libre o de liberación controlada. Esta última libera el 30% de la dosis en la primera hora después del consumo y el restante en las siguientes 12 a 18 horas, dando posibilidad de consumo cada 12 horas en promedio, dado que posee mecanismos físicos de control de dosis; el romper la cápsula liberaría la dosis total en forma inmediata, llevando a una sobre-dosificación (Jackson y Stanford, 2004).
Metadona	Moderada a alta potencia, actividad predominante agonista, vía de administración oral. Junto a la oxicodona, es de elección para esquemas polimodales orales de importante potencia. Posee metabolitos que generan recirculación endógena por lo cual se acumula ponderalmente, situación que obliga a rotarla tempranamente en algunos pacientes; este efecto acumulativo obliga a tener especial cuidado en la rotación, pues el nuevo opioide se debe iniciar a dosis bajas ya que aun quedará metadona circulante hasta 72 horas después de ser retirada.
Hidrocodona	Moderada potencia, actividad mixta, vía de administración oral, su perfil es muy similar a la codeína, siendo su tiempo de respuesta ostensiblemente más rápido (menos de 35 minutos).
Codeína	Baja a moderada potencia, actividad agonista, al metabolizarse se convierte a productos morfínicos di-

rectos. Vía de administración oral, su vida media es de cinco a siete horas según el sistema enzimático hepático del paciente.

Tramadol	Moderada potencia, actividad mixta agonista y antagonista, vía de administración oral, subcutánea y endovenosa. Su vida media es de 7 horas, y es un opioide versátil para inicio de esquemas en el cual se desea incluir opioides. Posee una no infrecuente actividad epileptogénica y arritmogénica cardíaca de tipo supraventricular. Su utilización junto a antidepresivos tricíclicos y neurolépticos debe ser supervisada en forma cercana. Junto a la metadona son los opioides con mayor evidencia de control de sensibilización central en el dolor de tipo neuropático (Jackson y Lipman, 2002).
Buprenorfina	Moderada a alta potencia, opioide que ingresó recientemente al mercado latinoamericano en presentación transdérmica, como parches de liberación controlada. Su actividad es de tipo mixto, por lo cual puede recibirse dosis de rescate y ajuste con moléculas como el tramadol.
Nalbufina	Moderada potencia, actividad mixta, su vía de administración más segura es la subcutánea. Es el opioide que menos afecta el comportamiento cardiovascular del paciente, por lo cual es de buena elección en postoperatorio de masas mediastinales y con radioterapia por síndromes de vena cava superior (American Pain Society, 1999).

Los estudios sobre la relación entre los niveles hemáticos del medicamento para el dolor y su respuesta en el dolor agudo, demuestran que existe una concentración analgésica sérica mínima, por debajo de la cual el efecto deseado en un paciente concreto es escaso o no se produce. El principio básico en el empleo de los analgésicos debe ser conseguir una concentración sérica que supere ese nivel mínimo de concentración y permanezca, además, constantemente por encima de él. El método ideal para alcanzar este objetivo es la infusión intravenosa o subcutánea continua.

Cuando se da comienzo a una terapia con opioides por vía sistémica, es necesario administrar una “dosis de carga” inicial para garantizar la concentración analgésica eficaz mínima (CAEM), situación con la cual es más

fácil conservar el nivel de analgesia. Por lo general, la administración de un agente opioide de mantenimiento sin dosis de carga no alcanza a conseguir con suficiente rapidez la CAEM, y la consecuencia es que existe un periodo de dolor inútil.

Por diversos motivos, en un porcentaje de pacientes que oscila entre el 20% y el 30% no resulta posible, o bien al cabo de cierto tiempo deja de ser posible, controlar el dolor administrando los analgésicos por vía oral (De Nicola, 2007).

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS DEL USO DE OPIOIDES EN CÁNCER Y CUIDADO PALIATIVO

- El manejo habitual de consentimientos informados para proceder al inicio o continuación de medicamentos opioides, es una práctica amparada más bajo un temor por los efectos secundarios de la terapia, que por un deseo de los equipos tratantes de generar en el paciente los sentimientos de responsabilidad y conocimiento del medicamento. Si lo segundo se presenta de una forma sistemática a través de clínicas de dolor (información relevante, clara y suficiente para el paciente potencial a recibirlos), la sola realización de una buena historia clínica y la relación médico-paciente bastarían en el proceso; si no son garantizables estas condiciones por poco personal a cargo del cuidado y vigilancia de los pacientes, y por poco tiempo de los profesionales, y en los pacientes con decisiones delegadas, sería conveniente la realización del proceso de consentimiento informado junto a su validación escrita (paciente o representante del mismo).
- Ante la presencia de síntomas dolorosos importantes (por ejemplo disnea sintomática dolorosa) o disconfort severo, dentro del contexto de un paciente que padece una enfermedad terminal, y sus escalas funcionales se encuentran francamente declinadas (síndrome de declinación funcional no reversible), no debe existir el temor a la formulación del opioide como parte de un proceso de sedación paliativa. El incremento de riesgo de una muerte más temprana no es representativo frente al alivio del dolor y la disociación de la agonía.
- Es definitivo que los profesionales que directamente apoyan las situaciones más complejas de estos grupos de pacientes deben po-

seer la formación consecuente con sus determinaciones y deben desarrollar cada vez más el sentido de integralidad que estos procesos merecen.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams JD. Ambulatory use of intravenous morphine for severe pain. *Drug Intell Clin Pharmacol* 2007.
- American Pain Society (APS). Guideline for the management of cancer pain in adults and children. 1999.
- Citron ML, Johnston-Early A, Fossieck BE, Krasnow SH, et al. Safety and efficacy of continuous intravenous morphine for severe cancer pain. *Am J Med* 1984; 77 (2): 199-204.
- Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct from oral morphine to transdermal fentanyl. *Pain* 1996; 64 (3): 527-534.
- De Nicola A. Document Hosp. Castellanare di stabia. Italia 2007.
- Dews TE, Mekhail N. Safe use opioids in chronic cancer pain. *Clev Clin J Med* 2004; 71 (11): 897-903.
- Hargreaves D. Molecular management in opioid receptor. *Am J Pharmacol* 2001; 32 (5).
- Jackson KC, Lipman AG. Opioids analgesics. In: Tollison D, editor, *Clinical Pain Management: A Practical Approach*, 3rd Edition, Philadelphia, 2002.
- Jackson KC, Stanford B. Opioid pharmacotherapy in terminal disease. *Pain Practice* 2004; 4 (1): 30-38.
- Kaiko D, Foley A, Grabinski, et al. Meperidine characterization. *BMJ* 1983; 34 (54): 143-157.
- Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: a critical review. *Europ J Pain* 2007; 11 (8): 823-830.
- Merkhail N. Opioids in cancer pain management. *MD Anderson J* 2004; 71.
- Portenoy RK. Opioid Therapy in malignant pain. *J Pain Symp Manag* 2004; 9: S45-S56.
- Salazar R. Dolor por cáncer y cuidado paliativo. En: Hernández JJ, Moreno C (eds). *Medicina del dolor*. Ediciones Rosaristas, 2005.

OPIOIDES Y EMBARAZO

PÍO IVÁN GÓMEZ SÁNCHEZ.

HISTORIA

A principios de la decimoctava dinastía (1551-1436 a. C.), el opio fue llevado a Egipto desde Chipre, pero sus propiedades fueron descubiertas siglos después, al igual que ocurrió con el alcohol, el curare y la cocaína. El primer informe del uso del opio como calmante se encuentra en el siglo III a. C. en los escritos de Theophrastus pero muy seguramente los efectos analgésicos de las semillas de amapola se conocían desde antes.

La morfina, el componente más activo del opio, se aisló en el año 1806, pero sólo cincuenta años después se pudo administrar de forma inyectable, ya que hasta el año 1853 en Edimburgo se ideaba la aguja y jeringa para su aplicación. Al comienzo se pensaba que la morfina sólo debería ser inyectada cerca de la zona afectada por el dolor para que surtiera efecto.

En trabajo de parto se utilizó por primera vez en el año 1906 como uno de los componentes del “sueño crepuscular”. Por mucho tiempo los medicamentos que tenían acciones similares a la morfina fueron denominados como narcóticos (de narcosis: adormecimiento) como los tranquilizantes, los sedantes e incluso los barbitúricos. Para evitar esta confusión, todos los preparados que se comportan como la morfina se denominan actualmente opioides, pues actúan en los receptores opiáceos del organismo, y narcosis no es la descripción más acertada de su efecto principal.

En Alemania, hacia el año 1939, se inició el uso de la meperidina buscando analgesia potente pero no adictiva, y en 1940 se usó por primera vez en trabajo de parto. Desde entonces, fue el narcótico más utilizado durante el parto aunque se demostró que sí era adictiva. Desde la introducción de la meperidina se han producido muchos otros medicamentos que aunque comparten algunas propiedades con los mencionados, son de un mayor costo.

En Obstetricia, se usaron por primera vez preparados opioides combinados con sedantes hacia 1902 en Austria. Se utilizaba el término “*twilight sleep*” para describir esa sensación de sopor. En el trabajo de parto se administraban estas medicaciones en dosis tan altas que las mujeres tenían sólo recuerdos borrosos. Más adelante también se administraron barbitúricos endovenosos de tal forma que las parturientas quedaban casi inconscientes durante el trabajo de parto. En Estados Unidos la “*National Twilight Sleep Association*” (asociación nacional a favor de la técnica del sueño crepuscular) promovía el uso de esta técnica en los hospitales. En revistas para mujeres se ridiculizaba a los profesionales que se preocupaban por la seguridad del método, e incitaban a la gente para que apoyara el movimiento que favorecía este tipo de prácticas.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Los opioides son sustancias con acciones semejantes a las de la morfina y pueden ser sintéticos (Meperidina, Fentanilo, Sufentanilo y Alfentanilo) o naturales. La morfina es el alcaloide más importante obtenido de las semillas de la adormidera o la planta del opio (*Papaver Somniferum*). En las semillas secas de esta planta se pueden encontrar una veintena de sustancias similares a la morfina como, por ejemplo, la codeína. La mezcla recibe el nombre de opio. La morfina es el prototipo de los agonistas opioides y se sigue extrayendo del opio debido a la dificultad que tiene su síntesis química. La morfina, en forma de sulfato o de clorhidrato, se puede administrar mediante múltiples vías de administración.

Los opioides tienen efectos similares a las endorfinas que pueden producirse endógenamente por el ser humano como defensa natural contra el dolor. Éstas se unen a los receptores opiáceos de las neuronas y estimulan una reacción en cadena que provoca la depresión de la actividad normal por un período breve. Al retirarse de los receptores el funcionamiento neuronal vuelve a su estado normal. Los receptores opiáceos se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro y en la médula espinal. Después de un orgasmo o actividad física moderada o intensa se segregan grandes cantidades de endorfinas, lo que explica, en parte, la sensación de bienestar que acompaña estas actividades. Hay evidencia que demuestra que se secretan grandes cantidades de endorfinas antes de iniciarse el trabajo de parto, lo que podría temporalmente aumentar el umbral de dolor de la mujer. Se sabe que la acupuntura y estimulación eléctrica transcutánea (TENS) estimulan en la médula espinal la producción de endorfinas.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DURANTE EL PARTO

Se pueden administrar por vía oral, intramuscular y endovenosa (infusión de opioides continua, intermitente o analgesia controlada por la paciente), por inyección de opioides en la médula o el espacio epidural. La vía oral no es la mejor opción en el trabajo de parto, pues por los cambios gestacionales hay lentitud en su paso al intestino que es donde se absorben. Adicionalmente, el proceso de absorción es lento y sufren degradación hepática.

La vía intramuscular es la más común durante el trabajo de parto pues el proceso de absorción desde el músculo y el pico máximo de concentración en el torrente sanguíneo en la mayoría de los opioides dura de quince a treinta minutos.

La vía endovenosa es la vía más rápida para aliviar el dolor, pues así el medicamento alcanza el SNC en pocos segundos.

Para aliviar el dolor con un opioide se requiere que éste alcance grandes concentraciones en sangre y permanezca por un período relativamente corto. Usando la vía endovenosa o intramuscular el nivel óptimo de concentración se alcanza solamente por lapsos limitados. Si la concentración del opioide resulta insuficiente, el nivel de alivio del dolor no será suficiente. Si, por el contrario, la concentración en sangre es excesiva, podría haber efectos colaterales desagradables. Por lo anterior, se han diseñado esquemas de aplicación de opioides que permitan alcanzar concentraciones más constantes, como la infusión de opioide continua y la analgesia controlada por la paciente (PAC).

Infusión continua de opioide: no es muy utilizada durante el trabajo de parto pues no es fácil determinar la dosis ni prever la aparición de efectos colaterales. Se calcula la dosis de opioide y luego se administra endovenosamente con bomba de infusión a la velocidad justa hasta que no se necesite más. El objetivo es mantener la concentración sanguínea de opioide en el rango óptimo. Este abordaje es útil en postoperatorios (por ejemplo, luego de una cesárea).

Aplicación raquídea: teniendo en cuenta que la médula espinal es rica en neuronas con receptores opiáceos, se requiere de dosis mucho menores que las utilizadas por otras vías de aplicación, permitiendo lograr un nivel adecuado de control del dolor, ya que actúa inmediatamente sobre los receptores medulares en lugar de tener que viajar por el torrente sanguíneo. Te-

niendo en cuenta que las dosis son menores y que la dispersión de la droga a otros lugares del cerebro es menor, la posibilidad de efectos colaterales es menor. En el pasado se usó esta vía para aplicar morfina pues tenía acción prolongada (6 a 12 horas), pero ha caído en desuso en los últimos tiempos porque el prurito que causa la morfina puede ser severo y de difícil tratamiento y, además, podía haber depresión respiratoria en cualquier momento dentro de las 24 horas pasadas después de su aplicación. En su reemplazo pueden utilizarse opioides como el fentanilo y el sufentanilo; sin embargo, la duración del efecto no es tan persistente y al aplicarse de forma repetida aumenta la posibilidad de cefalea por pérdida de líquido cefalorraquídeo.

Combinación espinal-peridural (CSE): es la combinación de opioide intratecal y peridural, mediante un catéter peridural situado en el mismo momento en que se inyecta el opioide en la zona espinal. Así se puede utilizar este mismo catéter durante el trabajo de parto, si fuera necesario administrar más dosis.

Aplicación peridural: los opioides pueden atravesar la duramadre fácilmente. El catéter peridural permite la aplicación de dosis adicionales.

Otras vías: algunos opioides pueden absorberse a través de la piel, y esta aplicación promisoriosa en dolor posquirúrgico resulta aún poco confiable para su uso durante el parto.

Analgesia endovenosa controlada por la mujer en trabajo de parto: en algunos casos como coagulopatías debe valorarse el riesgo-beneficio de la aplicación de analgésicos por vía peridural. Existen opciones alternas como la analgesia endovenosa controlada por la paciente (AIVCP).

La AIVCP es una técnica flexible y permite la disposición de una terapia individual para cada caso en particular. En la AIVCP se prepara una solución analgésica que se administra mediante una bomba de infusión y la mujer por sí misma controla la administración del analgésico desde la bomba presionando un botón. Al iniciarse una contracción, la mujer presiona el botón y comienza a gotear una pequeña cantidad de analgésico. Si bien la paciente puede presionar el botón cuantas veces considere necesario, la bomba permitirá el paso de medicación sólo durante un lapso determinado de tiempo. Esto recibe el nombre de “*lockout*” (pausa) y dura aproximadamente cinco minutos. Esta pausa forzada asegura que el analgésico haga efecto antes de que se administre la siguiente dosis. Esto se debe a que existe un lapso de tres a cinco minutos entre la administración y el comienzo de la sensación de alivio. Este cese en la operación de la bomba de infusión protege a la mujer de extralimitarse en la cantidad de

medicamento recibido. De todas formas puede administrarse otra dosis de medicación presionando el botón de la bomba siempre y cuando haya dolor después de la contracción y el período de pausa de la máquina haya finalizado. Es importante que únicamente la mujer en trabajo de parto sea quien active la bomba ya que es ella la única persona que sabe cuánto duelen las contracciones y cuánto alivio necesita. Esto también asegura que no reciba demasiada medicación.

Se requiere que el/la profesional de anestesia administre una dosis inicial de medicación con el fin de que la paciente cuente con un nivel residual de analgésicos antes de que comience a administrarla por sus medios. Luego, se le instruye sobre cómo funciona la bomba para que presione el botón cuando lo crea necesario. Tanto la concentración del analgésico como el período de pausa se pueden ajustar con el transcurrir del trabajo de parto para lograr satisfacer las necesidades de la mujer.

En la AIVCP se puede contar con la administración de una gran variedad de agentes analgésicos pero el fentanilo es el más utilizado en trabajo de parto. El fentanilo es un agente opioide sintético que tiene efecto rápido (a los cinco minutos de la aplicación) y dura alrededor de 45 minutos. Este efecto de relativa duración minimiza la cantidad de droga acumulada tanto en la madre como en el feto.

Es preciso recordar que no se obtiene analgesia completa con el uso de opioides. Esto también se aplica a los opioides administrados por AIVCP. Dado el caso de que se incremente la dosis, es factible que se agudicen también los efectos colaterales tanto en la madre como en el feto (náuseas, vómitos, vaciamiento gástrico retardado, depresión respiratoria y desorientación). La repercusión de los efectos sobre el recién nacido –básicamente depresión respiratoria– depende de la dosis total de opioides administrada y el intervalo entre la aplicación de la dosis y el parto. Se debe tener siempre a mano naloxona para revertir sus efectos en caso de necesidad.

La paciente bajo AIVCP debe tener en claro que el objetivo real del uso de este método no es la ausencia total de dolor sino aliviar y tolerar las molestias.

FARMACOCINÉTICA

El sulfato de morfina se administra por vía oral, parenteral, intratecal, epidural y rectal. Cuando se administra por vía oral tiene entre el 16% y

el 33% de la potencia que se observa cuando se administra por vía intravenosa. Esta pérdida de actividad se debe a que la morfina experimenta una metabolización hepática de primer paso significativa después de su administración oral. Se absorbe muy bien por el intestino, tanto que por vía rectal su absorción es más rápida. Los alimentos aumentan la absorción de la morfina. Después de la administración oral, los efectos analgésicos máximos se alcanzan a los 60 minutos; después de la administración rectal a los 20-40 minutos; después de la administración subcutánea o intramuscular a los 50-90 minutos y después de su administración intravenosa a los 20 minutos. Existen formulaciones retardadas cuyo efecto está retrasado y cuyos niveles plasmáticos son menos altos pero más prolongados que los de la morfina normal. La vida media de la morfina es de 1.5 a 2 horas, si bien la analgesia se suele mantener entre tres y siete horas. En los niños pequeños, el metabolismo de la morfina depende de la edad: los neonatos prematuros tienen una mayor dificultad en transformar la morfina en sus glucurónidos, de manera que en los prematuros la vida media de la morfina es de unas nueve horas, en los neonatos nacidos a término de unas seis a siete horas y de dos horas en los niños mayores de once días. El volumen de distribución en todos estos niños es independiente de la edad.

La morfina intraespinal produce un alto grado de analgesia en dosis mucho menores que las de otros analgésicos, siendo además su depuración más lenta. Así, una dosis intratecal de 0.2 a 1 mg ocasiona una analgesia sostenida de hasta 24 horas. La administración epidural de morfina proporciona una analgesia que comienza a los 15-30 minutos y dura entre 4 y 24 horas. Aunque la morfina epidural es rápidamente absorbida, pasando a la circulación sistémica, la analgesia se prolonga incluso cuando ya no existen niveles detectables del fármaco en el plasma. Cuando se utiliza la administración intratecal, las dosis deben ser mucho más bajas: son suficientes dosis equivalentes al 10% de las epidurales para conseguir los mismos efectos analgésicos.

No puede predecirse el efecto analgésico de la morfina en función de los niveles plasmáticos, aunque para cada paciente existe individualmente una concentración plasmática mínima efectiva. La respuesta de las pacientes a la morfina depende de la edad, el estado físico y el psíquico, y el haber sido medicadas con opioides en otras ocasiones. Tampoco hay una relación clara entre niveles plasmáticos y reacciones adversas, aunque a mayores concentraciones suelen producirse mayores efectos secundarios.

La morfina se metaboliza fundamentalmente en el hígado mediante las enzimas del citocromo P450 2D6, pero también se metaboliza parcialmente en el cerebro y los riñones. Los principales metabolitos son el 3-glucurónido, el 6-glucurónido y el 3,6-glucurónido. Si se administran dosis muy altas de morfina, el 3-glucurónido antagoniza los efectos de la morfina produciendo hiperalgesia y mioclonias. Se cree que este metabolito es el responsable del desarrollo de tolerancia a la morfina. Por el contrario, el metabolito 6-glucurónido es un analgésico más potente que la propia morfina.

La morfina se elimina en forma de los conjugados anteriores por vía urinaria y biliar. El 90% de la dosis administrada se elimina en la orina de 24 horas, mientras que el 7% a 10% se elimina en las heces. En los pacientes con disfunción renal puede producirse una acumulación de los metabolitos con el correspondiente aumento de los efectos tóxicos.

EFFECTIVIDAD DE LOS OPIOIDES EN EL ALIVIO DEL DOLOR DURANTE EL TRABAJO DE PARTO

La efectividad depende de la intensidad del dolor y de la dosis administrada, pero a mayores dosis, mayor probabilidad de efectos secundarios. La mayoría de las mujeres sienten que alcanzan cierto grado de alivio mientras que una minoría de ellas opina que sólo una inyección es todo lo que necesitan. Muchas mujeres, asimismo, se sienten más calmadas y más relajadas. Otro grupo de pacientes refiere escaso alivio o muestra insatisfacción por los efectos secundarios. Un extenso estudio realizado en el Hammersmith Hospital de Londres mostró que el 22% de las mujeres experimentó alivio del dolor con el uso exclusivo de petidina mientras que en el 48% de los casos no se logró ningún alivio.

Los opioides son más efectivos en el control postoperatorio del dolor donde niveles de dolor son menos intensos y más constantes. Aquellas mujeres que experimentaron un satisfactorio alivio del dolor con opioides en situaciones posquirúrgicas no deberían suponer que van a lograr el mismo efecto durante el trabajo de parto.

El uso de sedantes adicionales no contribuyen al control del dolor, y al igual que los opioides, atraviesan la placenta con facilidad, con la diferencia de que sus efectos no pueden revertirse. Los sedantes tienen una vida media mayor que los opioides, reducen el tono muscular del neonato durante un cierto lapso después del parto al tiempo que interfieren con la regulación normal de la temperatura corporal. Esta mezcla de opioides y

sedantes fuera de reducir las náuseas, no trae ningún otro tipo de beneficio. Los sedantes pueden ser, en parte, responsables de la fama de los opioides en causar confusión mental en la madre y poca capacidad de adaptación en el neonato.

Por último, la efectividad también depende del lugar y la forma en que se administran. Por ejemplo, la cantidad de medicamento que se requiere para causar el efecto deseado es mucho menor si se la aplica cerca del lugar de acción (médula espinal) que si se la administra en un lugar desde el cual deba ser transportada por la circulación sanguínea. Desafortunadamente, la mayoría de los estudios realizados han demostrado que en sí mismos, los opioides de aplicación espinal no son del todo efectivos durante el trabajo de parto. En caso de que se los combinara con algún anestésico local, sí pueden causar una efectiva sensación de alivio.

EFFECTOS COLATERALES

Los opioides pueden ocasionar somnolencia, náusea, vómito, piel seca, depresión respiratoria y/o estreñimiento, así como alterar el ritmo cardíaco, el tono muscular y la temperatura corporal. También pueden ocasionar prurito (especialmente la morfina), de muy rara aparición con meperidina.

Hay que insistir en que los opioides no causan defectos congénitos, no interfieren con las contracciones uterinas o el progreso del trabajo de parto, y no tienen efectos nocivos en la circulación del bebé durante este proceso.

Todos los opioides atraviesan la placenta fácilmente y entran así en el sistema circulatorio del bebé. Muchos opioides se concentran en la sangre del producto alrededor de un 70% de lo que se concentra en la madre. Una vez entran al torrente sanguíneo del feto, los medicamentos opioides pasan libremente de órgano en órgano hasta que llegan al hígado y los riñones y finalmente se eliminan. Este proceso no difiere en nada de lo que ocurre en un ser humano adulto. Naturalmente, una porción de los opioides también puede interactuar libremente con los receptores opiáceos del bebé. Las preguntas son entonces: ¿qué efectos podrían provocar los opioides en el cuerpo del bebé? y ¿cuál es su importancia? Vale la pena recordar algunas de las actividades que se median a través de los receptores opiáceos.

Es bastante probable (aunque no es un hecho probado) que los opioides sí reduzcan la respuesta del recién nacido (o del feto a los fines de esta exposición) al dolor. Naturalmente, desconocemos qué tipo de dolor expe-

rimenta el bebé al nacer, de manera que no podemos aseverar si el estado de analgesia es nocivo o beneficioso. Existe, no obstante, una instancia en la que los opioides sí han demostrado ser efectivos: en el infante muy prematuro que requiere de asistencia ventilatoria. En este caso, es necesario colocar un tubo endotraqueal. Este es un proceso estimulante y causa un incremento en la presión sanguínea; se cree que en algunos casos es causa de hemorragia intracraneal. Las drogas opioides reducen esta respuesta de la presión sanguínea a la intubación y muchos neonatólogos prefieren realizar estas prácticas con los bebés sedados.

Una de las series de estudios más fiables y detallados referentes a la influencia que la meperidina puede tener sobre el recién nacido proviene del St. Mary's Hospital Medical School de Londres. En estos estudios, un grupo de niños cuyas madres habían recibido meperidina durante el trabajo de parto fue comparado con el grupo de control cuyas madres no habían recibido ningún analgésico. Se descubrió que no había ninguna diferencia entre las conductas neurológicas de los dos grupos. Las mediciones se realizaron en cuatro períodos durante las primeras seis semanas de vida de los bebés. En otras palabras, se puede decir que la meperidina no tuvo ningún efecto detectable en el desarrollo neurológico y de conducta de los recién nacidos. Se comprobó, no obstante, la existencia de cierta depresión en la función bajo dosis de meperidina más altas. Ya que no se verificó ninguna diferencia sustancial entre los dos grupos, se puede afirmar que aquellos bebés que fueron expuestos a dosis pequeñas deben haber evolucionado mejor que aquellos que no fueron expuestos a ningún medicamento. Esto alienta la posibilidad de que cualquier efecto adverso menor de la meperidina en el recién nacido funcionó como disparador de un efecto positivo en la interacción con su madre. Al reducir el estrés emocional de la madre, la meperidina podría haber beneficiado al bebé.

Al menos dos estudios de importancia han arrojado que no existen efectos a largo plazo de analgésicos de ninguna clase en el desarrollo neurológico o los logros escolares de los niños hasta la edad de cinco años. No hay, pues, sustento científico alguno que avale la creencia de que las drogas analgésicas administradas durante el trabajo de parto tengan efectos adversos en el bienestar del niño.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

Las contraindicaciones y precauciones para el uso de opioides son las generales y ya conocidas, como pueden ser obstrucción intestinal, colitis

ulcerativa, estreñimiento crónico, íleo paralítico, espasmo y/u obstrucción del esfínter de Oddi, enfermedades pulmonares graves como asma o EPOC (mayor posibilidad de depresión respiratoria), hipertensión endocraneal de cualquier origen, arritmias cardíacas, hipotensión, hipovolemia, hiperplasia prostática, estenosis de los uréteres, insuficiencia renal. En la mayoría de estas patologías podría utilizarse este importante grupo de medicamentos, pero con las precauciones debidas, e idealmente por medio del grupo de clínica de dolor.

La morfina ocasiona sedación y somnolencia. Los pacientes deben ser advertidos acerca de estas posibilidades en particular si conducen o manejan maquinaria pesada.

Ahora, desde el punto de vista obstétrico, la morfina atraviesa la barrera placentaria por lo que se debe administrar con precaución durante el embarazo y el parto. Si se utiliza durante el parto, se debe tener disponible un equipo de emergencia y un antagonista de opioides (naloxona, naltrexona) ya que es elevado el riesgo de depresión respiratoria en el neonato, en particular si es prematuro. Si se administra la morfina durante la segunda fase del parto, puede reducir la fuerza, frecuencia y duración de las contracciones uterinas, mientras que, por el contrario, aumenta la dilatación cervical.

La morfina se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo, pasando a la categoría D cuando se administra en dosis elevadas, por períodos prolongados o cerca del parto. Los neonatos de madres tratadas con morfina pueden experimentar una depresión respiratoria.

Varios factores contraindican la administración epidural o intratecal de morfina:

- Infección espinal o bacteremia.
- Trombocitopenia con menos de 100.000/mm³.
- Tratamientos anticoagulantes.
- Coagulopatía no controlada.
- Presencia de un tumor en el lugar de la inyección.

Aunque las reacciones de hipersensibilidad son bastante raras para los agonistas opioides, los pacientes que hayan desarrollado una hipersensibilización a la morfina no deben ser tratados con homólogos de

la misma clase como la codeína, oxycodona o hidromorfona. Por el contrario, se pueden administrar opioides de la clase de fenilpiperifina (meperidina o fentanilo) o metadona, teniendo en cuenta las equivalencias analgésicas.

INTERACCIONES

El uso concomitante de antidiarreicos y analgésicos opioides puede ocasionar una grave constipación y una profunda depresión del sistema nervioso central. Los agonistas opioides combinados a los fármacos anticolinérgicos pueden producir íleo paralítico. La administración epidural de morfina con anestésicos locales ocasiona efectos analgésicos aditivos, siendo posible reducir las dosis de morfina. Los fármacos antihipertensivos pueden mostrar una respuesta exagerada cuando se administran a pacientes tratados con agonistas opioides. Si su administración no se puede evitar, las pacientes deben ser vigiladas estrechamente para evitar crisis hipotensivas.

El uso de opioides con las fenotiazinas y otros agentes que deprimen el tono vasomotor también puede ocasionar hipotensión y depresión respiratoria. Algunos de estos fármacos son los barbitúricos, benzodiazepinas, anestésicos generales, otros agonistas opioides, algunos antihistamínicos de primera generación, fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos, relajantes musculares, tramadol, ansiolíticos e hipnóticos. Si alguno de estos agentes tuviese que ser administrado con la morfina, las dosis de uno o ambos fármacos se deben reajustar.

Cuando se usa cimetidina con analgésicos opioides puede ocasionar confusión, apnea, desorientación o convulsiones debidas a una depresión respiratoria y a alteración de las funciones del sistema nervioso central.

La meperidina ha producido graves reacciones adversas al ser utilizada con los inhibidores de la mono-aminooxidasa (IMAOs). Aunque esta interacción no ha sido comunicada con la morfina, se recomienda precaución si se utilizan IMAOs con agonistas opioides.

Los antagonistas como el nalmefeno, la naloxona o la naltrexona tienen unos efectos farmacológicos opuestos a los de los opioides. Si se administra alguno de estos fármacos a pacientes tratados de forma crónica con opioides puede desencadenarse un síndrome de abstinencia con reaparición del dolor. Los agonistas/antagonistas opioides mixtos (como el butorfanol, la nalbufina o la pentazocina) también pueden bloquear los efec-

tos de los agonistas puros, en particular cuando se utilizan en dosis pequeñas o moderadas.

El ritonavir ha mostrado aumentar las áreas bajo las curvas de varios agonistas opioides. Se recomienda una estrecha vigilancia del paciente si se administran concomitantemente morfina y ritonavir.

Los inductores del sistema enzimático del citocromo P450 pueden ocasionar importantes interacciones con la morfina, incluyendo el síndrome de abstinencia, debido a que aceleran el metabolismo de la misma. La administración de inductores de las enzimas hepáticas (rifabutina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o primidona) puede hacer necesario un aumento de las dosis de los opioides para conseguir efectos analgésicos adecuados y/o evitar el síndrome de abstinencia.

La morfina puede interferir sobre la eliminación de la metformina, compitiendo con ella en los sistemas de transporte renal tubular, incrementando el riesgo de una acidosis láctica. Se recomienda una estrecha vigilancia del paciente y un reajuste de las dosis de metformina y/o morfina, si ambos fármacos se prescriben concomitantemente.

REACCIONES ADVERSAS

Aunque es posible que los consumidores de opioides agonistas presenten adicción, el riesgo real de que esto ocurra en las condiciones terapéuticas de uso es muy escaso, incluso durante un tratamiento prolongado. Sin embargo, puede producirse una dependencia fisiológica que se hace evidente por el síndrome de abstinencia que tiene lugar si se discontinúa abruptamente un tratamiento. Este síndrome de abstinencia se caracteriza por náusea y vómito, diarrea, tos, lagrimación, rinorrea, calambres, sofocos y piloerección. También pueden producirse elevación de la temperatura corporal y de la frecuencia respiratoria, taquicardia y aumento de la presión arterial. Sin tratamiento, la mayor parte de estos síntomas desaparecen en cinco a catorce días, aunque un síndrome de abstinencia secundario con irritabilidad, insomnio y dolores musculares puede mantenerse durante varios meses.

La administración de opioides en mujeres embarazadas puede producir en el recién nacido depresión respiratoria y síndrome de abstinencia. Los síntomas de este síndrome aparecen entre uno y cuatro días del nacimiento y se caracterizan por temblores generalizados, hipertonicidad, vómitos, diarrea, hipersensibilidad a los estímulos táctiles, llanto excesivo y fiebre.

Se han comunicado casos de tolerancia farmacológica a los agonistas, incluyendo la morfina, que han obligado a aumentar las dosis para mantener un grado de analgesia adecuado. Se manifiesta como una menor duración del efecto analgésico y se trata aumentando las dosis o la frecuencia. Las causas de esta tolerancia son multifactoriales (progresión de la enfermedad, estrés psicológico, taquifilaxia, etc.).

La reacción adversa más significativa asociada a los tratamientos con agonistas es la depresión respiratoria que se debe a una reducción de la sensibilidad al dióxido de carbono en el tronco cerebral. La depresión respiratoria es más frecuente en los ancianos o pacientes debilitados, cuando se administran inicialmente grandes dosis o cuando se administran opioides agonistas con otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central. También se observa después de dosis intravenosas, volviendo el centro de la respiración a la normalidad en dos o tres horas. Sin embargo, cuando la morfina se administra correctamente, ajustando las dosis a las características del paciente, la depresión respiratoria es limitada y rápidamente se desarrolla tolerancia a este efecto. La depresión respiratoria puede también desarrollarse como consecuencia de una sedación excesiva que reduce la frecuencia respiratoria. El riesgo de que esto ocurra es mayor con la metadona, pero se ha descrito en el caso de formulaciones de acción prolongada de otros agonistas opioides, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Son raros los casos en los que se ha desarrollado depresión respiratoria después de la administración de la morfina epidural o intratecal debido a la migración del fármaco al centro de la respiración. En todo caso, es más frecuente después de la administración intratecal y ocasionalmente puede ser de efecto retardado. La depresión respiratoria sintomática se debe tratar con un antagonista opioide como la naloxona.

Los efectos de la morfina sobre los receptores opiáceos del sistema reticular y estriado producen sedación. Las pacientes deben ser advertidos que su actividad mental puede verse afectada y que pueden producirse somnolencia, confusión y mareos. Generalmente estos efectos depresores sobre el sistema nervioso central desaparecen en unos días. Si se mantuviera una sedación excesiva, ésta puede ser tratada con estimulantes del sistema nervioso central como el metilfenidato.

Otras reacciones adversas que han sido observadas con los opioides son: cefalea, ansiedad, insomnio, disforia, alteraciones del comportamien-

to y cansancio. En pacientes tratados con altas dosis se han observado alucinaciones y convulsiones. Estas alucinaciones se han visto sobre todo cuando las dosis han sido aumentadas rápidamente.

Se han comunicado sofocos en pacientes tratados con morfina en particular al iniciar el tratamiento. La morfina puede ocasionar varias reacciones adversas sobre el tracto digestivo, siendo las más comunes la náusea y el vómito que son más frecuentes al iniciar un tratamiento o cambiar de fármaco. Los agonistas opioides afectan el sistema vestibular y, por este motivo, afectan más a los pacientes ambulatorios que a los hospitalizados. El tratamiento con antieméticos durante un par de días usualmente controla estos síntomas hasta que se desarrolla tolerancia. Si los pacientes mantienen náusea asociada al movimiento puede ser útil la administración de un medicamento antivertiginoso como la meclizina.

Uno de los efectos secundarios que pueden limitar el tratamiento con agonistas puros es el estreñimiento para el cual no se produce tolerancia. Por lo tanto, los pacientes requieren un tratamiento que reblandezca las heces y estimule el intestino durante todo el tratamiento.

La morfina y otros fármacos parecidos pueden ocasionar reacciones adversas en el sistema cardiovascular. Estas reacciones pueden ser taquicardia, palpitaciones, hipertensión, hipotensión, diaforesis y síncope. La hipotensión ortostática puede ser un efecto secundario a una vasodilatación periférica. En el caso de una grave depresión respiratoria y/o circulatoria podría tener lugar un paro cardíaco.

La morfina, igual que otros agonistas puros, puede causar prurito, por liberación de histamina de los mastocitos. Este puede ser aliviado por la administración de naloxona o nalmefeno, y los antihistamínicos H1 o cambiar de opioide pueden reducirlo.

Aunque los efectos anticolinérgicos son bastante infrecuentes, algunos pacientes pueden mostrar xerostomía, visión borrosa o retención urinaria. Después de la administración de morfina epidural o intratecal, la incidencia de retención urinaria asciende alrededor del 50%, lo cual puede suponer un grave problema para los pacientes ambulatorios.

Los agonistas y los antagonistas pueden ocasionar miosis, así como un aumento de la acomodación y de la sensibilidad a la luz, disminuyendo la presión intraocular tanto en el ojo normal como con glaucoma.

Se han descrito mioclonías en algunos pacientes tratados con altas dosis de opioides. Estos espasmos pueden tratarse con clonazepam, aunque se requiere gran precaución por sus efectos depresores sobre el SNC que pueden potenciar los de la morfina.

Los opioides ocasionan efectos adversos sobre el sistema endocrino. La libido disminuye como consecuencia de una reducción de la hormona luteinizante y de la testosterona. Las mujeres pueden experimentar amenorrea e infertilidad y los hombres pueden ser incapaces de alcanzar o mantener una erección. La morfina reduce la secreción de tirotrópina con la correspondiente reducción de la hormona tiroidea.

Se ha descrito hiperalgesia en pacientes tratados con altas dosis de morfina o en pacientes con disfunción renal.

El Remifentanil es un opioide sintético con ventajas evidentes para diversas técnicas anestésicas, reforzando la calidad de anestesia. Puede usarse en la analgesia-anestesia obstétrica gracias a ventajas demostradas en pacientes con cardiopatías y en neuroanestesia. Rápidamente atraviesa la placenta, se metaboliza y redistribuye a la madre y el feto. Basados en esto y en estudios en pacientes pediátricos de la farmacocinética y la farmacodinámica se considera indicado el remifentanil para el uso en pacientes que requieran cesárea de emergencia, y para quienes la estabilidad hemodinámica y la valoración postoperatoria inmediata son requisitos básicos.

BIBLIOGRAFÍA

- American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anaesthesia. Practice guidelines for obstetric anaesthesia: an updated report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force on Obstetric Anaesthesia. *Anaesthesiology* 2007; 106 (4): 843-863.
- Bouattour L, Ben Amar H, Bouali Y, et al. Maternal and neonatal effects of remifentanil for general anaesthesia for Caesarean delivery. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26 (4): 299-304.
- Cooper J, Jauniaux E, Gulbis B, et al. Placental transfer of fentanyl in early human pregnancy and its detection in fetal brain. *Br J Anaesth* 1999; 82 (6): 929-931.
- Chandra S, Kuczkowski KM. Management of labor pain with single dose spinal analgesia: indonesian perspective. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26 (4): 387.
- Frikha N, Ellachtar M, Mebazaa MS, Ben Ammar MS. Combined spinal-epidural analgesia in labor-comparison of sufentanil vs tramadol. *Middle East J Anesthesiol* 2007; 19 (1): 87-96.

- Harrison C, Smart D, Lambert DG. Stimulatory effects of opioids. *Br J Anaesth* 1998; 81: 20-28.
- Jenkins B, Tuffin R, Choo C, Schug S. Opioid prescribing: an assessment using quality statements. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 597-602.
- Kayacan N, Ertugrul F, Cete N, et al. Comparison of epidural and combined spinal-epidural analgesia in the management of labour without pain. *J Int Med Res* 2006; 34 (6): 596-602.
- Manullang T, Chun K, Egan T. The use of remifentanil for cesarean section in a parturient with recurrent aortic coarctation. *Can J Anesth* 2000; 47 (5): 454-459.
- McNicol E. Opioid side effects. *Pain Clinical Updates* 2007; 15 (2): 1-6.
- Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacother* 1998; 18: 84-112.
- Ranji S, Goldman E, Simel D, Shojania K. Opiates affect the clinical evaluation of patients with acute abdominal pain? *JAMA* 2006; 296 (14): 1764-1774.
- Santos L, Sanchez J, Reboso J, et al. General anesthesia with remifentanil in two cases of emergency cesarean section. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2001; 48 (5): 244-247.
- Shannon C, Jauniaux E, Gulbis B, et al. Placental transfer of fentanyl in early human pregnancy. *Human Reproduction* 1998; 13 (8): 2317-2320.
- Waring J, Mahboobi SK, Tyagaraj K, Eddi D. Use of remifentanil for labor analgesia: the good and the bad. *Anesth Analg* 2007; 104 (6): 1616-1617.

OPIOIDES INTRATECALES

MIGUEL ÁNGEL CRUZ CORREA

El uso de los opioides en el manejo de la amplia mayoría de patologías dolorosas no implica una mayor discusión para el clínico, pero la frecuente aparición de efectos secundarios tales como náusea, vómito, prurito, retención urinaria, depresión respiratoria y tolerancia ha motivado la búsqueda de nuevas presentaciones y formas alternativas para su administración.

Durante muchos años los opioides fueron usados sin conocerse a ciencia cierta su mecanismo de acción. Desde principios de los setentas se identificaron los receptores específicos de los opioides, localizándolos inicialmente en el cerebro y posteriormente en la médula espinal (ME). La aplicación directa de morfina a nivel intratecal (IT) generó el concepto de analgesia espinalmente mediada, demostrada tanto en el laboratorio como clínicamente en pacientes con dolor severo por cáncer avanzado, obteniéndose un alivio profundo y prolongado (Pert y Zinder, 1973; Goldstein y cols., 1973; Yaksh y Rudy, 1976; Wang y cols., 1979; Onofrio y cols., 1981).

Si bien es reconocido que el dolor por cáncer puede ser controlado en un 90% de los casos siguiendo la escalera analgésica de la OMS, para el manejo del restante 10% una adecuada rotación de opioides, junto con el uso de vías alternas para su administración, genera una adecuada respuesta. Es evidente que sólo una pequeña proporción de los pacientes son candidatos para un manejo más invasivo. La administración IT está indicada cuando el tratamiento fracasa bien por una pobre respuesta a dosis cada vez más altas de opioides o por la intolerancia de sus efectos secundarios.

En este selecto grupo de pacientes los opioides intratecales (OIT) son hoy por hoy ampliamente usados en el tratamiento del dolor crónico por cáncer y por dolor crónico no maligno. Los OIT se han usado como monoterapia o en combinación con anestésicos locales (AL) y otros fármacos.

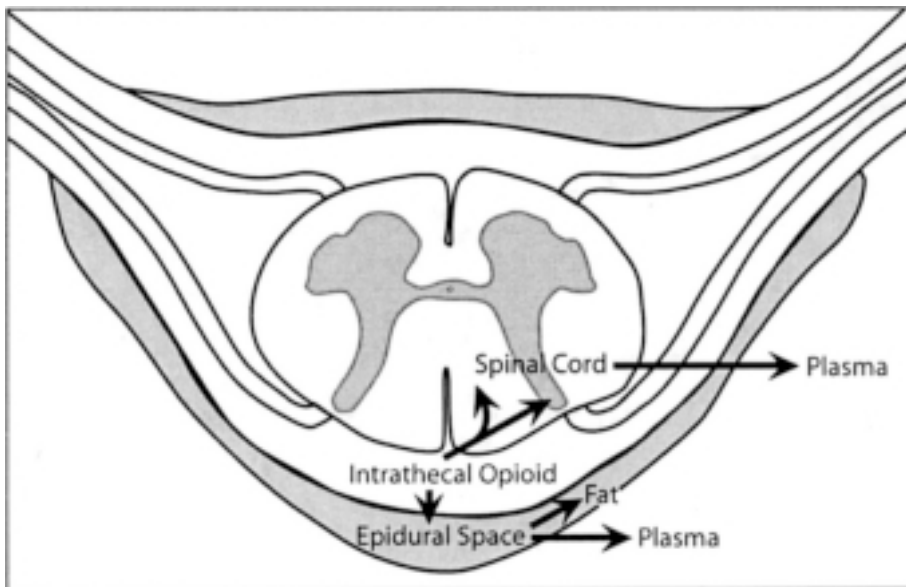
El propósito de la presente revisión es actualizarnos en su mecanismo de acción, ventajas y efectos secundarios del uso intratecal de los opioides tanto en el manejo del dolor agudo como crónico.

FARMACOLOGÍA DE LOS OIT

Podemos clasificar los opioides, por su disposición farmacocinética en el espacio IT, como liposolubles e hidrosolubles. Son ejemplos de opioides liposolubles el fentanilo y el sufentanilo. La morfina es el prototipo de los hidrosolubles. Una vez en el líquido cefalorraquídeo (LCR), los opioides siguen un modelo de distribución complejo y multicompartmental (ver Figura 1).

Los opioides lipofílicos atraviesan rápidamente la duramadre y son atrapados en el tejido adiposo para luego pasar a la circulación sistémica, pero

Figura 1.

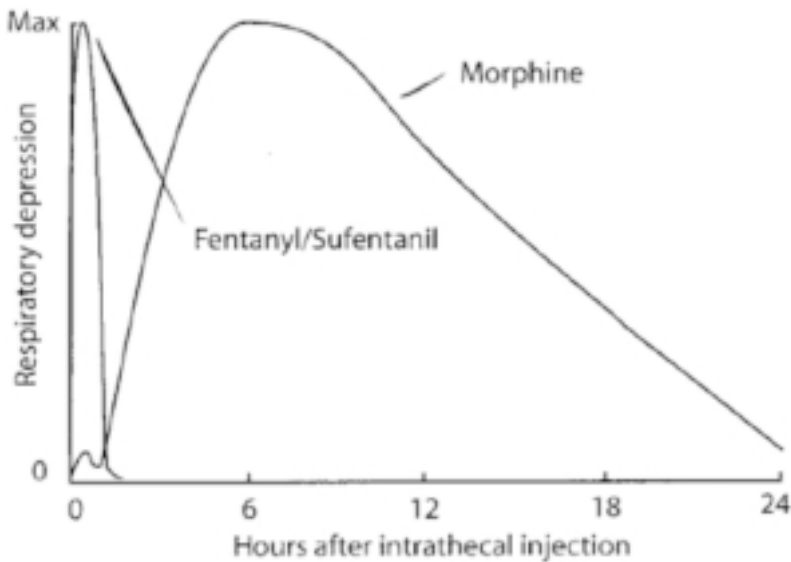


Los OIT penetran la ME y la duramadre para entrar al espacio epidural. Dentro de la ME los opioides se unen a sitios específicos en los cuernos dorsales e inespecíficos en la sustancia blanca, eventualmente alcanzando el compartimento plasmático a través de los plexos venosos (Tomado de: Ummenhofer y cols., 2000).

así mismo penetran rápidamente la ME. Esta rápida transferencia desde el LCR hacia la ME y la grasa epidural explica su rápido inicio de acción y su corta duración. Su difusión rostral es mínima con la casi carencia de depresión respiratoria tardía y con una pobre analgesia de dermatoma en banda durante su administración crónica. La captación vascular explica la corta duración de su analgesia (Figura 3).

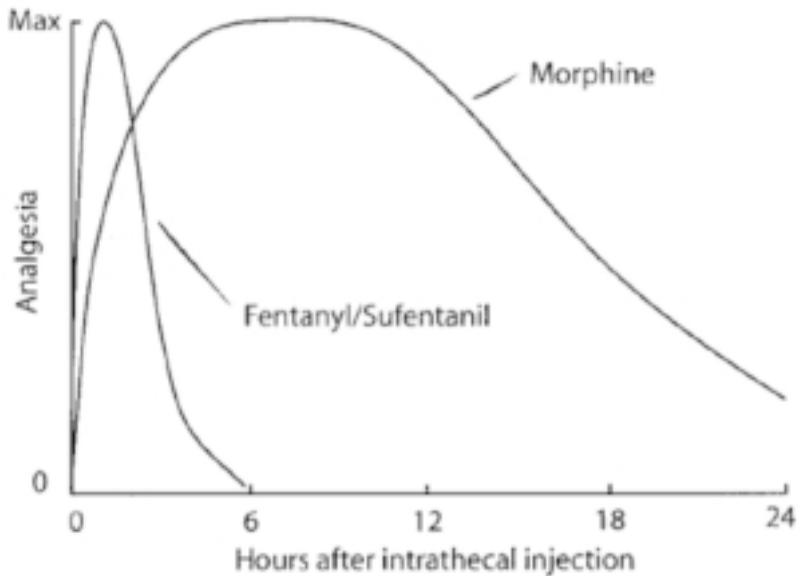
La morfina, no obstante su condición hidrofílica, tiene una buena transferencia hacia la ME y al espacio epidural pero con una menor unión a la grasa epidural y a los receptores inespecíficos de la sustancia blanca en la ME. Su transferencia hacia la circulación sistémica es más lenta, con una menor disminución de su concentración en LCR, generando una mayor difusión rostral y, por lo tanto, depresión respiratoria tardía (Figura 2.) La distribución analgésica por dermatómeros es más extensa durante su administración crónica. Sin embargo, todos los opioides, aun los más

Figura 2.



Muestra el tiempo promedio de inicio y duración de la depresión respiratoria luego de la administración de OIT. En los más lipofílicos como fentanil y sufentanil una rápida difusión rostral ocurre a los 20 a 30 minutos, mientras que con los más hidrofílicos como la morfina es mucho más lenta, resultando en una migración rostral, con un pico hacia las seis horas, pero puede persistir hasta por 18 a 24 horas (tomada de: Rathmell y cols., 2005).

Figura 3.

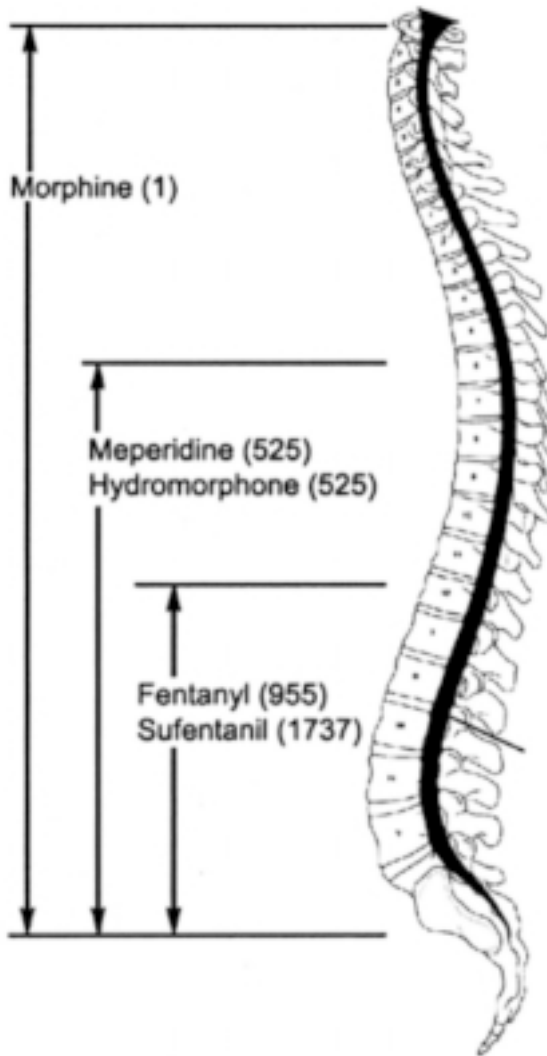


Muestra el tiempo de inicio y la duración de la analgesia luego de la administración de OIT. Los opioides lipofílicos como fentanil y sufentanil producen una analgesia de inicio rápido y corta duración (de dos a cuatro horas), mientras que la morfina, opioide hidrofílico, tiene un lento inicio con una duración que se prolonga de 18 a 24 horas (tomada de: Rathmell y cols., 2005).

lipofílicos como el sufentanilo, una vez en el LCR, tienen una redistribución muy rápida que puede ser medida a los 30 minutos en la cisterna magna, lo que explica una pequeña pero significativa incidencia de depresión respiratoria observada clínicamente luego de su inyección IT (Eisenach, 2001) (Figura 4).

En todo caso, la depresión respiratoria luego de OIT o epidurales se presenta en menos del 1% de los casos con un riesgo similar al del uso de opioides por vía parenteral. Los factores de riesgo son las dosis altas IT, el uso concomitante de opioides y sedantes por otras vías de administración, pacientes sin un previo uso de opioides y mayores de 65 años. Su detección puede no ser fácil, pudiendo presentarse una hipercapnia importante a pesar de una frecuencia respiratoria disminuida o en ocasiones normal. La monitoría con oximetría de pulso es importante pero tal vez el signo

Figura 4.



Muestra la distribución de la analgesia luego de administrar OIT a nivel lumbar. Los opioides lipofílicos generan una banda analgésica más estrecha mientras que los hidrofílicos, una mucho más amplia. Todos los opioides se mueven dentro del LCR y son detectables a nivel del tallo relativamente rápido. Se ha reportado depresión respiratoria luego de 20 minutos de la inyección IT de fentanil, sufentanil y meperidina (tomada de: Eisenach, 2001).

clínico más valioso es la depresión del estado de conciencia. Se recomienda por lo tanto su monitoría horaria al menos durante 18 a 24 horas luego de morfina IT o por cuatro a seis horas luego de fentanilo o sufentanilo IT, con un soporte inmediato del servicio de dolor agudo (Etches y cols., 1989; Morgan, 1989; Ready y cols., 1991; Rawal y Allvin, 1996; Brodner y cols., 2000; Rawal, 2002).

OPIOIDES IT EN DOLOR AGUDO

Existe una vasta evidencia sobre la administración IT de opioides en el alivio del dolor agudo post-operatorio. Los opioides lipofílicos, por sus características inherentes, son los preferidos en procedimientos cortos, de gineco-obstetricia y cirugía ambulatoria. Los agentes hidrofílicos se utilizan cuando se busca una anestesia y una analgesia más prolongadas, implicando así mismo una monitoría extendida.

El opioide que con más frecuencia se ha usado en el espacio IT ha sido la morfina, no obstante su potencial asociación con sedación y depresión respiratoria, especialmente a dosis mayores de 600 μ g. Una dosis IT de 200 a 300 μ g ha sido recomendada para analgesia perioperatoria. Con dosis superiores a los 300 μ g sus efectos secundarios son más evidentes (náusea, vómito, prurito y retención urinaria). Las altas dosis prolongan su tiempo de acción pero son asociadas con una potencial depresión respiratoria tardía, implicando una hospitalización con monitoría adecuada, no apta para los procedimientos ambulatorios. Se ha estimado un radio de equipotencia de 1:200 entre la morfina IT y la endovenosa (Samii y cols., 1981; Bailey y cols., 1993; Rathmell y cols., 2005).

El uso de opioides libres de preservantes es imperativo para su inyección intratecal. Los preservantes como el alcohol benzílico y los parabenos han sido implicados como causa de neurotoxicidad (Hetherington y Dooley, 2000).

Una síntesis de la evidencia disponible acerca de las dosis óptimas de los OIT en dolor agudo perioperatorio se muestra en la Tabla 1.

Los opioides lipofílicos más usados en el espacio IT son el fentanilo y sufentanilo. Son de gran utilidad en analgesia obstétrica y en cirugía ambulatoria por generar un rápido inicio de acción y una mejor calidad del bloqueo anestésico (usados en conjunto con los AL). Producen una recuperación motora más rápida con una menor estancia hospitalaria.

Tabla 1. Propiedades farmacológicas de los OIT más comúnmente usados

Opioide IT:	Dosis usual (µg)	Inicio (min)	Duración (h)	R a d i o IV
Morfina	100-500	45-75	18-24	1:200
Fentanilo	5-25	5-10	1-4	1:10
Sufentanilo	2.5-10	5-10	2-6	1:10

En la anestesia para cesárea se recomienda una dosis espinal de fentanilo de 20 a 30 µgs o sufentanilo de 5 a 7 µgs como suplemento a la bupivacaína, acortando su latencia, con una analgesia perioperatoria de dos a cinco horas, observándose una menor incidencia de náusea y vómito perioperatorio (Hamber y Viscomi, 1999).

La meperidina IT tiene propiedades de anestésico local adicionales a las conocidas como opioide. Puede proveer una anestesia comparable a la de la bupivacaína en cirugía perineal y de miembros inferiores. Tiene una duración de casi dos horas con una dosis de 1.5 mgs/kg o hasta de 80 minutos con 1.2 mgs/kg. Los efectos colaterales observados son depresión respiratoria a los 5 a 50 minutos de administrada, hipotensión, náusea y vómito (Hansen y Hansen, 1999; Wagner y cols., 1999; Ehikhametalor y Nelson, 2001).

La hidromorfona ha sido ampliamente usada en la analgesia epidural continua postoperatoria luego de toracotomías, prostatectomías y cirugías de fusión espinal. En el espacio IT una dosis de 50 a 100 µgs produce una óptima analgesia con efectos secundarios comparables a 100 a 200 µgs de morfina IT. Un reciente informe del uso de 60 mcgs IT para cirugía de estimulación profunda cerebral (DBS) para el manejo de los movimientos anormales por Parkinson demostró su rápido inicio de acción y larga duración (8h), con mínima alteración de su monitoría neurológica en el paciente despierto, ideal para este tipo de procedimientos.

Por otra parte, la hidromorfona es considerada la mejor alternativa a la morfina IT en el manejo del dolor crónico (Liu y cols., 1995; Abram y cols., 1997; Lotto y Boullis, 2007).

La metadona, especialmente su enantiómero dextro, es un opioide débil con alguna afinidad por los receptores NMDA. Existen reportes de casos

de su uso IT en el manejo de dolor agudo postoperatorio y dolor crónico (Fernandez-Liesa y Panadero, 2000; Miles, 2001).

OPIOIDES IT EN DOLOR MALIGNO Y CRÓNICO

Posterior al advenimiento de las bombas implantables IT desde hace más de 25 años, numerosos avances se han hecho en su tecnología, la farmacología de los agentes utilizados y la adecuada selección de los pacientes.

El dolor por cáncer es controlado en el 90% de los casos siguiendo la escalera analgésica de la OMS, pero para el restante 10%, la rotación de los opioides y el uso de vías alternas para su administración ofrecen buenos resultados, quedando sólo una pequeña proporción de pacientes como candidatos para un manejo más invasivo. El manejo IT está indicado bien por una falla en el tratamiento, bien por una pobre respuesta a dosis cada vez más altas de opioides y muy frecuentemente por una severa intolerancia a sus efectos secundarios.

La evidencia del uso de los OIT es fuerte en el tratamiento del dolor por cáncer mientras que su soporte para el manejo del dolor crónico no maligno a largo plazo es menos contundente. Sin embargo, una cuidadosa selección de los pacientes y la implementación de una terapia multimodal amplia han ayudado a lograr un adecuado balance entre la eficacia y los menores efectos colaterales.

Sin lugar a dudas, el dolor maligno es en muchos aspectos el escenario ideal para el uso de los OIT. La intensidad de su dolor es, en ocasiones, tan severa, que el paciente terminal requiere de dosis de opioides progresivamente mayores con efectos secundarios intolerables, lo que en múltiples ocasiones limita su uso, sin descontar las preocupaciones tanto del paciente como de sus familiares, acerca de la tolerancia, la dependencia y la adicción.

Si bien el costo de los opioides no es aparentemente una limitación mayor, el requerimiento del uso de formulaciones transdérmicas o de liberación sostenida aumenta grandemente el consumo de recursos.

Cuando se requiere de OIT en el largo plazo su administración debe ser mediante el uso de bombas implantables previa prueba terapéutica bien

sea epidural o IT. Existen actualmente dos tipos de bombas implantables. Las bombas de velocidad de infusión fija con opción de bolos, donde para cambiar la dosis de administración hay que rellenar el reservorio con una concentración diferente del principio activo, y las bombas de infusión programable con 20 a 40 ml de reservorio que permiten el ajuste externo de las dosis.

Así pues, la selección del tipo de bomba IT está determinada por el tipo de dolor, el pronóstico de sobrevida y su costo-eficiencia. Implantar una bomba IT es un procedimiento costoso. Se ha hecho un estimado global de \$22.495 dólares que incluye honorarios y costos hospitalarios. El punto de corte entre un manejo médico amplio y una terapia con OIT estaría hacia los 22 meses. En los pacientes con cáncer, con una expectativa de vida inferior a tres meses, se recomienda el uso de catéteres epidurales tunelizados. No obstante, desde la óptica farmacoeconómica varias revisiones han demostrado excelentes resultados con el uso de OIT en el manejo del dolor maligno (Krames, 1993; Hassenbusch y cols., 1997; Krames, 2002; Prager, 2002; Stearns y cols., 2005).

En la jerarquía de la terapia IT, es la morfina la primera medicación a usar, basados en la evidencia sobre su seguridad, su eficacia y la experiencia acumulada. Se tiene un ratio de conversión de 100:1 (parenteral a IT) en su uso crónico. La combinación de morfina con AL estaría en un segundo lugar siguiendo la misma línea (Peng y Massicotte, 2004).

La morfina, por sus propiedades hidrofílicas y su alta afinidad por los receptores μ en los cuernos dorsales de la ME, tiende a decaer más lentamente en su concentración en el LCR comparada con los otros opioides lipofílicos, lo cual determina un mayor grado de difusión rostral (flujo hacia arriba) y por consiguiente un mayor riesgo de depresión respiratoria tardía con una amplia analgesia dermatomérica durante su administración crónica. Los estudios en el largo plazo demuestran una tolerancia progresiva e importante a la morfina, lo cual requiere de un incremento cada vez mayor de las dosis y en ocasiones de la rotación a hidromorfona o a fentanilo (Shafer y Eisenach, 2000; Krames, 2001; Krames, 2002; Prager, 2002; Rathmell y cols., 2005).

El uso de OIT en el manejo del dolor crónico no maligno es más controversial, especialmente cuando se evalúa a mediano y largo plazo. La potencial hiperalgesia inducida por opioides es un componente significativo en la tolerancia a los narcóticos. Si bien es claro que los opioides son

Tabla 2. Criterios de selección para el implante de bombas intratecales.

-
- Condición médica estable no susceptible de intervención quirúrgica
 - Etiología orgánica clara del dolor
 - No contraindicación psicológica o sociológica
 - No contraindicación familiar (comportamiento de co-dependencia)
 - Comportamiento responsable documentado y situación social estable
 - Buen alivio del dolor con opioides orales o parenterales
 - Efectos colaterales intolerables con los opioides orales o parenterales
 - Evaluación neurológica y psicológica de base
 - Falla con otras terapias más conservadoras incluyendo pruebas terapéuticas con medicamentos no-opioides y bloqueos nerviosos
 - Dolor constante o casi constante requiriendo el uso de opioides por horario
 - Un alto grado de tolerancia a los opioides que pueda limitar la efectividad de los OIT
 - No invasión tumoral del saco tecal en pacientes con cáncer
 - Una expectativa de vida no menor a tres meses
 - No otras condiciones que puedan interferir con la colocación de la bomba, su mantenimiento o su evaluación (obesidad mórbida, impedimento cognitivo severo)
 - Respuesta positiva a una prueba peridural o intratecal
-

una herramienta farmacológica muy importante en el manejo del dolor agudo, en el largo plazo su habilidad para atenuar el dolor y mejorar la funcionalidad de los pacientes es menos evidente (Ballantyne y Mao, 2003; Kalso y cols., 2004; Ives y cols., 2006).

Las bombas implantables para OIT en el manejo del dolor crónico no maligno tienen su espacio y su momento bajo ciertas condiciones (Tabla 2). Los pacientes deben ser adecuadamente evaluados para descartar condiciones como el abuso de drogas, un comportamiento aberrante y otras condiciones psicológicas que predispongan a un fracaso antes de iniciar una prueba IT.

La evidencia del uso de OIT en dolor crónico no maligno comparada con los pacientes con cáncer es menos contundente. Desde el punto de su

fisiopatología, el dolor maligno es en el 75 a 90% nociceptivo o mixto (nociceptivo y neuropático), mientras que el dolor crónico no maligno tiene una etiología más variable. Los pacientes que padecen el denominado síndrome de cirugía espinal fallida padecen un dolor predominantemente neuropático, y en estos casos los OIT han demostrado resultados menos alentadores (Hanks y Forbes, 1997).

La mayoría de los estudios que han evaluado la utilidad de los OIT en dolor no maligno muestran una mejoría significativa a corto y mediano plazo en el alivio del dolor neuropático y nociceptivo, pero raramente el dolor es completamente controlado. Al evaluar la capacidad funcional y el estado anímico los resultados son aún más pobres (Cohen y Dragovich, 2007).

Está bien claro que tanto los riesgos como los costos de los OIT exceden a los de los opioides sistémicos; pero a dosis bajas, especialmente al inicio de la terapia con OIT, hay una menor incidencia de efectos colaterales comparada con su administración oral o parenteral. Los efectos secundarios más comúnmente observados al inicio de la terapia son constipación, retención urinaria, náusea, vómito, sudoración y alteraciones de la libido. El edema de miembros inferiores, explicado por un bloqueo simpático parcial, puede ser tan severo como para obligar a la disminución de la dosis o a la discontinuación de los mismos (Paice y cols., 1994; Aldrete y Couto da Silva, 2000).

En el uso crónico, los OIT tienen otro tipo de efectos adversos como sudoración, ginecomastia, disminución de la libido, impotencia, amenorrea, trastornos en el ciclo menstrual, hipogonadismo hipogonadotrófico, hipocortisonismo, deficiencia en la hormona de crecimiento, retención de líquidos y edema (Tabla 3). A dosis altas, puede presentarse mioclonus, hiperalgesia, paranoia, enfermedad de Meniere, nistagmus, poliartralgia, sedación y depresión respiratoria (Ali, 1986; Linder y cols., 1989; Fish y Rosen, 1990; Parkinson y cols., 1990; De Conno y cols., 1991; Christie y cols., 1993; Winkelmuller y Winkelmuller, 1996; Doleys y cols., 1998; Abs y cols., 2000; Finch y cols., 2000).

Pero tal vez los problemas que con más frecuencia se han encontrado en la terapia crónica de los OIT tienen relación directa con los catéteres. Se ha observado hasta en un 25% de los pacientes diversos acodamientos, obstrucciones, desconexiones y formación de granulomas. Las reintervenciones en la terapia con OIT suelen ser por migración, anudamiento, obstrucción y ruptura de los mismos.

Tabla 3. Efectos colaterales en la terapia prolongada con OIT.

Constipación	57%
Sudoración	47%
Náusea	42%
Retención Urinaria	37%
Vómito	33%
Insomnio/pesadillas	28%
Impotencia	21%
Confusión	15%
Prurito	14%
Edema	7%
Alteración de la libido	6%
Fatiga	6%
Boca seca	4%
Mareo	4%
Pérdida de apetito	3%
Hipotiroidismo	2%
Amenorrea	2%
Convulsiones	1%
Provocación de asma	1%

* Adaptado de Winkelmuller M, Winkelmuller, 2002; Anderson y Burchiel, 1999; Kumar y cols., 2001.

La hemorragia subaracnoidea o la meningitis son otro tipo de complicaciones muy graves que pueden presentarse y deben tenerse en mente.

La formación de granulomas intratecales es una complicación seria, fuente potencial de compresión medular y de secuelas neurológicas. Se manifiesta por una pérdida del efecto farmacológico, por un dolor radicular nuevo o por un déficit neurológico de origen medular. La región torácica es la localización más frecuente. Su etiología no ha sido completamente dilucidada, pero parece relacionarse con una alta concentración de morfina, usualmente de más de 25 mgs/ml, o por una dosis diaria superior a 10 mgs/día por un tiempo relativamente prolongado. Sin embargo, en un estudio reciente (Yaksh y cols., 2002) el 39% de los granulomas relacionados con morfina IT ocurrieron a concentraciones menores de 25 mgs/ml, 30% de los casos con dosis diarias inferiores a 10 mgs y en algunos casos se presentaron antes de un mes de iniciada la terapia.

Tabla 4. Radios de conversión entre los agonistas opioides más usados.

Opioide	Oral	Parenteral	Epidural	Intratecal	Hidrofilicidad
Morfina	300	200	10	1	Alta
Hidromorfona	60	20	2	0.2	Intermedia
Meperidina	3000	1000	100	10	Baja
Fentanilo	NA	1	0.1	0.01	Baja
Sufentanilo	NA	0.1	0.01	0.001	Baja

La asociación sinérgica de OIT y anestésicos locales (AL) ha sido ampliamente utilizada en dolor por cáncer y en dolor crónico no maligno (síndrome de cirugía espial fallida), informándose una mejor calidad de analgesia con un menor consumo de opioides, una menor tolerancia y una mayor satisfacción de los pacientes, convirtiéndose para algunos en un estándar de manejo (Van Dongen y cols., 1999; Deer y cols., 2002; Mercadante y cols., 2007).

El anestésico local más ampliamente utilizado ha sido la bupivacaína en su forma levógiara, con una dosis efectiva de 3 a 50 mgs/día, aunque en algunos casos se ha requerido hasta de 100 mgs/día. Los efectos secundarios más comunes de los AL IT incluyen adormecimiento, parestesias, debilidad, disfunción vesical o intestinal. Con la terapia combinada con opioides muchos de ellos disminuyen o no se hacen aparentes (Berde y cols., 1990; Van Dongen y cols., 1993).

Dentro del concepto de terapia multimodal, múltiples agentes de diversos grupos farmacológicos han sido empleados en el espacio IT, demostrando una potenciación de los OIT en el manejo del dolor por cáncer terminal o en dolor no maligno refractario a otro tipo de terapias.

En los pacientes con dolor maligno visceral puede observarse una disfunción autonómica con alteraciones en la motilidad intestinal, anorexia, saciedad temprana y náusea. Una simpatolisis química con AL y clonidina IT puede mejorar dicha dismotilidad, aumentando el apetito, con una menor constipación y menos episodios de pseudo-obstrucción intestinal, asociada a una ganancia de peso.

En aquellos pacientes con cáncer que desarrollan un síndrome doloroso regional complejo bien por su enfermedad o por su tratamiento (radioterapia), la terapia IT multimodal puede ofrecer un manejo efectivo a mediano y largo plazo (Stearns y cols., 2005).

El uso de los OIT definitivamente ha ganado un lugar importante en la terapia del dolor agudo y crónico. El conocimiento de los conceptos farmacológicos de los OIT, las diversas técnicas de administración y la selección adecuada de los pacientes que se puedan beneficiar de los mismos, detectando rápidamente sus potenciales complicaciones, nos permitirá ampliar el horizonte de esta apasionante pero a veces intrincada medicina del dolor.

Tabla 5. Rango de dosis y eficacia de los agentes IT más comúnmente usados.

Droga	Rango de dosis	Evidencia clínica de eficacia
Morfina	1-20 mg/d	Evidencia fuerte en dolor por cáncer, moderada para dolor no maligno
Hidromorfona	0.5-10 mg/d	Semejante a la morfina
Fentanil	0.02-0.3 mg/d	Semejante a la morfina
Bupivacaína	4-30 mg/d	Evidencia fuerte en dolor por cáncer, moderada para dolor no maligno
Midazolam	0.2-6 mg/d	Evidencia débil para dolor de espalda crónico, anecdótica para dolor neuropático
Clonidina	0.03-1 mg/d	Evidencia débil para dolor por cáncer, moderada para dolor de espalda, débil para dolor central, moderada para dolor neuropático
Ketamina	1-50 mg/d	Evidencia moderada para dolor por cáncer, débil para dolor neuropático
Baclofén	0.05-0.8 mg/d	Evidencia fuerte en dolor por espasmo muscular, débil para dolor central, moderada para dolor neuropático
Ziconotide	25 mcg/d	Aprobada solo como monoterapia. Evidencia moderada en dolor por cáncer y SIDA, débil para dolor crónico no maligno

REFERENCIAS

- Abram SE, Mampilly GA, Milosavljevic D. Assessment of the potency and intrinsic activity of systemic versus intrathecal opioids in rats. *Anesthesiology* 1997; 87: 127-134.
- Abs R, Verhelst J, Maeyaert J et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2215-2222.
- Aldrete JA, Couto da Silva JM. Leg edema from intrathecal opiate infusions. *Eur J Pain* 2000; 4 (4): 361-365.
- Ali NM. Hyperalgesic response in a patient receiving high concentrations of spinal morphine. *Anesthesiology* 1986; 65: 449. Letter.
- Anderson VC, Burchiel KJ. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain. *Neurosurgery* 1999; 44 (2): 289-300.
- Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, et al. Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 49-59.
- Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003; 349 (20): 1943-1953.
- Berde CB, Sethna NF, Conrad LS. Subarachnoid bupivacaine analgesia for seven months for a patient with a spinal cord tumor. *Anesthesiology* 1990; 72 (6): 1094-1096.
- Brodner G, Mertes N, Buerkle H, et al. Acute pain management; analysis, implications and consequences after prospective experience with 6349 surgical patients. *Eur J Anaesth* 2000; 17: 566-575.
- Christie JM, Meade WR, Markowsky S. Paranoid psychosis after intrathecal morphine. *Anesth Analg* 1993; 77: 1298-1299.
- Cohen SP, Dragovich A. Intrathecal analgesia. *Anesthesiology Clin NA* 2007; 25: 863-882.
- De Conno F, Caracenia A, Martini C. Hyperalgesia and myoclonus with intrathecal infusion of high-dose morphine. *Pain* 1991; 47: 337-339.
- Deer TR, Caraway DL, Kim CK, et al. Clinical experience with intrathecal bupivacaine in combination with opioid for the treatment of chronic pain related to failed back surgery syndrome and metastatic cancer pain of the spine. *Spine J* 2002; 2 (4): 274-278.
- Doleys DM, Dinoff BL, Page L et al. Sexual dysfunction and other side effects of intraspinal opiate in the management of chronic non-cancer pain. *Am J Pain Manage* 1998; 8: 5-11.
- Ehikhametalor KO, Nelson M. Intrathecal pethidine as sole anaesthetic agent for operative procedures of the lower limb, inguinal area and perineum. *West Indian Med J* 2001; 50: 313-316.

- Eisenach JE. Lipid soluble opioids do move in cerebrospinal fluid. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 296-297.
- Etches RC, Sandler AN, Daley MD. Respiratory depression and spinal opioids. *Can J Anaesth* 1989; 36: 165-185.
- Fernandez-Liesa JI, Panadero A. Use of intrathecal hyperbaric methadone in postoperative analgesia of thoracic surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2000; 25: 325.
- Finch PM, Roberts LJ, Price L, et al. Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine. *Clin J Pain* 2000; 16: 251-254.
- Fish DJ, Rosen SM. Epidural opioids as a cause of vertical nystagmus. *Anesthesiology* 1990; 73: 785-786.
- Goldstein A, Lowney LI, Pal BK. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 1742-1747.
- Hamber EA, Viscomi CM. Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 255-263.
- Hanks GW, Forbes K. Opioid responsiveness. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 (1 Pt 2): 154-158.
- Hansen D, Hansen S. The effects of three graded doses of meperidine for spinal anesthesia in African men. *Anesth Analg* 1999; 88: 827-830.
- Hassenbusch SJ, Paice JA, Patt RB, et al. Clinical realities and economic considerations: economics of intrathecal therapy. *J Pain Symptom Manag* 1997; 14: S36-S48.
- Hetherington NJ, Dooley MJ. Potential for patient harm from intrathecal administration of preserved solutions. *Med J Aust* 2000; 173: 141-143.
- Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. *BMC Health Serv Res* 2006; 6: 46.
- Johansen MJ, Satterfield WC, Baze WB, et al. Continuous intrathecal infusion of hydromorphone: safety in the sheep model and clinical implications. *Pain Med* 2004; 5: 14-25.
- Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112 (3): 372-380.
- Krames E. Implantable devices for pain control: spinal cord stimulation and intrathecal therapies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002; 16: 619-649.
- Krames ES. Intrathecal infusional therapies for intractable pain: patient management guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8 (1): 36-46.
- Krames ES. Spinal administration of opioids and other analgesic compounds. In: Waldman SD, ed. *Interventional pain management*. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders. 2001; 593-603.

- Kumar K, Kelly M, Pirlot T. Continuous intrathecal morphine treatment for chronic pain of nonmalignant etiology: long-term benefits and efficacy. *Surg Neurol* 2001; 55: 79-88.
- Linder S, Borgent A, Biollaz J. Meniere-like syndrome following epidural morphine analgesia. *Anesthesiology* 1989; 71: 782-783.
- Liu S, Carpenter RL, Mulroy MF, et al. Intravenous versus epidural administration of hydromorphone: effects on analgesia and recovery after radical retroperitoneal prostatectomy. *Anesthesiology* 1995; 82: 682-688.
- Lotto N, Boulis N. Intrathecal opioids for control of chronic low back pain during deep brain stimulation procedures. *Anesth Analg* 2007; 105: 1410-1412.
- Mercadante S, et al. Intrathecal treatment in cancer patients unresponsive to multiple trials of systemic opioids. *Clin J Pain* 2007; 23 (9) November/December.
- Miles J. Intrathecal therapy for chronic pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77: 156-158.
- Morgan M. The rational use of intrathecal and extradural opioids. *Br J Anaesth* 1989; 63: 165-188.
- Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 516-520.
- Paice JA, Penn RD, Ryan W. Altered sexual function and decreased testosterone in patients receiving intraspinal opioids. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9 (2): 126-131.
- Parkinson SK, Bailey SL, Little WL et al. Myoclonic seizure activity with chronic high-dose spinal opioid administration. *Anesthesiology* 1990; 72: 743-745.
- Peng P, Massicotte EM. Polyanalgesic consensus conference 2003; an update on the management of pain by intraspinal drug delivery report of an expert panel. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 540-563.
- Pert CB, Snyder S. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179 (77): 1011-1014.
- Prager JP. Neuraxial medication delivery. *Spine* 2002; 27: 2593-2605.
- Rathmell JP, Lair TR, Nauman B. The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain. *Anesth Analg* 2005; 101 (5 Suppl.): S30-S43.
- Rawal N, Allvin R. EuroPain study group on acute pain. Epidural and intrathecal opioids for postoperative pain management in Europe: a 17-nation questionnaire study of selected hospitals. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1119-1126.
- Rawal N. Acute pain services revisited: good from far, far from good. *Reg Anesth Pain Med* 2002; 27.
- Ready LB, Loper KA, Nessly M, Wild L. Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards. *Anesthesiology* 1991; 75: 452-456.
- Samii K, Chauvin M, Viars P. Postoperative spinal analgesia with morphine. *Br J Anaesth* 1981; 53: 817-820.

- Shafer SL, Eisenach JC. Location, location, location. *Anesthesiology* 2000; 92: 641-643.
- Stearns L, Boortz-Marx R, Du Pen S, et al. Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain. *J Support Oncol* 2005; 3: 399-408.
- Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil. *Anesthesiology* 2000; 92: 739-753.
- Van Dongen RT, Crul BJ, De Bock M. Long-term intrathecal infusion of morphine and morphine/bupivacaine mixtures in the treatment of cancer pain: a retrospective analysis of 51 cases. *Pain* 1993; 55 (1): 119-123.
- Van Dongen RT, Crul BJ, Van Egmond J. Intrathecal coadministration of bupivacaine diminishes morphine dose progression during long-term intrathecal infusion in cancer patients. *Clin J Pain* 1999; 15 (3): 166-172.
- Wagner LE, Eaton M, Sabnis SS, Gingrich KJ. Meperidine and lidocaine block of recombinant voltage-dependent Na channels: evidence that meperidine is a local anesthetic. *Anesthesiology* 1999; 91: 1481-1490.
- Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 5: 149-151.
- Winkelmuller M, Winkelmuller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of non-malignant etiology. *J Neurosurg* 1996; 85: 458-467.
- Yaksh TL, Hassenbusch S, Burchiel K, et al. Inflammatory masses associated with intrathecal drug infusion: a review of preclinical evidence and human data. *Pain Med* 2002; 3 (4): 300-312.
- Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976; 192: 1357-1358.

INTOXICACIÓN POR OPIOIDES

ALEJANDRA SALCEDO MONSALVE

INTRODUCCIÓN

El término opioide se refiere ampliamente a todos los compuestos relacionados con el opio. El opio (del griego *opos*, jugo) es una resina que se obtiene de los frutos de la amapola o adormidera (*Papaver somniferum*) y contiene sustancias activas o alcaloides como morfina, codeína, tebaína, entre otros, denominados tradicionalmente opioides (Gutstein y Akil, 2007). Por su parte, los derivados semisintéticos como heroína, oximorfona, hidromorfona, etc., y los análogos sintéticos como metadona, meperidina, fentanilo, han sido llamados opioides (Nelson, 2006; Nolla, 2006). Los péptidos opioides endógenos son los ligandos naturales para los receptores de opioides e incluyen tres clases individuales: encefalinas, dinorfinas y endorfinas (Gutstein y Akil, 2007). Para efectos de esta revisión el término opioides incluye tanto los productos naturales como los sintéticos.

Los efectos farmacológicos de los opioides están mediados por su interacción sobre distintos receptores específicos localizados en el sistema nervioso central y en la periferia. Son ampliamente conocidos tres tipos de receptores denominados clásicamente mu (μ), kappa (κ) y delta (δ). Han sido descritos otros tipos de receptores como el denominado ORL1 (*opioid receptor-like protein 1*), cuyas funciones aún no han sido aclaradas (Moro y Leza, 2003; Gutstein y Akil, 2007) aunque se le han descrito propiedades ansiolíticas y analgésicas (Nelson, 2006), y el receptor sigma (σ) implicado en los trastornos de movimiento y los efectos psicomiméticos informados con dextrometorfano y pentazocina; estos dos receptores no son aceptados como subtipos de receptores de opioides dado que no interactúan con ligandos clásicos para opioides (Gutstein y Akil, 2007) y no son antagonizados por la naloxona (Nelson, 2006). Por su parte, los receptores épsilon (ϵ) y zeta (ζ) no han sido caracterizados en humanos pero se ha postulado que puedan tener algún papel relacionado con factores de crecimiento (Nelson, 2006).

Las acciones farmacológicas de los opioides varían según la afinidad del compuesto por los diversos receptores. El ligando endógeno de los receptores μ o MOP (de acuerdo con una denominación más reciente) es la bendorfina; los agonistas de los receptores μ producen analgesia espinal y supraespinal, miosis, influyen sobre el estado de ánimo y el comportamiento de recompensa generando euforia y dependencia, alteran las funciones respiratoria, cardiovascular, gastrointestinal y neuroendocrina, tienen efecto anti-inflamatorio periférico y se relacionan con el centro de control de la tos. En el caso de los receptores κ o KOP, su agonista endógeno es la dinorfina A; los agonistas de receptores κ provocan analgesia espinal y supraespinal, miosis, disforia y efectos psicomiméticos. Para los receptores δ o DOP sus ligandos endógenos son las encefalinas, y estos receptores pueden estar involucrados con la analgesia y la supresión de la tos (Hahn y Nelson, 2005; Nelson, 2006; Gutstein y Akil, 2007).

El manejo del dolor es la principal indicación terapéutica de los opioides, y se afirma que han sido la piedra angular del tratamiento del dolor durante miles de años. Son muy diversos los analgésicos opioides disponibles en el mercado que han sido desarrollados con el fin de disminuir las reacciones adversas y mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen de dolor. Otras indicaciones clínicas de los opioides son: el tratamiento de la disnea, en especial la morfina por vía intravenosa puede ser útil en la disnea que acompaña la insuficiencia cardiaca y el edema agudo de pulmón; el manejo de la tos improductiva que fatiga inútilmente al paciente en el que se indican la codeína y la hidrocodona; el manejo de la diarrea con compuestos como la loperamida y el difenoxilato; el uso de morfina como adyuvante en anestesia y la administración de metadona en el tratamiento de deshabitación de los consumidores de heroína y el tratamiento del síndrome de abstinencia (Gutstein y Akil, 2007).

Así como los opioides tienen indicaciones clínicas principalmente como analgésicos, también son consumidos fuera del ámbito médico de manera ilícita por sujetos fármaco-dependientes. En los casos de dependencia psíquica (adicción), la finalidad de su consumo es obtener cambios agradables en el estado de ánimo, descritos como un estado de tranquilidad, desaparición de sensaciones de miedo, ansiedad y aprehensión, desinhibición, elevación del tono vital, placer profundo e intenso ímpetu, seguidos de un periodo de relajación, sedación o somnolencia y un síndrome de abstinencia que obliga al nuevo consumo (Moro y Leza, 2003; O'Brien, 2007).

Los cuadros de intoxicación aguda por opioides se producen bien sea en el contexto terapéutico o en el de la adicción; estos eventos deben ser considerados una emergencia médica dado el riesgo letal que implican.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de que los analgésicos opioides se consideran agentes terapéuticos seguros y efectivos, su dosificación excesiva, por cualquier causa, puede resultar en intoxicaciones serias que comprometen la vida (Nelson, 2006). La intoxicación aguda por opioides, caracterizada por la tríada: depresión del estado de conciencia, pupilas puntiformes y depresión respiratoria (Kleinschmidt y cols., 2001; Barile, 2004), es un evento adverso medicamentoso que puede presentarse en pacientes que reciben estos medicamentos para el tratamiento del dolor agudo y crónico (Nicholson, 2003; Syed cols., 2006; Ballantyne, 2007). Se calcula que la incidencia de depresión respiratoria severa en pacientes que reciben opioides es inferior al 1%; para el caso de los pacientes tratados con bombas de analgesia controlada por el paciente, la incidencia informada varía desde 0,3 hasta 6% dependiendo de la población y la definición de depresión respiratoria (Syed y cols., 2006). Vila y cols analizaron las reacciones adversas asociadas a opioides presentadas entre enero de 2001 y diciembre de 2002, en más de 60.000 pacientes atendidos en una unidad oncológica en Tampa, Florida; encontraron 67 casos de reacciones adversas, de los cuales 16 eventos correspondieron a depresión respiratoria y coma que requirieron la suspensión de la administración de opioides; 11 de estos pacientes recibieron manejo con naloxona; 7 casos fueron transferidos a unidad de cuidados intensivos; 3 pacientes requirieron intubación orotraqueal para protección de la vía aérea y un paciente murió (Vila y cols., 2005).

Múltiples artículos en la literatura médica describen casos de muertes relacionadas con opioides, incluso se reporta que la prevalencia de muertes por esta causa continúa en aumento alrededor del mundo (Drummer, 2005). En Estados Unidos, por ejemplo, según datos del Centro Nacional de Prevención y Control del Daño desde el año 1999 al 2002 el número de muertes debidas a intoxicaciones por analgésicos opioides aumentó en un 91,2%, mientras las intoxicaciones por heroína y cocaína aumentaron 12,4% y 22,8% respectivamente (Paulozzi y cols., 2006). Para el año 2002, se reportaron 5.528 muertes más, debidas a intoxicaciones por analgésicos opioides, que las informadas por cocaína y heroína (Paulozzi y cols., 2006);

para el caso de la metadona desde 1999 al 2003 el porcentaje de muertes aumentó en un 27,5% (Wysowski, 2007). Varias investigaciones demuestran que al igual que las víctimas por sobredosis con drogas ilícitas, muchas de las muertes con analgésicos opioides ocurren en sujetos con historia de abuso de sustancias (Paulozzi y Ryan, 2006). En Inglaterra, las muertes anuales debidas a opioides pasaron de 378 a 909 casos, encontrándose un incremento anual de fallecimientos por heroína de 24,7% comparado con un incremento de 9,4% para metadona únicamente (Hickman y cols., 2003). Los analgésicos opioides más implicados en casos mortales continúan siendo la morfina y la metadona; sin embargo, oxicodona, hidromorfona, hidrocodona, buprenorfina, codeína y fentanilo también han sido reportados como causa de muerte (Drummer y cols., 1994; Poklis y Cols., 1995; Gerostamoulos y cols. 1996; Anderson y Muto, 2000; Corkery y cols., 2004; Pirnay y cols., 2004; Sporer, 2004; Drummer, 2005; Shah y cols., 2005; Wallage y Palmentier, 2006; Teske y cols., 2007; Wysowski, 2007).

ETIOLOGÍA

Las causas de las intoxicaciones agudas por opioides pueden presentarse en cuatro grandes escenarios: la sobredosificación clínica, la sobredosis accidental en adictos, la exposición accidental y la sobredosis intencionada en tentativas suicidas u homicidas.

La *sobredosificación clínica* puede desencadenarse por diferentes situaciones:

- Errores en la prescripción, administración o dosificación de los medicamentos. Un ejemplo de este grupo son los casos de los sujetos tratados con dispositivos de analgesia controlados por el paciente (Syed y cols., 2006) o tratados con sistemas de administración intratecal de morfina o hidromorfona (Sauter y cols., 1994; Coyne y cols., 2004). Para el año 2002, en los reportes hospitalarios de los Estados Unidos, se encontró que cuatro de los diez medicamentos con mayor frecuencia de errores de administración corresponden a opioides, los cuales en conjunto constituyen el 12,4% del total de errores informados; para el año 2001 el porcentaje de errores sólo para morfina fue de 6% (Vila y cols., 2005). Aunque las causas más frecuentes de la intoxicación por opioides en pacientes en tratamiento analgésico pueden ser los errores de prescripción y administración que llevan a sobredosificación, también se describen casos

en pacientes que han recibido medicamentos de este tipo a las dosis recomendadas (Whipple y cols., 1992).

- Uso de medicamentos con características farmacocinéticas variables o impredecibles como la metadona (Ballantyne, 2007). Esta se caracteriza por una vida media larga y altamente divergente, entre 15 y 55 horas, con una gran variabilidad individual y múltiples interacciones medicamentosas (White y Irvine, 1999; Pengy cols., 2005), que la hacen un medicamento con riesgo de acumulación y sobredosificación.
- Administración de dosis subsecuentes de fármaco cuando no se ha completado el proceso de absorción y distribución de la dosis inicial del medicamento. Estos casos pueden presentarse en pacientes hipotensos, con superficies cutáneas enfriadas o pacientes en choque, situaciones en las cuales puede absorberse una cantidad excesiva de medicamento cuando se restablece la circulación normal (Moro y Leza, 2003; Gutstein y Akil, 2007).
- Desconocimiento o incumplimiento de las precauciones requeridas para el uso adecuado de los analgésicos. Por ejemplo, en el caso del fentanilo, investigaciones de las muertes asociadas al uso de sus parches han evidenciado la aplicación de más de uno a la vez; la exposición a altas temperaturas (saunas, cobijas eléctricas, lámparas) una vez se ha aplicado el parche, lo que aumenta la absorción del medicamento (Meadows, 2006); la aplicación de parches recortados y la aplicación de parches en superficies cutáneas lesionadas (Teske y cols., 2007).
- Puede ocurrir depresión respiratoria cuando el dolor es aliviado abruptamente y los efectos sedantes de los opioides no son contrarrestados por el efecto estimulante del dolor (Jacox y cols., 1994).

La *sobredosificación accidental en adictos* puede deberse a (Moro y Leza, 2003):

- Errores en el cálculo de la dosis consumida.
- Inyección de productos de mayor pureza como en el caso de adictos a heroína.
- Inyección de la dosis habitual tras un tratamiento de deshabituación, cuando ha desaparecido la tolerancia.
- Sensibilidad al opioide tras las primeras administraciones.

La *exposición accidental* es de importante consideración en niños y ancianos. En el caso de los niños se han descrito casos de muerte por ingestión y aplicación inadvertida de parches de fentanilo (Meadows, 2006; Teske y cols., 2007), por ingesta de jarabe de morfina (Poklis y cols., 1995), por ingesta de jarabe de metadona (Wolff, 2002) y por ingesta de preparaciones antitusivas y antidiarreicas (Moro y Leza, 2003).

En los casos de *sobredosis intencionada* la vía de administración de los opioides puede ser insospechada, incluso se ha descrito un caso de inserción rectal de parches de fentanilo (Coon y cols., 2005).

FISIOPATOLOGÍA Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

El mecanismo de toxicidad de los opioides es una extensión de sus efectos farmacológicos y se relaciona directamente con su interacción con receptores en el sistema nervioso central y otros tejidos (Barile, 2004); por esto la mayoría de los efectos tóxicos son predecibles, basados en su farmacodinamia, aunque algunos agentes provocan respuestas insospechadas que requieren consideraciones específicas (Nelson, 2006). Las manifestaciones clásicas de una intoxicación por opioides son depresión del estado mental, depresión respiratoria y miosis (Kleinschmidt y cols., 2001; Barile, 2004; Gutstein y Akil, 2007); sin embargo, múltiples sistemas orgánicos pueden verse afectados (Kleinschmidt y cols., 2001). A continuación se abordan las principales manifestaciones y los mecanismos que explican su aparición.

Depresión respiratoria

Los opioides provocan depresión de la actividad neuronal en los centros respiratorios del tallo cerebral, donde existen receptores de opioides especialmente de tipo μ y δ . Su efecto inhibitorio está mediado principalmente por receptores μ y genera una sensibilidad disminuida de los quimiorreceptores a los cambios de concentración de oxígeno y dióxido de carbono fuera de los rangos normales (White y Irvine, 1999; Wolff, 2002), siendo particularmente afectada la respuesta del centro respiratorio al aumento de la concentración de dióxido de carbono (White y Irvine, 1999).

Los efectos de los opioides en la respiración incluyen cambios en el volumen corriente y en la frecuencia respiratoria. Algunos estudios sugieren que estos dos parámetros pueden ser modulados por diferentes recep-

tores, de tal forma que los receptores μ mediarían la depresión del volumen corriente y los receptores δ la depresión de la frecuencia; sin embargo, esto no ha sido aclarado del todo (White y Irvine, 1999). Los opioides deprimen los centros pónicos y bulbares que participan en la regulación del ritmo respiratorio y en la capacidad de reacción de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica (Gutstein y Akil, 2007).

Los efectos en la respiración dependen, en parte, de la concentración del opioide. Bajas concentraciones afectan principalmente el volumen corriente, mientras altas concentraciones afectan tanto el volumen corriente como la frecuencia respiratoria (White y Irvine, 1999; Nelson, 2006). La depresión respiratoria ocurre incluso con dosis demasiado pequeñas para afectar el conocimiento y se incrementa progresivamente al aumentar la dosis; después de la administración de dosis terapéuticas de morfina, el volumen corriente puede reducirse hasta por cuatro a cinco horas (Gutstein y Akil, 2007). Aunque los efectos sobre la respiración se demuestran con facilidad, la depresión respiratoria relevante clínicamente, rara vez ocurre con dosis estándar de morfina en ausencia de disfunción pulmonar subyacente (Gutstein y Akil, 2007).

A dosis suficiente, los agonistas opioides puros, como la morfina, pueden provocar apnea (Hahn y Nelson, 2005), siendo esperable que dosis equianalgésicas de los diversos agonistas puros ocasionen aproximadamente el mismo grado de depresión respiratoria (Nelson, 2006). De manera diferente, los opioides agonistas-antagonistas (pentazocina, butorfanol o nalbufina) y los agonistas parciales (buprenorfina) tienen un efecto techo en la producción de depresión respiratoria, hecho que se debe a sus diferentes perfiles de actividad sobre los tipos de receptores de opioides; en general, estos fármacos son agonistas de receptores k y agonistas parciales o antagonistas de receptores μ (Nelson, 2006), y esto explica el porqué, después de una sobredosis con estos fármacos, es rara una depresión respiratoria que comprometa la vida (Hahn y Nelson, 2005).

La depresión respiratoria es la causa de la mayoría de las muertes por intoxicación con opioides; usualmente, es el resultado de apnea de origen central o aspiración pulmonar de contenido gástrico (Albertson, 2004). El diagnóstico de la depresión respiratoria puede ser sutil en algunos pacientes, sobre todo si se tiene en cuenta que la disminución del volumen corriente ocurre antes que la disminución de la frecuencia respiratoria; la determinación de esta última puede ser una medida poco fiable del estado ventilatorio del paciente. Una evaluación apropiada del estado respiratorio

incluirla: medición de la frecuencia respiratoria, auscultación de los campos pulmonares, pulso-oximetría y determinación de gases arteriales (Kleinschmidt y cols., 2001).

Edema pulmonar

La intoxicación por opioides comúnmente ha sido asociada con edema pulmonar no cardiogénico, a pesar de que su etiología precisa se desconoce (Kleinschmidt y cols., 2001). Casi todos los opioides han sido implicados en la lesión pulmonar aguda (Nelson, 2006), siendo esta particularmente frecuente en los casos de sobredosis por heroína (Kleinschmidt y cols., 2001; Moro y Leza, 2003). La presentación clínica típica corresponde a secreciones bronquiales rosadas y espumosas, cianosis y roncus, en un paciente comatoso o estuporoso, con depresión respiratoria y pupilas mióticas (Kleinschmidt y cols., 2001).

Algunas propuestas fisiopatológicas indican que la hipoxia secundaria al compromiso ventilatorio puede resultar en hipertensión pulmonar precapilar con aumento de la permeabilidad capilar pulmonar y filtración de líquido. Otros mecanismos fisiopatológicos incluyen reacciones de hipersensibilidad a la heroína, toxicidad directa a la membrana alveolar, efectos neurogénicos centrales en respuesta al aumento de la presión intracraneana, y un incremento de la permeabilidad capilar secundario a la liberación de leucotrienos e histamina mediada por opioides (Kleinschmidt y cols., 2001).

La administración de naloxona ha sido implicada por muchos autores como causa del edema pulmonar y parece haber sido una asociación sobre-estimada; sin embargo, la precipitación de un marcado síndrome de abstinencia tras la administración del antagonista puede provocar una descarga catecolamínica suficiente para perjudicar la relajación miocárdica y generar una falla cardíaca congestiva transitoria; modelos caninos han mostrado que una PCO_2 elevada en el momento de la administración del antagonista opioide se asocia con un incremento más dramático en la presión arterial sistólica y la frecuencia cardíaca (Hahn y Nelson, 2005); estos hallazgos permitirían pensar que un adecuado soporte ventilatorio previo a la administración de la naloxona puede tener un beneficio potencial en el manejo de estos pacientes (Nelson, 2006).

Otro mecanismo implicado en la lesión pulmonar aguda asociada a opioides contempla la presión intratorácica negativa que se genera cuando

el esfuerzo inspiratorio sucede en presencia de la glotis cerrada; en este momento se crea un importante gradiente de presión a través de la membrana alveolar que atrae líquido hacia el espacio alveolar. Este efecto mecánico se conoce como la maniobra de Müller. En los casos de intoxicación por opioides la laxitud glótica puede evitar la adecuada entrada de aire durante la inspiración. Este efecto puede ser especialmente importante en el momento de la administración de la naloxona, situación en la cual la inspiración puede ser restituida antes de la recuperación adecuada de la función de la vía aérea superior (Hahn y Nelson, 2005; Nelson, 2006).

Depresión del estado mental

El nivel de conciencia puede variar desde euforia a disforia y desde somnolencia hasta coma profundo. Se ha descrito que la intoxicación puede tener una fase inicial de excitación que cursa con tinnitus, actividad sensorial exaltada, inquietud y agitación, seguida por la fase de depresión de conciencia. Los pacientes intoxicados usualmente se encuentran estuporosos o en coma (Kleinschmidt y cols., 2001; Moro & Leza, 2003).

Miosis

Después de la administración de dosis tóxicas de agonistas μ , la miosis es notable y la pupilas puntiformes son patognomónicas (Gutstein y Akil, 2007). Esta miosis es simétrica, en cabeza de alfiler, se presenta incluso en pacientes con elevada tolerancia a los opioides (ya que no se desarrolla tolerancia a este efecto), constituyendo este hallazgo un elemento diagnóstico muy importante (Moro y Leza, 2003). Los mecanismos por los cuales los opioides provocan miosis aún son motivo de estudio. La morfina estimula las neuronas pupiloconstrictoras parasimpáticas en el núcleo de Edinger-Westphal del nervio oculomotor común. Adicionalmente, la morfina aumenta la estimulación de neuronas pupiloconstrictoras en respuesta a la luz, lo cual aumenta la sensibilidad del reflejo luminoso. Además, aunque la sección del nervio óptico puede evitar la miosis inducida directamente, el reflejo consensual en el ojo denervado también es aumentado por la morfina (Nelson, 2006).

En ocasiones, un paciente con intoxicación por opioides puede cursar con midriasis o con pupilas normales en algunas circunstancias como (Kleinschmidt y cols., 2001; Nelson, 2006):

1. Sobredosis de meperidina, propoxifeno, dextrometorfan o pentazocina.

2. Hipoxia en el paciente severamente comprometido.
3. Fase temprana de una intoxicación por Lomotil® cuando predominan los efectos atropínicos.
4. Después del uso de naloxona.
5. Después del consumo de sustancias concomitantes como heroína y cocaína.

Efectos cardiovasculares.

Los efectos cardiovasculares inducidos por los opioides son mínimos a dosis terapéuticas (Kleinschmidt y cols., 2001); tras la administración de morfina se observa dilatación arteriolar y venosa que puede resultar en una moderada reducción de la presión sanguínea, efecto clínicamente útil en el tratamiento del edema pulmonar cardiogénico (Kleinschmidt y cols., 2001; Nelson, 2006). En los casos de intoxicación aguda, la función cardiovascular está usualmente preservada, puede haber leve bradicardia o hipotensión, condición que se deteriora de forma secundaria a la hipoxia generada por el compromiso respiratorio (Kleinschmidt y cols., 2001; Hahn y Nelson, 2005). El paciente puede presentarse inicialmente con presión arterial casi normal, y conforme disminuye el intercambio respiratorio ésta descenderá de forma progresiva; si se restaura pronto la oxigenación suficiente mejorará la presión sanguínea; en cambio, si la hipoxia persiste sin tratamiento, el peligro será lesión capilar y choque (Gutstein y Akil, 2007). Algunos opioides pueden provocar hipotensión asociada a la liberación de histamina, y en este grupo están morfina, heroína, codeína y meperidina (Nolla, 2006).

En el caso específico del propoxifeno, la toxicidad cardiovascular es prominente y en sobredosis se asocia con toxicidad miocárdica directa. Este medicamento bloquea los canales rápidos de sodio de forma similar a los agentes antiarrítmicos tipo IA, pudiendo generar anormalidades de conducción como ensanchamiento del QRS, inotropismo negativo, arritmias ventriculares de complejo ancho, bloqueos de rama, bigeminismo, bradicardia, cambios inespecíficos en la onda T y el segmento ST y trastornos en la contractilidad (Kleinschmidt y cols., 2001; Hahn y Nelson, 2005; Nelson, 2006).

Para el caso particular de la metadona, han sido descritos cambios en la repolarización debidos a interacciones con canales cardiacos de potasio

(Nelson, 2006). Estas alteraciones se manifiestan con prolongación del intervalo QT en el EKG, y pueden predisponer al desarrollo de arritmias ventriculares del tipo puntas torcidas (Peng y cols., 2005; Nelson, 2006; Nolla, 2006). Se ha encontrado asociación entre muerte súbita de origen cardíaco y presencia de metadona en sangre a niveles terapéuticos, en pacientes sin enfermedad cardíaca identificable o anomalías estructurales; se sospecha que estas muertes sean el resultado de depresión respiratoria o de arritmias cardíacas fatales (Chugh y cols., 2008). La prescripción de metadona es cada vez más frecuente tanto para el manejo de la dependencia a opioides como en el manejo de dolor crónico, y es imperativo conocer su farmacocinética, dada su larga y variable vida media, su unión a proteínas y las interacciones medicamentosas que alteran su metabolismo y su farmacodinámica (Brown y cols., 2004; Peng y cols., 2005).

Otras manifestaciones

Los efectos gastrointestinales incluyen náusea y vómito causados por la estimulación directa de la zona quimiorreceptora (zona gatillo) en el área postrema del bulbo raquídeo (Gutstein y Akil, 2007). Además, se presenta reducción de la motilidad gastrointestinal debida al incremento del tono muscular liso mientérico mediado por receptores μ de opioides (Hahn y Nelson, 2005); en el intestino delgado se describe aumento del tono en reposo, aumento en la amplitud de las contracciones segmentarias rítmicas no propulsoras y disminución de las contracciones propulsoras, y en el colon disminuyen o desaparecen las ondas peristálticas propulsoras (Gutstein y Akil, 2007).

Pueden ocurrir convulsiones en pacientes intoxicados por opioides, generalmente debidas al estado hipóxico, o como resultado directo de los medicamentos o sus metabolitos. Opioides como meperidina, propoxifeno y tramadol generan metabolitos proconvulsivantes (Hahn y Nelson, 2005).

Otras manifestaciones incluyen flacidez muscular, hipotermia, rabdomiólisis con falla renal aguda secundaria a mioglobinuria y rigidez músculo-esquelética. Los casos de rabdomiólisis son más frecuentes tras el uso de heroína, metadona y propoxifeno (Kleinschmidt y cols., 2001; Corkery y cols., 2004) o también debidos a la propia presión del músculo en el coma prolongado (Corkery y cols., 2004; Nolla, 2006). La rigidez muscular ha sido asociada con la rápida administración de grandes dosis de fentanilo y otros opioides altamente liposolubles; puede manifestarse con rigidez de la pared torácica y abdominal que impide la ventilación del paciente y compromete

su vida; esta condición ha sido ampliamente observada en procedimientos anestésicos pero también ocurre en sujetos consumidores de opioides por vía intravenosa (Kleinschmidt y cols., 2001; Hahn y Nelson, 2005).

DIAGNÓSTICO

La intoxicación por opioides es un diagnóstico clínico; por lo tanto, es fundamental la información proporcionada por el paciente, su familia o acompañantes, su historia clínica, la historia situacional y los hallazgos del examen físico. El diagnóstico usualmente se fundamenta en la triada clínica de depresión respiratoria, pupilas mióticas y depresión del nivel de conciencia; este criterio tiene una sensibilidad del 92% y una especificidad del 76% para el diagnóstico de la intoxicación (Mirakbari y cols., 2003). Los resultados de pruebas de laboratorio no son indispensables en el manejo inicial del cuadro tóxico, pero pueden ser útiles para evaluar condiciones médicas concurrentes o evaluar complicaciones; los paraclínicos a solicitar podrían incluir, según el caso, cuadro hemático, glicemia, electrolitos, gases arteriales e imágenes diagnósticas de tórax o sistema nervioso central.

Las pruebas de tamizaje de drogas en orina pueden confirmar el uso reciente de opioides, aunque algunos de ellos, como fentanilo, tramadol y otros análogos sintéticos, pueden no ser detectados en las pruebas usuales (Albertson, 2004).

En el diagnóstico diferencial de las intoxicaciones por opioides se deben considerar todas las causas de depresión del estado de conciencia; cabe citar hipoglicemia, estados postictales, eventos cerebrovasculares, alteraciones hidroelectrolíticas, estados hipóxicos, infecciones, y otras intoxicaciones con depresores del sistema nervioso central, entre otras.

Puede haber casos de intoxicaciones mixtas en las cuales las manifestaciones clínicas no corresponden completamente con lo esperado para la intoxicación por opioides; en los casos de sujetos farmacodependientes es bastante útil la realización de pruebas de tamizaje para drogas de abuso, las cuales permiten identificar otras sustancias consumidas por el paciente que expliquen su sintomatología.

Se debe tener precaución con las presentaciones farmacéuticas que incluyen otros principios activos además de los opioides. Por ejemplo, en

las presentaciones con mezclas fijas de analgésicos disponibles en Colombia, pueden estar presentes acetaminofén, diclofenaco o ibuprofeno, mezclados con tramadol, codeína o hidrocodona. En estos casos se deberá descartar la intoxicación concomitante, que requerirá un manejo específico y también puede comprometer la vida, como es el caso del acetaminofén.

TRATAMIENTO

El manejo de un paciente intoxicado siempre debe contemplar la estabilización inicial, el soporte vital básico y el manejo específico del cuadro tóxico. En estos casos, específicamente, se hará énfasis en la vía aérea, teniendo en cuenta que el compromiso respiratorio es la principal causa de muerte en las intoxicaciones por opioides, y se establecerá un acceso venoso para administración de medicamentos.

El primer objetivo terapéutico será mantener la adecuada ventilación del paciente mediante soporte ventilatorio y la administración de antagonistas de receptores de opioides (Hahn y Nelson, 2005). Pacientes con hipoventilación e hipoxia deberán ser ventilados inicialmente con dispositivos de bolsa-válvula-mascarilla y oxígeno al 100%; el uso de cánulas orales o nasofaríngeas debe ser realizado con extrema precaución dado que pueden precipitar episodios eméticos con el riesgo de bronco aspiración, más aun en estos pacientes que cursan con depresión del estado de conciencia y pérdida de los reflejos de protección (Hahn y Nelson, 2005). La intubación orotraqueal brinda el control óptimo de la vía aérea, disminuye el riesgo de bronco aspiración si ocurre vómito, y, además, permite la aspiración y el manejo ventilatorio si ocurre edema pulmonar (Kleinschmidt y cols., 2001). La decisión de intubación orotraqueal dependerá del estado del paciente, de los recursos disponibles en el centro asistencial y de la respuesta del paciente a las maniobras iniciales y a la administración del antagonista (Hahn y Nelson, 2005).

En nuestro medio el antagonista de opioides disponible es la naloxona, y su uso está indicado en pacientes con sospecha de intoxicación por opioides, siendo además una prueba diagnóstica (Hahn y Nelson, 2005; Nelson, 2006). La naloxona se une competitivamente a todos los receptores de opioides, por los cuales tiene una mayor afinidad que los agonistas (Kleinschmidt y cols., 2001). La administración intravenosa de la naloxona revierte de forma inmediata la depresión del nivel de conciencia y la depresión respiratoria con recuperación del volumen corriente (Nolla, 2006).

El objetivo de su administración será restituir una adecuada ventilación espontánea en el paciente intoxicado (Nelson, 2006).

Debe tenerse precaución con la utilización de este medicamento, dado que puede provocar náusea y vómito, lo que puede ser catastrófico en un paciente con compromiso de conciencia empeorado por otras causas (consumo concomitante de etanol o sedantes, trauma craneoencefálico, etc.) (Hahn y Nelson, 2005; Nelson, 2006), y también puede desencadenar un síndrome de abstinencia en los pacientes dependientes (Nelson, 2006), revertir completamente la analgesia y despertar cuadros dolorosos (Jacox y cols., 1994), o generar efectos cardiovasculares indeseables (Moro y Leza, 2003; Gutstein y Akil, 2007). La naloxona no previene o trata el edema pulmonar; por consiguiente, si el paciente persiste con hipoxemia, presenta taquipnea o signos de edema pulmonar se debe considerar el manejo con soporte ventilatorio con presión positiva en unidades de cuidado intensivo (Nolla, 2006).

La dosis recomendada de naloxona es de 0,2 – 0,4 mg IV, para sujetos en los que no se sospecha dependencia a opioides; en niños se recomienda 0,01 mg/kg (Hahn y Nelson, 2005). La respuesta positiva tras su administración se produce a los 2 a 3 minutos; si no se observa respuesta se pueden administrar dosis repetidas cada 3 a 5 minutos hasta un máximo de 10 mg (Kleinschmidt y cols., 2001; Moro y Leza, 2003; Clarke y cols., 2005). En pacientes dependientes de opioides se recomienda la administración de 0,01 a 0,05 mg IV, seguidas de dosis adicionales cada 1 a 2 minutos hasta obtener mejoría del compromiso respiratorio u observar signos de abstinencia (Hahn y Nelson, 2005). Las dosis requeridas dependen del opioide causante de la intoxicación; por ejemplo, los efectos de 25 mg de heroína son bloqueados con 1 mg de naloxona (Kleinschmidt y cols., 2001); sin embargo, se requieren dosis más altas para antagonizar los efectos de la buprenorfina (Gutstein y Akil, 2007), propoxifeno, metadona, difenoxilato (Moro y Leza, 2003) y pentazocina (Nolla, 2006; Gutstein y Akil, 2007).

La duración del efecto de la naloxona es de 20 a 90 minutos (Hahn y Nelson, 2005), lo que obliga a vigilar constantemente el estado ventilatorio del paciente y de ser necesario administrar nuevas dosis cada 60 a 90 minutos (Moro y Leza, 2003); en los pacientes que requieren dosis repetidas debe ser considerada la infusión continua (Kleinschmidt y cols., 2001). La infusión se calculará administrando cada hora dos tercios de la dosis efectiva en el bolo inicial y se titulará según la respuesta del paciente (Nelson,

2006). La duración del tratamiento dependerá de la vida media del opioide implicado en la intoxicación; por ejemplo, para el caso de la metadona, los efectos pueden prolongarse por 24 a 72 horas, tiempo durante el cual se debe vigilar estrechamente el estado mental y respiratorio del paciente y evitar la suspensión prematura del tratamiento (Wolf, 2002; Moro y Leza, 2003; Gutstein y Akil, 2007).

Se han informado eventos de administración excesiva de naloxona de manera iatrogénica en los hospitales y en casos de aplicación por paramédicos en atención prehospitalaria, que desencadenan síndromes de abstinencia (Buajordet y cols., 2004). El manejo recomendado para el síndrome de abstinencia, en estos casos, es expectante y sintomático, vigilando parámetros cardiovasculares y asegurándose que los síntomas no comprometan la vida. Puede requerirse terapia antiemética en casos de náusea severa o vómito. Se espera que los síntomas resuelvan rápidamente, alrededor de 30 minutos, sin ninguna intervención. No se recomienda la administración de agonistas opioides dado que es difícil titular los requerimientos de cada paciente (Hahn y Nelson, 2005).

La evaluación del estado cardiovascular se realizará simultáneamente al tratamiento y la estabilización del paciente desde el punto de vista respiratorio. Como se ha mencionado previamente, el paciente puede presentarse con bradicardia e hipotensión que se corrigen con el adecuado aporte de oxígeno y con la administración de naloxona. Algunos pacientes pueden presentar hipotensión marcada o sostenida que requiere la administración de líquidos endovenosos y vasopresores (Moro y Leza, 2003), y se deberá cuidar el volumen de líquidos para evitar empeorar un edema pulmonar. Los efectos cardiotóxicos del propoxifeno deben ser tratados con la administración de bicarbonato de sodio que revierte el compromiso de los canales de sodio y su efecto en la despolarización ventricular (Hahn y Nelson, 2005); en estos casos se recomienda administrar una dosis de bicarbonato de sodio de 1 a 2 mEq/kg IV en bolo; si persiste el ensanchamiento del QRS o la taquicardia ventricular de complejo ancho, se puede repetir el bolo cada dos minutos hasta controlar las manifestaciones cardiotóxicas o mantener un pH arterial entre 7,45 y 7,55 (Kearney, 2004).

Para los casos de intoxicación debida al consumo de los opioides por vía oral, debe ser considerada la descontaminación gastrointestinal; este procedimiento es especialmente útil en casos de ingestión de productos de liberación prolongada o absorción retardada como el difenoxilato – atropina (Kleinschmidt y cols., 2001). Se recomienda administrar carbón activado a

dosis de 1 gramo/kg de peso del paciente, disuelto en 100 a 200 cc de agua o solución salina; el carbón puede ser administrado a través de sonda nasogástrica o puede ser bebido por el paciente despierto. En la mayoría de los cuadros tóxicos, el lavado gástrico sólo se recomienda en la primera hora después de la ingesta de la sustancia; sin embargo, en esta intoxicación puede ser útil pasadas algunas horas debido a la disminución de la motilidad intestinal inducida por los opioides (Nolla, 2006); para la realización del lavado gástrico debe asegurarse previamente la protección de la vía aérea.

El tiempo que deben permanecer en observación médica los pacientes intoxicados por opioides es controvertido; incluso se ha cuestionado si los pacientes fármaco-dependientes que son tratados con naloxona por paramédicos en sistemas de atención prehospitalaria deben ser trasladados a los servicios de urgencias (Boyd y cols., 2006). De manera tradicional se ha recomendado la observación durante 6 a 24 horas después de revertida la intoxicación; en muchos casos la observación durante este tiempo puede ser innecesaria y poco práctica, considerando la escasa disponibilidad de camas en los servicios de urgencias y la actitud demandante de salida que tienen estos pacientes (Etherington y cols., 2000). Christenson y cols. sugieren que es seguro dar salida a pacientes con sobredosis de heroína tratados con naloxona después de una hora de tratamiento si cumplen los siguientes criterios clínicos: movilización normal, escala de coma de Glasgow 15/15, estado respiratorio normal (saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y ruidos respiratorios), frecuencia cardíaca y temperatura normales (Boyd y cols., 2006). Una revisión reciente de la literatura propone que la observación de los pacientes tratados con naloxona debe ser mínimo por dos horas, tiempo durante el cual pueden identificarse signos clínicos de recurrencia de la toxicidad (Clarke y cols., 2005) o pueden manifestarse complicaciones como edema pulmonar o encefalopatía posthipóxica. El personal médico de los servicios de urgencias debe valorar la seguridad de dar salida a estos pacientes según las condiciones clínicas de cada caso y debe identificar clínicamente los pacientes en riesgo que deben ser hospitalizados, entre los cuales están los pacientes intoxicados con opioides de vida media larga.

PREVENCIÓN

Es claro que en los pacientes tratados con analgésicos opioides, la intoxicación aguda es quizás el evento adverso más temido y por lo tanto

debe prevenirse (Abella y Ochoa, 2004). La depresión respiratoria ocurre en el 50% de los pacientes con depresión del estado de conciencia y se constituye en el hallazgo distintivo o característico de la intoxicación (Wolff, 2002). En pacientes en terapia con opioides por tiempo prolongado, es mucho más común una sobredosificación subaguda que la depresión respiratoria aguda; en estos casos la sedación se presenta progresivamente y es seguida por disminución de la frecuencia respiratoria y luego por insuficiencia ventilatoria. Por lo tanto, el grado de sedación, más que la frecuencia respiratoria, es el mejor indicador de la aparición inminente de una depresión respiratoria (Jacox y cols., 1994). Vila y cols. describen una escala usada en pacientes con cáncer y tratamiento analgésico en la cual, para la administración de una nueva dosis de opioide, se tiene en cuenta el reporte subjetivo del grado de dolor del paciente (en una escala numérica de 0 a 10) y el estado de conciencia del paciente evaluado por el personal de enfermería (en una escala de A-D, donde A: Despierto y alerta, B: Dormido pero fácilmente alertable al llamado, C: Somnoliento pero se despierta al estímulo táctil, D: Desorientado). Según esta evaluación, un paciente con estado de conciencia C o mayor, debe ser valorado por un médico y debe realizarse una pulso-oximetría sin oxígeno complementario antes de administrarle una nueva dosis de opioide (Vila y cols., 2005).

En conclusión, es importante considerar que la depresión respiratoria por opioides no sucede súbitamente; es de instauración lenta y gradual. Por lo tanto, puede ser prevenida con un buen cuidado y monitoreo del paciente, que minimice el riesgo de ocurrencia de esta complicación (Abella y Ochoa, 2004).

BIBLIOGRAFÍA

- Abella P, Ochoa G. Tratamiento del dolor agudo de leve a moderado. En: Abella P, Ochoa G (eds). Dolor agudo y en urgencias. Guía práctica de tratamiento. Bogotá: Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor. 2004: 16-18.
- Albertson TE. Opiates and opioids. En: Olson KR (ed). Poisoning & Drug Overdose. 4a Ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2004: 286-291.
- Anderson DT, Muto JJ. Durogesic transdermal patch: postmortem tissue distribution of fentanyl in 25 cases. *J Anal Toxicol* 2000; 24 (7): 627-634.
- Ballantyne JC. Opioid analgesia: perspectives on right use and utility. *Pain Physician* 2007; 10: 479-491.
- Barile FA. Opioids and derivatives. En: Barile FA (ed). *Clinical Toxicology: Principles and mechanism*. Boca Raton: CRC Press LLC. 2004: 121-133.

- Boyd JJ, Kuisma MJ, Alaspaa AO, Vuori E, et al. Recurrent opioid toxicity after pre-hospital care of presumed heroin overdose patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 1266-1270.
- Brown R, Kraus C, Fleming M, Reddy S. Methadone: applied pharmacology and use as adjunctive treatment in chronic pain. *Postgrad Med J* 2004; 80: 654-659.
- Buajordet I, Naess AC, Jacobsen D, Brors O. Adverse events after naloxone treatment of episodes of suspected acute opioid overdose. *Eur J Emerg Med* 2004; 11: 19-23.
- Chugh SS, Socoteanu C, Reinier K, Waltz J, et al. A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. *Am J Med* 2008; 121 (1): 66-71.
- Clarke, SFJ, Dargan, PI, Jones AL. Naloxone in opioid poisoning: walking the tightrope. *Emerg Med J* 2005; 22: 612-616.
- Coon TP, Miller M, Kaylor D, Jones-Spangle K. Rectal insertion of fentanyl patches: a new route of toxicity. Correspondence. *Ann Emerg Med* 2005; 46 (5): 473.
- Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A. The effects of methadone and its role in fatalities. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19: 565-576.
- Coyne PJ, Hansen LA, Laird J, et al. Massive hydromorphone dose delivered subcutaneously instead of intrathecally: guidelines for prevention and management of opioid, local anesthetic, and clonidine overdose. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 273-276.
- Drummer OH. Recent trends in narcotic deaths. *Ther Drug Monit* 2005; 27 (6): 738-740.
- Drummer OH, Syrjanen ML, Phelan H, Cordner SM. A study of deaths involving oxycodone. *J Forensic Sci* 1994; 39 (4): 1069-1075.
- Etherington J, Christenson J, Innes G, Grafstein E, et al. Is early discharge safe after naloxone reversal of presumed opioid overdose? *CJEM* 2000; 2 (3): 156-162.
- Gerostamoulos J, Burke M, Drummer OH. Involvement of codeine in drug-related deaths. *Am J Forensic Med Pathol* 1996; 17 (4): 327-335.
- Gutstein HB, Akil H. Analgésicos opioides. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. (Eds). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 11a. Ed. México, DF.: McGraw-Hill Interamericana. 2007: 547-589.
- Hahn IH, Nelson LS. Opioids. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, et al. (Eds). *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby. 2005: 611-619.
- Hahn IH, Nelson LS. Opioid antagonists. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, et al. (Eds). *Critical care toxicology: diagnosis and management of the critically poisoned patient*. Philadelphia: Elsevier Mosby. 2005: 1489-1491.
- Hickman M, Madden P, Henry J, Baker A, et al. Trends in drug overdose deaths in England and Wales 1993-98: methadone does not kill more people than heroin. *Addiction* 2003; 98: 419-425.

- Jacox A, Carr DB, Payne R. Management of cancer pain. Clinical Practice Guideline No. 9. AHCPR Publication No. 94-0592. Rockville, MD. Agency for Health care Policy and Research. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. 1994: 49-65.
- Kearney TE. Bicarbonate, sodium. In: Olson KR (ed). *Poisoning & Drug Overdose*. 4a Ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill. 2004: 419-420.
- Kleinschmidt KC, Wainscott M, Ford MD. Opioids. In: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T (Eds). *Clinical Toxicology*. Philadelphia: W.B. Saunders. 2001: 627-639.
- Meadows M. Proper use of fentanyl pain patches. FDA Consumer 2006; March-April: 13-15.
- Mirakbari SM, Innes GD, Christenson J, et al. Do co-intoxicants increase adverse event rates in the first 24 hours in patients resuscitated from acute opioid overdose?. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41 (7): 947-953.
- Moro MA, Leza JC. Opiáceos I. Farmacología. Intoxicación Aguda. En: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I (Eds). *Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación*, 2ª. Ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2003: 83-101.
- Nelson LS. Opioids. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, et al. (Eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8a Ed. New York: McGrawHill. 2006: 590-613.
- Nicholson B. Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain. *Drugs* 2003; 63 (1): 17-32.
- Nolla J. Intoxicación por opiáceos. En: Net A, Marruecos-Sant L (Eds). *Intoxicaciones agudas graves*. Barcelona: Ars Medica. 2006: 191-198.
- O'Brien CP. Adicción y abuso de drogas. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds). *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 11a. Ed. México, DF.: McGraw-Hill Interamericana. 2007: 617-620.
- Paulozzi LJ, Budnitz DS, Xi Y. Increasing deaths from opioids analgesics in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15 (9): 618-627.
- Paulozzi LJ, Ryan GW. Opioid analgesics and rates of fatal drug poisoning in the United States. *Am J Prev Med* 2006; 31 (6): 506-511.
- Peng PWH, Tumber PS, Gourlay D. Review article: Perioperative pain management of patients on methadone therapy. *Can J Anesth* 2005; 52 (5): 513-523.
- Pirnay S, Borron SW, Giudicelli CP, Tourneau J, et al. A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone-associated deaths. *Addiction* 2004; 99: 978-988.
- Poklis A, Edinboro LE, Wohler AS, et al. Fatal morphine poisoning in a child due to accidental oral ingestion. *Forensic Science International* 1995; 76: 55-59.

- Sauter K, Kaufman HH, Bloomfield SM, et al. Treatment of high-dose intrathecal morphine overdose. *J Neurosurg* 1994; 81: 143-146.
- Shah N, Lathrop SL, Landen MG. Unintentional methadone – related overdose death in New Mexico (USA) and implications for surveillance 1998-2002. *Addiction* 2005; 100: 176-188.
- Sporer KA. Buprenorphine: a primer for emergency physicians. *Ann Emerg Med* 2004; 43: 580-584.
- Syed S, Paul JE, Hueftlein M, et al. Morphine overdose from error propagation on an acute pain service. *Can J Anesth* 2006; 53 (6): 586-590.
- Teske J, Weller JP, Larsch K, et al. Fatal outcome in a child after ingestion of a transdermal fentanyl patch. *Int J Legal Med* 2007; 121: 147-151.
- Vila H, Smith RA, Augustyniak MJ, Nagi PA, et al. The efficacy and safety of pain management before and after implementation of hospital-wide pain management standards: Is patient safety compromised by treatment based solely on numerical pain ratings?. *Anesth Analg* 2005; 101: 474-480.
- Wallage HR, Palmentier JP. Hydromorphone-related fatalities in Ontario. *J Anal Toxicol* 2006; 30 (3): 202-209.
- Whipple JK, Ausman RK, Quebbeman EJ. Narcotic use in the hospital: reasonably safe? *Ann Pharmacother* 2005; 26: 897-901.
- White JM, Irvine RJ. Mechanism of fatal opioid overdose. *Addiction* 1991; 94 (7): 961-972.
- Wolff K. Characterization of methadone overdose: clinical considerations and the scientific evidence. *Ther Drug Monit* 2002; 24 (4): 457-470.
- Wysowski DK. Surveillance of prescription drug-related mortality using death certificate data. *Drug Saf* 2007; 30 (6): 533-540.

ADICCIÓN A OPIOIDES EN EL MANEJO DEL DOLOR CRÓNICO

NANCY MORENO

INTRODUCCIÓN

La mayoría de las drogas que hoy día se consideran adictivas tienen antecedentes de uso durante milenios en diferentes culturas. Por ejemplo, el opio es usado con fines medicinales desde hace aproximadamente 3.500 años; existen referencias del uso medicinal de la cannabis en la medicina tradicional china; el uso del tabaco y la hoja de coca es ancestral en las culturas nativas de América, y el alcohol tiene referencias en todas las culturas. Su uso problemático también ha sido descrito desde la antigüedad y se ha relacionado con conceptos de tipo moral como defectos del carácter, vicios o pecados (Crocq, 2007). No obstante, las referencias de uso extendido, social y económicamente problemático a gran escala de estas sustancias son relativamente recientes. En Asia se encuentran desde el siglo XVIII; el tabaco, siendo de uso tradicional, sólo hasta el siglo XIX se extendió su uso de manera masiva en la población en forma de cigarrillos. Igualmente la cocaína, concentrada y purificada en el siglo XIX y usada inicialmente con fines terapéuticos, pronto se extendió para uso recreativo. Algunos investigadores relacionan este cambio en los patrones del consumo con varios sucesos como son la descontextualización del uso tradicional de estas sustancias de su marco ritual, ceremonial o medicinal a su empleo de manera recreativa; a los avances en la química que permitieron generar productos derivados altamente concentrados y fácilmente disponibles, acentuando sus efectos fisiológicos e incrementando su potencial adictivo; a la posibilidad de masificar su producción; y a la posibilidad de obtener grandes ganancias, teniendo consumidores fieles, cautivos de su adicción (Jaffe, 1995).

Los primeros enfoques para enfrentar el tema de la adicción fueron de tipo moral, pero a partir de 1810 se comenzó a plantear la adicción como

una enfermedad y a crear instituciones para tratar alcohólicos, que posteriormente se abrieron hacia el morfinismo y el cocainismo. Hacia finales del siglo XIX el reconocimiento de las adicciones como problemas sociales graves generó la tendencia a presentar leyes que prohibían la venta de varias de estas sustancias, las cuales fracasaron en prevenir la adicción e incrementaron la criminalidad por el tráfico ilegal con consumidores renuentes a dejarlas, frente a una comunidad médica incapaz de tratar efectivamente el problema.

El tratamiento en instituciones continuó, inicialmente, con énfasis en el manejo de los síndromes de abstinencia y desintoxicación, logrando éxitos a corto y mediano plazo para algunas sustancias. El gran problema, hasta la fecha, son las recaídas a mediano y largo plazo, además de existir sustancias adictivas, como los opioides, para las cuales las recaídas son frecuentes y tempranas. Hacia 1950 aparecen los grupos de apoyo tipo Alcohólicos Anónimos, los cuales han mostrado efectividad para prevenir recaídas en alcohólicos, mas no en adictos a otras sustancias.

La Organización Mundial de la Salud ha realizado grandes esfuerzos para que se considere la adicción como un problema médico, que no debe ser tratado como un problema moral o delincencial, proponiendo incluso el cambio de la palabra adicción, por la palabra dependencia. No obstante, y dados los graves problemas sociales relacionados con las adicciones, los adictos tienen un trato fuertemente peyorativo.

Si bien la investigación ha sido intensa en este campo, hoy se reconoce que el problema es complejo, multifactorial y para el cual aún no se ha encontrado un tratamiento efectivo, o método claro para enfrentar todas las problemáticas asociadas.

Estas situaciones generan un fuerte temor para el uso terapéutico de los derivados del opio tanto en los médicos, enfermeras, personal de salud como en los pacientes, familiares y relacionados, pues para los clínicos se plantea el dilema ético de tener la posibilidad de generar de manera iatrogénica un problema adictivo y para los pacientes el temor a ser excluidos socialmente y ser tildados de adictos.

Aún así, los opioides son una gran herramienta terapéutica para el manejo del dolor y, en algunos casos, son imprescindibles. Este capítulo tiene por objetivo presentar algunos conceptos básicos sobre la teoría de la adicción, aclarar los términos relacionados con la adicción, dar recomen-

daciones para la prevención del riesgo de adicción con el uso de opioides en el manejo de dolor crónico, y por último entregar pautas para identificación e intervención temprana de esta problemática.

TEORÍAS DE LA ADICCIÓN

Con base en las investigaciones realizadas en humanos y animales, se ha establecido que la adicción a drogas es una enfermedad neurobiológica crónica generada por la exposición repetida a la sustancia adictiva, caracterizada por pérdida de control sobre el uso de ésta. Para la aparición de esta enfermedad interactúan de manera compleja, y aún no bien esclarecida, factores de tipo biológico, genético, psicológico, social, y factores relacionados con la farmacocinética y farmacodinamia de la sustancia en sí misma.

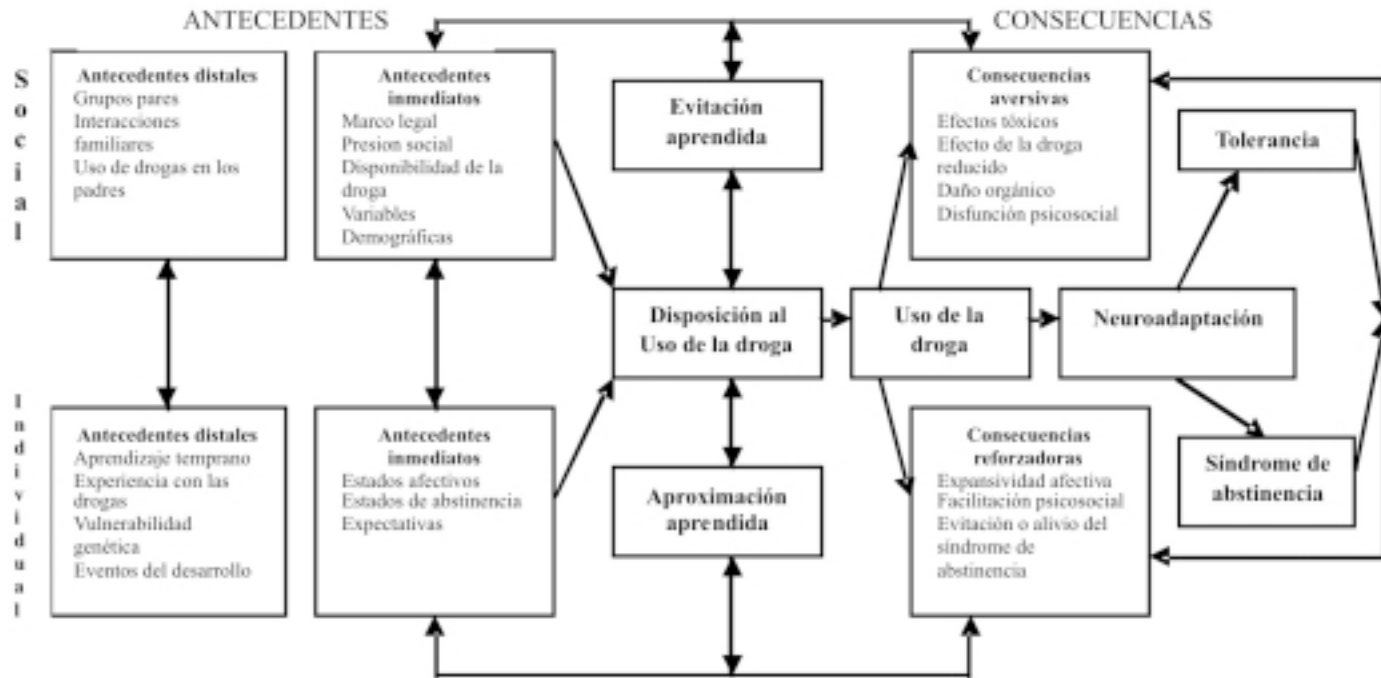
La Organización Mundial de la Salud propuso el modelo comprensivo de la teoría de la adicción que se puede apreciar en la Figura 1.

Factores neurobiológicos

Las vías neuronales involucradas en la adicción corresponden al sistema mesolímbico dopaminérgico, denominado sistema de recompensa. Este se origina en el área tegmental ventral, se proyecta al núcleo acumbens, a la amígdala y a la corteza prefrontal. Dentro de las funciones propuestas para este sistema están: la regulación de las conductas motivadas emocionalmente (donde se participa en la organización y secuenciación de las conductas dirigidas por objetivos actuando como compuerta de activación o inhibición mediada por estados emocionales) con modulación flexible de las conductas mediadas por la emoción; y la promoción, recompensa y reforzamiento por aprendizaje (Alcaro y cols., 2007).

El uso sostenido de la sustancia adictiva actúa en este sistema generando sensibilización del mismo a la sustancia y al contexto relacionado con el consumo; es decir, a las condiciones en que la persona realizó o realiza habitualmente el hecho convirtiéndose en memorias fuertes, de tal manera que cuando la persona se expone al estímulo condicionado, el sistema mesolímbico dopaminérgico se activa de manera fuerte induciendo la necesidad de consumo de la sustancia. La sensibilización genera adaptaciones moleculares y celulares en las neuronas del sistema para adaptarse al estímulo continuado de la sustancia, generando, por un lado, disminución en el funcionamiento del sistema mesolímbico dopaminérgico

Figura 1. Modelo esquemático del uso y dependencia a drogas propuesto por la Organización Mundial de la Salud (Edwards y Arif, 1981).



(produciendo deterioro motivacional y pérdida de interés en todas las actividades no relacionadas con el consumo), y por el otro, una gran activación con la sustancia y los estímulos relacionados con el consumo (Alcaro y cols., 2007).

Adicionalmente, la corteza órbito-frontal, área que promueve la capacidad de controlar la conducta de acuerdo a resultados o consecuencias, se encuentra muy deteriorada en adictos, alterando las facultades de aprendizaje y, probablemente, facilitando la aparición de conductas compulsivas de consumo (Schoenbaum y Shaham, 2008).

Los mecanismos moleculares, genéticos y sistemas de neurotransmisores involucrados se conocen parcialmente y sus interacciones y mecanismos específicos de acción aún no son bien entendidos. No obstante, de acuerdo a los hallazgos disponibles, hay varias teorías. Una de ellas es la alostasis, según la cual se genera una alteración en la función del sistema mesolímbico (sistema de recompensa), generando una respuesta compensatoria del sistema anti-recompensa (predominantemente cortical); inicialmente se presenta un incremento en la actividad de este último hasta que se agota, empeorando progresivamente, de tal manera que la disfunción de los dos sistemas consolida la conducta compulsiva. De esta manera, el sistema de recompensa no puede alcanzar su homeostasis y progresivamente llega a un estado permanente de alostasis; es decir, se establece un nuevo estado base, en un rango por fuera del estado homeostático normal, que depende de la sustancia adictiva para mantener su equilibrio. En esta fase disminuyen los efectos placenteros de la droga, mientras que las conductas de búsqueda y ansia vehemente se incrementan de manera notable (Ballantyne y LaForge, 2007; Paulus, 2007; Koob y Le Moal, 2008). Esta teoría se aplica para los fenómenos de tolerancia y síndrome de abstinencia.

La disregulación crónica de estos sistemas genera, a su vez, cambios en la expresión genética neuronal, resultando en alteraciones duraderas en los receptores, vías neuronales, e interconexiones. A este fenómeno se le denomina neuroadaptación, y se considera el responsable de las recaídas a largo plazo (Ballantyne y LaForge, 2007).

Como consecuencia de la neuroadaptación, la respuesta al estrés también se altera pues el sistema mesolímbico dopaminérgico interviene en la regulación de la respuesta al estrés. Este genera liberación de dopamina en el núcleo acumbens, al igual que las sustancias adictivas, y activa los mis-

mos cambios en el cAMP, CREB y FosB. De tal manera que el estrés se convierte en reforzador a largo plazo de la adicción (Ballantyne y LaForge, 2007; Cleck y Blendy, 2008).

Aspectos genéticos

Los factores genéticos deben entenderse de manera multifactorial y de interacción compleja; es decir, no existe un determinante único, y no en todos se han identificado claramente como riesgos. Interactúan en las diferentes etapas de la aparición del fenómeno adictivo de la siguiente manera:

1. Vulnerabilidad genética a la adicción: los hijos de alcohólicos tienen un mayor riesgo de ser alcohólicos o adictos a sustancias. Este riesgo puede no ser necesariamente de origen genético sino secundario al ambiente en que se desarrollan estos niños, como es el aprendizaje por modelamiento de los padres, negligencia o maltrato infantil. Los estudios difícilmente pueden analizar por separado los factores genéticos de los ambientales; no obstante, en los estudios de gemelos y de adopción, se ha encontrado evidencia de una tendencia hereditaria familiar a la adicción (Jaffe, 1995; Ballantyne y LaForge, 2007).
2. Factores relacionados con el inicio del uso de la droga: se han identificado dos rasgos de personalidad con influencia genética que eventualmente podrían estar relacionados con el inicio del uso de la droga adictiva; estas son conductas de búsqueda de novedades, y de riesgo e impulsividad.
3. Factores relacionados con el paso del uso ocasional al uso continuado: algunas variantes genéticas relacionadas con la biodisponibilidad de la droga y sus efectos podrían generar mayor o menor riesgo de adicción. En aspectos farmacocinéticos, pueden existir variantes genéticas en la capacidad de metabolizar sustancias, que pueden incrementar o disminuir la disponibilidad de ésta. Por ejemplo, en cicladores lentos de la citocromo P450 en el hígado no se puede metabolizar rápidamente la codeína en morfina, y por tanto podría tenerse la hipótesis de que tienen menor riesgo de ser adictos a la primera. También hay aspectos farmacodinámicos asociados como son las variantes genéticas para los receptores de serotonina, y receptores de opioides, entre otros.

4. Factores relacionados con el establecimiento de la adicción y las recaídas: la presencia de comorbilidad psiquiátrica incrementa el riesgo de adicción. Muchas de estas enfermedades involucran factores genéticos. Esta alteración en la expresión genética neuronal se da como resultado de la neuroadaptación, con la consecuente alteración en la respuesta al estrés y la aparición de los fenómenos de tolerancia y síndrome de abstinencia (Ballantyne y LaForge, 2007; Hejazi, 2007).

Aspectos psicosociales

Aprendizaje y condicionamiento: el uso de la droga en esta teoría puede verse como una conducta mantenida por sus consecuencias. Cualquier evento que promueva el consumo se considera reforzador. Dentro de los reforzadores positivos se encuentran los efectos mismos de la sustancia, particularmente si se consideran placenteros o emocionantes y novedosos, o tienen un efecto facilitador para enfrentar exitosamente dificultades específicas como la ansiedad social. El contexto del consumo queda condicionado, y, como se anotó en los aspectos neurobiológicos, queda grabado firmemente en la memoria como incitador del consumo a través de la amígdala, el hipocampo y la corteza cerebral (Ballantyne y LaForge, 2007), explicando recaídas tardías no relacionadas con el síndrome de abstinencia agudo. Como reforzadores negativos está el deseo de evitar o aliviar el síndrome de abstinencia, aliviar la depresión postconsumo, alivio de síntomas depresivos o ansiosos comórbidos, o evitación del impacto emocional de problemas vitales. Una vez se establece un patrón de conducta cotidiano que gira alrededor del consumo, cada detalle de la conducta de búsqueda de la sustancia, las sensaciones diarias, horarios y otros pequeños detalles se convierten en reforzadores secundarios (Jaffe, 1995). De alguna manera, en las personas adictas estos reforzadores quedan firmemente anclados a través del fenómeno de neuro-adaptación, y motivan la conducta del individuo, predominando sobre los efectos negativos del consumo de sustancias, como son efectos tóxicos o no placenteros, o consecuencias negativas de la disfunción general de la conducta que llevan a problemas laborales, familiares, sociales y legales.

Aspectos culturales

Las creencias culturales tienden a influenciar el consumo, de tal manera que las conductas de tipo permisivo sobre el uso de sustancias psicoactivas facilitan su uso. La pertenencia a grupos específicos o subculturas donde se

promueve el uso de sustancias pueden actuar como factores de riesgo, pues la presión del grupo actúa como un fuerte reforzador e incitador del consumo, como los relacionados con ciertos tipos de música, algunas profesiones u oficios, la pertenencia a grupos delincuenciales o pandillas. Igualmente, los adolescentes tienen mayor riesgo debido a su tendencia a buscar novedades, a realizar trasgresión de normas y a una mayor vulnerabilidad a la presión del grupo (Edwards y Arif, 1981; Jaffe, 1995).

Así mismo, la pertenencia a grupos religiosos que prohíben el consumo de sustancias y tienen reforzadores positivos para los que no consumen, con un sistema efectivo de control social, pueden convertirse en factores protectores. Igualmente las creencias relacionadas con el rechazo del consumo tienen un efecto de evitación del riesgo o modulador del mismo.

Disponibilidad de la droga

La aprobación legal de una sustancia para su consumo tiene un fuerte impacto cultural, incorporándolo como creencia permisiva. La legalización de sustancias psicoactivas reduce su costo y facilita su disponibilidad. En los estudios con alcohol y tabaco se ha encontrado que cuando bajan los precios y se incrementa la disponibilidad, también se incrementa el consumo y la aparición de adicciones. La situación con las sustancias ilegales es diferente, pues el costo aumenta, así como la disponibilidad disminuye. Aún así, los expendedores de sustancias ilegales se ubican en sitios estratégicos donde pueden encontrar población permisiva al consumo, como son los jóvenes y sitios de diversión, y suelen regalar las primeras dosis con el fin de capturar su cliente después. Adicionalmente, hay tendencia cruzada en la adicción de sustancias, y la adicción a una sustancia legal como el alcohol puede actuar como facilitador o puerta de entrada a otras sustancias ilegales, pues se disminuyen los controles internos para el consumo, y se frecuentan sitios de consumo habitual de sustancias ilegales (Jaffe, 1995).

Factores psicológicos

Dentro de las motivaciones para el mantenimiento en el uso de sustancias psicoactivas, en algunas personas se ha encontrado dificultad o incapacidad para enfrentar emociones dolorosas como son la culpa, la ira, y la ansiedad. De tal manera que el consumo de sustancias psicoactivas se consideraría, en este grupo, como un intento de auto-tratamiento para estos problemas (Jaffe, 1996).

Comorbilidad psiquiátrica

En el estudio ECA, encuesta poblacional realizada en Estados Unidos a 20.000 personas, se encontró que en las personas que cumplen criterios DSM III para abuso o dependencia de sustancias, el 76% de los hombres y el 65% de las mujeres tiene al menos un diagnóstico psiquiátrico comórbido. Los más frecuentes son el trastorno de personalidad antisocial, las fobias o trastornos de ansiedad, y la depresión mayor. La prevalencia de comorbilidad psiquiátrica es mayor entre abusadores de opioides y cocaína que en abusadores de otras sustancias. La relación causal es compleja porque cuando los trastornos psiquiátricos anteceden la presencia de abuso de sustancias, se comportan como factores de riesgo; pero la dependencia a sustancias en sí misma genera alteraciones graves en el funcionamiento cerebral que incrementan el riesgo de padecer un trastorno psiquiátrico, bien sea depresión, ansiedad o trastorno psicótico. Con respecto al trastorno antisocial de personalidad, se debe tener en cuenta que una persona con dependencia establecida puede realizar conductas antisociales para obtener la sustancia y los cambios neuro-adaptativos pueden generar cambios permanentes en la personalidad que pueden facilitar las conductas antisociales (Jaffe, 1995).

Dinámica familiar

La presencia de una persona con abuso o dependencia de sustancias en la familia genera relaciones complejas que promueven el consumo en otros miembros o perpetúan la conducta del adicto. Las alteraciones familiares más severas se encuentran en personas dependientes de alcohol y de heroína, comportándose de manera similar. Es importante señalar que es frecuente encontrar abusadores de sustancias entre los abuelos o los padres, y son elevados los antecedentes de pérdida de uno de los padres por divorcio, abandono, muerte o encarcelación, lo que lleva como respuesta compensatoria en el otro padre a la sobreprotección o al exceso de control sobre el hijo (conducta habitualmente realizada por la madre); esto a su vez genera relaciones simbióticas y conductas paradójicas con niños y adolescentes aparentemente desafiantes de la autoridad e independientes pero emocionalmente inestables, quienes permanecen al lado de su madre más tiempo del esperado. Dentro de esta conducta de pseudo-independencia se observa que el adicto tiende a aislarse, es dependiente emocionalmente, y suele ser incapaz de establecer relaciones íntimas y estables.

Se encuentran también con frecuencia duelos no resueltos en el inicio y mantenimiento de la conducta adictiva, en familias para las cuales es difícil compartir su pena y enfrentar la pérdida unidas.

Otro fenómeno descrito para el cual no hay una definición estandarizada es la codependencia, la cual consiste en un patrón de conducta asumido por la familia con respecto al adicto que promueve la adicción, el cual consiste en la facilitación de recursos con el fin de proteger al miembro de la familia o la presencia de sutiles manipulaciones relacionadas con interdependencias emocionales para evitar el abandono, la agresión o la auto-agresión del adicto, la negación de la adicción como un problema, la generación de conductas para evitar que otros se den cuenta del problema (facilitar disculpas), o encubrir las consecuencias de la adicción (mantener un ambiente de aparente tranquilidad, evitando la confrontación o la comunicación emocional) (Jaffe, 1995).

TÉRMINOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON LA ADICCIÓN

La OMS publicó las definiciones de términos relacionados con el fenómeno de la adicción, tratando de precisar y unificar conceptos, que difieren mucho de un contexto cultural a otro, con el fin de estandarizar las investigaciones y estrategias de intervención sobre esta problemática (Edwards y Arif, 1981). Su propuesta, así como la de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), es sustituir la palabra adicción por dependencia.

Droga (fármaco): se entiende por droga o fármaco toda sustancia que introducida en el organismo vivo puede modificar una o más de las funciones de éste.

Farmacodependencia: estado psíquico y a veces físico causado por la acción recíproca entre el organismo vivo y un fármaco, que se caracteriza por modificaciones del comportamiento y por otras reacciones que comprenden siempre un impulso irreprimible de tomar la droga en forma continua o periódica, con el fin de experimentar sus efectos psíquicos y, a veces, para evitar el malestar producido por la privación. La dependencia puede ir o no acompañada de tolerancia. Una misma persona puede ser dependiente de uno o más fármacos.

Dependencia psíquica: situación en la que existe un sentimiento de satisfacción y un impulso psíquico que exigen la administración regular o continua de la droga para mantener placer o evitar malestar.

Dependencia física: estado de adaptación que se manifiesta por la aparición de intensos trastornos físicos cuando se interrumpe la administra-

ción de la droga. Este síndrome de retirada o de abstinencia está constituido por una serie específica de síntomas y signos de carácter psíquico y físico peculiares para cada tipo de fármaco.

Droga causante de dependencia: es aquella que puede producir en un organismo un estado de dependencia física, psíquica o de ambos tipos. Este fármaco puede utilizarse con fines médicos o no médicos sin producir necesariamente ese estado. Una vez desarrollada la farmacodependencia sus características varían de acuerdo a la sustancia.

Uso indebido de drogas: consumo de una droga que se considera un problema en la sociedad afectada. La opinión de la sociedad se funda en la evaluación de los daños físicos, mentales o sociales causados por el consumo de un fármaco, y en una desaprobación de origen ético o religioso. La desviación con respecto a la norma se considera otro criterio.

Las definiciones de la APA (1994), publicadas en el manual diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales en su cuarta versión (DSM-IV), son las siguientes:

Dependencia es un patrón maladaptativo de uso de sustancias que lleva a deterioro clínicamente significativo, manifestado por tres o más de los siguientes criterios, los cuales ocurren en cualquier tiempo en un periodo de 12 meses:

1. Tolerancia, definida como la marcada necesidad de incrementar las cantidades de la sustancia para alcanzar el efecto deseado o la intoxicación. También se le conoce como la marcada disminución del efecto de la sustancia con el uso continuado de la misma cantidad.
2. Abstinencia. El síndrome de abstinencia es característico para cada sustancia; además, la misma sustancia (o alguna muy relacionada) se toma para aliviar o evitar el síndrome de abstinencia.
3. La sustancia es tomada en mayores cantidades o por tiempo más prolongado del que se pretendía.
4. Deseo persistente o esfuerzos infructuosos para cortar o controlar el consumo. La persona gasta mucho tiempo en actividades relacionadas con la consecución de la sustancia, y en la recuperación del consumo del fármaco.

5. Importante alteración o reducción de actividades sociales, ocupacionales o recreativas por el consumo de la sustancia.
6. El consumo continúa a pesar de que el individuo conozca que tiene persistentes o recurrentes problemas físicos o psicológicos por el consumo de la sustancia.

El DSM IV define el abuso de sustancias como el uso recurrente de un fármaco que lleva a incumplir obligaciones en el trabajo, académicas o del hogar (p. e. ausencias repetidas en el trabajo, pobre desempeño laboral, negligencia en el cuidado de la casa o de los niños), consumo en situaciones en las que es físicamente peligroso (p. e. conducir automóviles u operar maquinaria), y la presencia de problemas legales recurrentes relacionados con el consumo. En estas personas el consumo continúa a pesar de los problemas sociales o interpersonales relacionados con su uso, pero no cumple los criterios completos de dependencia.

La OMS, en la publicación de la CIE-10 (1992), define el síndrome de dependencia como el conjunto de manifestaciones fisiológicas, comportamentales y cognoscitivas, en el cual el consumo de la droga, o de un tipo de ellas, adquiere la máxima prioridad para el individuo, mayor incluso que cualquier otro tipo de comportamiento que en el pasado tuvo el valor más alto.

La manifestación característica del síndrome de dependencia es el deseo (a menudo fuerte y a veces insuperable) de ingerir sustancias psicotrópicas (aun cuando hayan sido prescritas por un médico), alcohol o tabaco. La recaída en el consumo de una sustancia después de un periodo de abstinencia lleva a la instauración más rápida del resto de las características del síndrome, diferente a lo que sucede en individuos no dependientes.

El diagnóstico de dependencia sólo debe hacerse si en algún momento de los doce meses previos, o de un modo continuo, están tres o más de los siguientes rasgos:

- Deseo intenso o vivencia de una compulsión a consumir una sustancia.
- Disminución de la capacidad para controlar el consumo de la sustancia, unas veces para controlar el inicio, y otras para poder terminarlo, o para controlar la cantidad consumida.

- Presencia de síntomas somáticos relacionados con un síndrome de abstinencia, cuando el consumo de la sustancia se reduzca o cese.
- Presencia de tolerancia, de tal manera que se requiere un aumento progresivo de la dosis de la sustancia para conseguir los mismos efectos que originalmente producían dosis más bajas.
- Abandono progresivo de otras fuentes de placer o diversión a causa del consumo de la sustancia.
- Persistencia del consumo de la sustancia a pesar de sus evidentes consecuencias perjudiciales, por ejemplo daño hepático en alcohólicos.

Como puede observarse, hay cierta homologación en los criterios de la CIE-10 y del DSM IV, y en ambas definiciones la presencia de tolerancia o abstinencia no son necesarias para el diagnóstico; se diferencian en el énfasis que la CIE-10 hace en el individuo que abandona progresivamente todos sus intereses hasta que el consumo de la sustancia ocupa el eje motivacional y directivo de su vida a pesar de las consecuencias. El DSM IV enfatiza más en el problema conductual, social e interpersonal relacionado con el consumo.

Si se observa con detenimiento, estos criterios fueron desarrollados para población general, en la cual el consumo se inicia dentro de un contexto recreativo, y sólo excepcionalmente bajo el contexto médico. Por tal razón se requieren definiciones más apropiadas para detectar la problemática en población enferma que está recibiendo, dentro de su tratamiento, sustancias potencialmente adictivas. En el año 2001 se realizó un panel de expertos de la Sociedad Americana del Dolor (APS), la Academia Americana de Medicina del Dolor (AAPM), y la Sociedad Americana de Medicina de Adicción (ASAM), en el cual se proponen las siguientes definiciones con el uso de opioides en el tratamiento del dolor (Ballantyne y LaForge, 2007):

Adicción: es una enfermedad neurobiológica primaria y crónica con factores genéticos, psicosociales, y ambientales, que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Se caracteriza por comportamientos que incluyen uno o más de los siguientes: a. deterioro del control sobre el uso de la droga; b. uso compulsivo; c. uso a pesar del daño conocido y evidente; d. ansiedad vehemente por adquirir la sustancia.

Dependencia física: es un estado de adaptación que se manifiesta con la presencia de síndrome de abstinencia específico para la sustancia que aparece cuando hay suspensión abrupta, reducción de la dosis, reducción del nivel sanguíneo de la droga o administración de un antagonista.

Tolerancia: estado de adaptación en el cual la exposición a la droga genera cambios que resultan en la disminución de uno o más de sus efectos sobre el tiempo.

Aun no es clara la ventaja de la separación de términos como adicción, tolerancia y dependencia física, pues estos dos últimos aparecen por el fenómeno de neuro-adaptación contenido en la primera definición.

Tantos conceptos pueden generar confusión tanto en médicos, como en investigadores, dando informes disímiles y no replicables. Quizás, desde el punto de vista clínico, en el contexto del tratamiento de dolor con opioides sí es altamente relevante tener claro que puede aparecer tolerancia y síndrome de abstinencia, sin que necesariamente exista la alteración conductual severa relacionada con la adicción. Así que otros autores han propuesto otras definiciones, como las del uso problemático de opioides, que sirven para alertar sobre la presencia de una posible adicción y realizar acciones de intervención tempranas.

Los criterios de uso problemático de opioides (Chabal y cols., 1997) son los siguientes:

- El paciente se muestra muy preocupado o enfocado en asuntos relacionados con los opioides durante la consulta de clínica del dolor, gastando mucho tiempo en estos temas, en desmedro de otros aspectos relevantes en el manejo integral. Es evidente hasta en tres consultas consecutivas.
- El paciente tiene un patrón de uso escalonado de la sustancia sin que haya cambiado sustancialmente su condición clínica.
- El paciente hace múltiples llamadas telefónicas, o pide consultas adicionales o de urgencia o va a instancias administrativas relacionadas con la prescripción de opioides. Incluye problemas con el equipo terapéutico por este motivo.
- Se observa un patrón de problemas con las prescripciones que incluyen pérdida, robo o daño de medicaciones.

- El paciente tiene fuentes adicionales de formulación de opioides como farmacias no controladas, servicios de urgencias o fuentes ilegales.

Esta última definición, si bien no hace el diagnóstico de adicción, es muy operativa para detectar el riesgo de adicción en población que está siendo tratada con opioides, y permite una identificación temprana de la problemática antes de que el paciente tenga una adicción claramente establecida.

RIESGO DE ADICCIÓN EN PACIENTES TRATADOS CON OPIOIDES PARA MANEJO DEL DOLOR CRÓNICO

Para definir el riesgo de adicción con el uso de opioides en el manejo del dolor crónico es importante tener en cuenta los siguientes aspectos relevantes, que diferencian el contexto del consumo de opioides en el área clínica, del consumo recreativo encontrado en la comunidad (Galanter y Kleber, 1997; Ballantyne y LaForge, 2007).

Habitualmente, el consumo de opioides en la población general está relacionado con un interés recreativo; lo que se busca, preferentemente, es el efecto placentero de la sustancia. Hay situaciones del contexto que pueden facilitar el consumo como la presencia de amigos que incitan o situaciones especiales. La obtención de la sustancia se realiza por vías ilegales, y quien lo hace es normalmente conocedor del riesgo, y va en busca de emociones fuertes.

El consumo de opioides, dentro del contexto médico, no se hace por buscar emociones o con fines recreativos, sino como tratamiento de una enfermedad que genera un elevado grado de sufrimiento. La sustancia se obtiene por vías legales pues es prescrita por un médico. El paciente no busca emociones fuertes sino alivio a su enfermedad; también es conocedor del riesgo, y por lo tanto está en capacidad de comprometerse para evitar el riesgo de adicción.

Los opioides tienen vías diferentes que median cada uno de sus efectos, los cuales se comportan de manera diferente. Por una parte está el efecto hedonista, para el cual se hace tolerancia rápidamente conservando la capacidad analgésica; por otro lado está el efecto analgésico, y por otra vía van los efectos en órganos periféricos (p. e. los efectos sobre el intestino donde el fenómeno de tolerancia es muy pequeño y sobre los cuales no median los mecanismos de neuro-adaptación).

La presencia del dolor inhibe la percepción del efecto hedonista del opioide, convirtiéndose la enfermedad dolorosa en sí misma en un factor protector para la aparición de la adicción.

En la mayoría de los casos, una vez titulada la dosis para el control del dolor, puede pasar mucho tiempo antes de requerir un incremento de la dosis. Si el paciente, después de un periodo estable, presenta agudización del dolor, debe descartarse, en primer lugar, una progresión de su enfermedad o cambio en el estado clínico. Otra condición que debe descartarse es la hiperalgesia inducida por opioides.

La tolerancia al efecto analgésico puede presentarse, en la mayoría de los casos, después de periodos largos de tratamiento; pero en unos pocos casos se ve la necesidad de uso escalonado de la sustancia, sin que exista un cambio en el estado clínico. Esta situación debe ser evaluada contra el cumplimiento de objetivos terapéuticos.

Los mecanismos exactos que median la dependencia psicológica, la cual se caracteriza por la aparición de disforia, anhedonia y ansia vehemente de consumo, aún no son bien entendidos; no obstante pueden ser influenciados y modulados por la corteza cerebral. Esta es la razón por la cual los enfoques educativos, el apoyo psicoterapéutico y el generar una actitud activa por parte del paciente en el control del riesgo adictivo juegan un papel importante en la prevención de dicho riesgo.

La dependencia física con opioides aparece tempranamente, puede iniciar tan rápido como después de tres días de uso continuado de opioides, y en la mayoría de los casos se establece después de tres semanas de uso continuado.

La aparición de fenómenos de tolerancia y dependencia física no necesariamente hacen el diagnóstico de adicción o síndrome de dependencia de sustancias, como se definió en la CIE-10 y en el DSM IV. Para el diagnóstico del síndrome se requiere, además, la presencia de alguna de las alteraciones conductuales descritas en los criterios diagnósticos, que implican un deterioro progresivo en el funcionamiento global y capacidad adaptativa de la persona.

Un individuo con adecuado tratamiento del dolor debe tener mejoría en su funcionamiento global, y esta mejoría puede presentarse aun cuando existan fenómenos de tolerancia y dependencia física.

Se ha descrito la pseudo-adicción, particularmente en pacientes con cáncer, en los cuales se observan fluctuaciones importantes y aparición repentina de ansia vehemente por el consumo. Dada la naturaleza de la enfermedad, debe pensarse en un cambio en el estado clínico del paciente o complicación de su enfermedad. Estas personas, una vez son manejadas adecuadamente para la complicación presentada y tienen buen manejo del dolor, se normalizan conductualmente, es decir no eran verdaderos adictos.

Teniendo claros estos aspectos, se puede realizar una mejor comprensión de los estudios que han evaluado el riesgo de adicción en poblaciones con tratamiento crónico utilizando opioides, teniendo en cuenta que los hallazgos son variables según la definición de adicción que se elija. Si se eligen definiciones tipo DSM IV o CIE-10, las prevalencias encontradas son muy bajas. Si se eligen definiciones de uso problemático, o más abiertas, la prevalencia es mayor.

Noble y cols. (2008) publicaron un meta-análisis sobre la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo con opioides para dolor crónico no relacionado con cáncer. De 115 estudios encontrados, seleccionaron 15 que cumplían los criterios de inclusión. Los estudios evaluaron presentaciones de opioides orales, transdérmicas e intratecales. Muchos pacientes suspendieron los tratamientos por efectos adversos (32,5% en presentaciones orales, 17,5% en presentaciones transdérmicas y 6,3% en presentaciones intratecales). Otros suspendieron por insuficiente alivio del dolor (11,9% en presentaciones orales, 5,8% en presentaciones transdérmicas y 10,5% en presentaciones intratecales). La adicción a opioides se presentó en el 0,05% y abuso en el 0,43%. Para los pacientes que lograron mantenerse en tratamiento con opioides al menos seis meses, en las modalidades oral e intratecal, se logró reducción significativa del dolor. Los datos fueron insuficientes en la presentación transdérmica.

Respecto a los factores de riesgo para la aparición de dependencia a opioides en el curso de un tratamiento crónico para el dolor, falta mayor investigación. Edlund y cols. (2007) publicaron un estudio que evaluó factores de riesgo para aparición de abuso o dependencia a opioides en una población de 15.160 personas en tratamiento crónico con opioides para dolor no relacionado con cáncer. Estos eran: antecedente de abuso a sustancias no opioides, tipos de enfermedades físicas dolorosas, trastornos mentales y factores sociodemográficos. Encontraron que el mayor factor de riesgo es el antecedente previo de trastorno por abuso de otras sustancias no opioides

(OR = 2,34; $p < 0,001$), y en segunda instancia el antecedente de trastornos mentales (OR = 1,46; $p < 0,005$). No se encontraron hallazgos significativos en las demás variables estudiadas. Otros estudios (Fleming y cols., 2007) presentan hallazgos similares en cuanto mayor riesgo en pacientes con trastornos psiquiátricos comórbidos, y abuso de otras sustancias psicoactivas.

RECOMENDACIONES PARA PREVENIR LA ADICCIÓN A OPIOIDES DURANTE EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO

Las siguientes recomendaciones son extractadas de diferentes publicaciones (Galanter y Kleber, 1997; Ballantyne y LaForge, 2007; Cicero y cols., 2007; Gallagher y cols., 2007; Barbudo y cols., 2008) y de la experiencia del grupo de dolor de la Universidad del Rosario en el manejo de opioides. Son recomendaciones cuyo nivel de evidencia es la de opinión de expertos, pues no hay estudios que hayan evaluado el grado de efectividad de cada una de éstas frente a la prevención del riesgo de adicción a opioides. La presentación de tales recomendaciones tiene el propósito de orientar un adecuado manejo del riesgo.

1. Tener en cuenta que el uso de medicamentos opioides se realiza en un contexto de tratamiento integral del dolor, y que el manejo del dolor es multimodal e incluye varias intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas.
2. Se recomienda plantear los objetivos del tratamiento con metas realistas de control del dolor y orientados a mejorar el estado funcional del paciente.
3. Desde el comienzo tratar agresivamente el dolor con el fin de generar la mayor recuperación funcional posible.
4. Según la enfermedad de base que genere el síndrome doloroso a tratar, evaluar la pertinencia del uso de opioides según la mejor evidencia disponible y diferentes opciones terapéuticas.
5. No se recomienda el uso de opioides como única estrategia de control del dolor. Su formulación debe estar integrada con otras opciones farmacológicas y terapéuticas.
6. Recordar que el riesgo de crear dependencia a opioides es real, y que por tanto debe ser comunicado al paciente e involucrarlo tanto

en la toma de decisión como en el control del riesgo. Es importante la firma de documentos de consentimiento informado y de compromiso con las metas del tratamiento.

7. Para establecer el compromiso de manejo crónico con opioides, asegurarse que el paciente asista periódicamente a controles, y que no van a existir barreras de tipo económico, administrativo u organizativo para sus citas.
8. Se recomienda controlar la formulación de opioides; de ser posible, llevar control en la farmacia a través de bases de datos, con controles de fecha de expiración de las fórmulas.
9. Se prefiere la prescripción por grupos especializados en el manejo del dolor, y en lo posible deben evitarse las formulaciones en los servicios de urgencias o atención primaria que no dispongan de posibilidad de control y evaluación adecuada del uso del opioide. Si hay complicaciones en el manejo, es importante generar espacios de citas prioritarias en el grupo de dolor para que los pacientes que tengan dificultades con el uso de opioides puedan ser intervenidos oportunamente, previniendo la aparición de complicaciones.
10. Antes del inicio de los opioides, se recomienda establecer una relación terapéutica firme, y observar la conducta del paciente y su cumplimiento de prescripciones.
11. Se recomienda establecer un programa psico-educativo que integre todos los aspectos relacionados con el manejo del dolor. Si se decide el inicio del opioide, incluir en la psico-educación el manejo adecuado de este medicamento.
12. Evaluar la efectividad de los opioides tanto en su capacidad de alivio del dolor, como en la mejoría funcional del paciente, y la posibilidad de efectos indeseables intolerables.
13. Evaluar periódicamente el cumplimiento de objetivos terapéuticos; si los opioides no han generado una mejoría clara, o el paciente no cumple con las demás estrategias ordenadas para el manejo del dolor, se recomienda suspenderlos.
14. Algunas conductas problemáticas pueden surgir por la aparición del síndrome de abstinencia. Se recomienda elegir el medicamento, la dosis y la frecuencia de administración de forma óptima, de tal manera que se prevenga la aparición del ansia vehemente de consumo.

15. A menos que el dolor sea ocasional, o se esté realizando un ciclo breve de analgesia con opioides, para uso prolongado se prefiere el uso de opioides de vida media larga o en presentaciones de liberación prolongada.
16. Detectar oportunamente la comorbilidad psiquiátrica e intervenirla adecuadamente, dado que es uno de los factores de riesgo identificados para la aparición de adicción a opioides. Su presencia no contraindica el uso de estos medicamentos.
17. Detectar la presencia de trastornos por abuso o dependencia a otras sustancias. La evaluación del balance riesgo-beneficio del uso de opioides, en estos casos, es más estricta, pues el riesgo de adicción a opioides es mayor. Es conveniente observar al paciente por un tiempo prudencial antes de proponer el uso del opioide. Si es un paciente colaborador, que cumple con los controles y con las demás estrategias terapéuticas es posible que pueda asumirse el riesgo. Si esto no es así, es preferible no hacerlo, aunque este punto es muy controvertido.

En este último caso puede ser útil la monitorización periódica con niveles de opioides y/o de la sustancia psicoactiva con la cual el paciente tenga el trastorno por abuso o dependencia. El uso sistemático de niveles de opioides en todos los pacientes en programa de tratamiento crónico con opioides para dolor es muy controvertido pues la evaluación costo-efectividad no es clara.

IDENTIFICACIÓN DE LA ADICCIÓN A OPIOIDES DURANTE EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO

La identificación de los casos problema es difícil dentro del contexto clínico, debido a la falta de claridad en los conceptos básicos sobre adicciones, las definiciones disímiles, la ausencia de una prueba diagnóstica adecuada, la característica subjetiva de la aplicación de los criterios clínicos, y el temor y prejuicio relacionados con la aparición del problema.

De manera tal que lo recomendado es (Galanter y Kleber, 1997; Ballantyne y LaForge, 2007; Cicero y cols., 2007; Gallagher y cols., 2007; Barbudo y cols., 2008):

1. Tener en cuenta que el riesgo es real, y que por tanto debe ser comunicado al paciente e involucrarlo en el control del riesgo, y evaluarlo periódicamente.
2. Aplicar los criterios de uso problemático de opioides como una forma de detección temprana de posibles problemas de adicción.
3. Descartar otras causas de uso problemático de opioides, como son cambios en el estado clínico, pseudo-adicción, hiperalgesia inducida por opioides.
4. Evaluar si realmente hay un trastorno conductual relacionado con el consumo de opioides, y si hay deterioro del funcionamiento global, evaluado en diferentes áreas como la ocupacional, la social, la familiar, de pareja, la legal, etc.
5. Al evaluar la presencia de tolerancia, debe distinguirse claramente si ésta existe al efecto analgésico, o si la demanda de mayor dosis del paciente tiene que ver con el alivio de los síntomas de dependencia psicológica como son la disforia, la anhedonia y la ansiedad de consumo.
6. Tener muy presente que se puede presentar síndrome de abstinencia, y que éste tiene una presentación variable según el individuo; no siempre se presentan todos los signos y síntomas (Tabla 1), y la severidad varía según el medicamento y la dosis empleada. En el contexto del tratamiento clínico rara vez se genera el síndrome de abstinencia completo, y pueden predominar los síntomas mentales como irritabilidad, disforia, insomnio y ansiedad de consumo.

Una vez detectado el caso se recomienda:

- Evaluar el cumplimiento de objetivos terapéuticos en el manejo integral del dolor, tanto en alivio de éste como en mejoría del estado funcional.
- De acuerdo a dicha evaluación revisar todas las estrategias terapéuticas y ajustarlas u optimizarlas.
- Revalorar la necesidad de tratamiento con medicamento opioide.
 - Si el opioide ha sido efectivo y es posible mantener el control periódico, considerar el cambio a otro tipo de fármaco opioide (rotación), que puede ser uno de vida media larga o en presentación de liberación prolongada, como la metadona o la buprenorfina.

Tabla 1. Signos y síntomas del síndrome de abstinencia a opioides.

Síntomas	Signos
Dolores musculares	Diarrea
Calambres abdominales	Aumento de la presión sanguínea
Cefaleas	Taquicardia
Sudoración	Febrícula
Náuseas	Lagrimeo
Oleadas de calor o frío	Espasmos musculares
Inquietud psicomotora	Rinorrea
Bostezos	Vómitos
Fatiga	Midriasis
Disforia	Pilo-erección (piel de gallina)
Irritabilidad	
Ansiedad	
Insomnio de despertar intermitente	
Ansia vehemente de consumo	

- Si el opioide no ha sido efectivo y no hay cumplimiento de objetivos terapéuticos, se recomienda iniciar el retiro gradual y progresivo del medicamento si la dosis no es alta. Si se alcanzó una dosis moderada a alta, emplear las estrategias especializadas de desintoxicación de opioides, que pueden incluir la sustitución a metadona o buprenorfina, para retiro gradual, o la administración de clonidina.
- Si se decide continuar con el opioide, hacer un nuevo compromiso terapéutico con el paciente, incluyendo dentro de los objetivos el consumo controlado de la sustancia, como se realiza en los programas de mantenimiento con metadona, reforzando las medidas de control y estableciendo un manejo psicoterapéutico frecuente.
- Evaluar si realmente tiene o no el trastorno conductual o si solamente presenta fenómenos de tolerancia y/o abstinencia.
- Si sólo se presenta tolerancia o abstinencia leve, el apoyo psicoterapéutico puede ser suficiente. Si la abstinencia es moderada considerar el uso de un psicofármaco no adictivo para el manejo de la ansiedad, o de los trastornos del sueño, o de los síntomas depresivos. Si la sintomatología continúa siendo problemática, la rotación periódica de fármaco opioide puede ser útil.

- Si existe el trastorno conductual asociado con conductas disruptivas se prefiere remitir al paciente a un programa especializado en el manejo de adicciones. Si el paciente requiere el opioide para manejo del dolor se recomienda un programa de mantenimiento con metadona.
- Evaluar la aparición de comorbilidad psiquiátrica, y tratarla adecuadamente.

DESINTOXICACIÓN DE OPIOIDES (Galanter y Kleber, 1997; George y Day, 2007; OMS, 2008; Sullivan y cols., 2008).

La desintoxicación es el proceso mediante el cual se busca suprimir, brusca o gradualmente, una sustancia a una persona físicamente dependiente a dicha sustancia. Se considera el primer paso en el tratamiento de las adicciones; no es el tratamiento definitivo, pues pueden presentarse recaídas a mediano y largo plazo.

Los objetivos son:

- Liberar al paciente de la dependencia fisiológica aguda.
- Disminuir el dolor o malestar que puede producirse durante la abstinencia.
- Proporcionar un tratamiento seguro y humanizado para ayudar a la persona a superar el primer paso en el tratamiento de la adicción.
- Generar la oportunidad de trabajar psicoterapéuticamente con el paciente para que establezca un compromiso a largo plazo en el manejo integral de la adicción.

Puede hacerse de manera ambulatoria u hospitalaria. La elección depende de varios factores:

- Cantidad de dosis consumida diariamente. Entre mayores sean las dosis, la severidad del síndrome de abstinencia es mayor.
- Severidad del síndrome de abstinencia. Si el síndrome es severo puede generarse riesgo vital. En tal caso se prefiere el ambiente hospitalario, donde se pueda monitorizar al paciente.

- Presencia de comorbilidad médica que pueda agravarse durante el síndrome de abstinencia y generar riesgo vital. En tal caso es preferible la hospitalización.
- Severidad de la ansiedad de consumo. Si ésta es totalmente incontrolable y se acompaña de conductas disruptivas severas, es preferible la hospitalización. Si el paciente tiene control parcial, está motivado y comprometido, puede intentarse el manejo ambulatorio.

Para el manejo ambulatorio se prefiere control frecuente, al menos dos veces por semana, o en programa de hospital día.

Opciones de tratamiento

Si la cantidad diaria total de opioide es baja, y el síndrome de abstinencia es leve a moderado, puede intentarse la reducción gradual del medicamento que está consumiendo (10 al 25% cada semana en ambiente ambulatorio). Puede requerirse el uso de medicamentos no adictivos para el manejo de los síntomas problemáticos como el zolpidem, la difenhidramina, el trazodone o los antidepresivos tricíclicos, para el manejo del trastorno del sueño y la ansiedad; se requiere apoyo psicoterapéutico.

Si la cantidad es moderada a alta se puede considerar la sustitución por un opioide de vida media larga o de liberación prolongada como la metadona o la buprenorfina, y realizar la reducción gradual de estos medicamentos (10% semanal o quincenal según la tolerabilidad del paciente). Se pueden usar los mismos medicamentos ansiolíticos e hipnóticos como coadyuvantes. Para el manejo del dolor muscular son útiles las benzodiazepinas; en tal caso se prefiere su uso en ambientes controlados, pues fácilmente se puede adquirir la adicción a estas sustancias en el transcurso del tratamiento de desintoxicación. El uso de otros analgésicos no tiene efectividad clara.

Para la sustitución de un opioide por metadona es útil una tabla de conversión de dosis (Galanter y Kleber, 1997) (Tabla 2).

Otra opción de tratamiento es la clonidina. La dosis va de 0,6 a 2,5 mg/día, y se recomiendan dosis fraccionadas cada ocho horas. Para su empleo se prefiere el manejo hospitalario inicial pues se requiere la monitorización de la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Se inicia con 0,3 mg/día, con incrementos graduales diarios hasta controlar el síndrome de abstinencia. Una vez se controla se puede manejar ambulatoriamente, y se mantie-

Tabla 2. Conversión de dosis.

Metadona: 1mg es equivalente a	
Heroína	1-2 mg
Morfina	3 - 4 mg
Codeína	30 mg
Meperidina	20 mg

ne la dosis hasta el día 11 a partir del cual se reduce 0,2 mg/día. Puede requerirse medicación coadyuvante para el manejo de la ansiedad; en tal caso no se recomienda el uso de antidepresivos tricíclicos por incremento del riesgo cardiovascular y competencia por los mismos receptores alfa-adrenérgicos. En tal caso se emplean benzodiazepinas.

Para síndromes de abstinencia severos se puede emplear el manejo combinado de sustitución por metadona y uso de clonidina, siempre en ambiente hospitalario.

Durante el proceso de desintoxicación es muy importante el acompañamiento psicoterapéutico y la motivación para continuar el manejo a largo plazo. Para este fin se recomienda la remisión a institución o equipo terapéutico especializado en el manejo de adicciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Alcaro A, Hubert R, Panksepp J. Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an Affective neuroethological perspective. *Brain Res Rev* 2007; 56 (2): 283-321.
- American Psychiatric Association. DSM IV Diagnostic and Statistical Manual of mental diseases. Washington, 1994.
- Ballantyne J, LaForge K. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007; 129: 235-255.
- Barbuto JP, White GL Jr, Porucznik CA, Holmes EB. Chronic pain: second, do no harm. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87 (1): 78-83.
- Chabal C, Erjavec MK, Jacobson L. Prescription opiate abuse in chronic pain patients: clinical criteria, incidence and predictors. *Clin J Pain* 1997; 13: 150-155.
- Cicero T, Dart R, Inciardi J, et al. The development of a comprehensive risk management program for prescription of opioid analgesics. Researched abuse, diversion and addiction related surveillance. *Pain Medicine* 2007; 8 (2): 157-170 .

- Cleck J, Blendy J. Making a bad thing worse: adverse effects of stress on drug addiction. *J Clin Invest* 2008; 118 (2): 454-461.
- Crocq MA. Historical and cultural aspects of man's relationship with addictive drugs. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007; 9 (4): 355-361.
- Edlund M, Steffick D, Hudson T, et al. Risk factor for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non cancer pain. *Pain* 2007; 129: 355-362.
- Edwards G, Arif A. Los problemas de la droga en el contexto sociocultural. Una base para la formulación de políticas y la planificación de programas. Organización Mundial de la Salud. 1981.
- Edwards G, Arif A, Hodgson R. Nomenclature and classification of drug and alcohol related problems. A WHO memorandum. *Bull WHO* 1981; 99: 225.
- Fleming M, Balousek S, Klessig C, et al. Substance use disorders in a primary care sample receiving daily opioid therapy. *J Pain* 2007; 8 (7): 573-582.
- Galanter M, Kleber H. Tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias. American Psychiatric Press. Ed Masson, Barcelona 1997.
- Gallagher R, Welz-Bosna M, Gammaitoni A. Assesment of dosing frequency of sustained-release opioid preparations in patients with chronic nonmalignant pain. *Pain Medicine* 2007; 8 (1): 71-74.
- George S, Day E. Buprenorphine in the treatment of opioid dependence. *Br J Hosp Med* 2007; 68 (11): 594-597.
- Hejazi NS. Pharmacogenetic aspects of addictive behaviors. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9 (4): 447-454.
- Jaffe J. Substance related disorders. In: Kaplan and Sadock (eds). *Comprehensive textbook of psychiatry*, sixth edition (Cap 13). Williams y Wilkins, Baltimore 1995.
- Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol* 2008; 59: 29-53.
- Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35 (2): 214-228.
- Organización Mundial de la Salud. Clasificación internacional de enfermedades CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Ginebra 1992.
- Organización Mundial de la Salud. Principles of drug dependence treatment. Discussion paper. Ginebra 2008.
- Paulus MP. Neural basis of reward and craving—a homeostatic point of view. *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9 (4): 379-387.
- Schoenbaum G, Shaham Y. The role of orbitofrontal cortex in drug addiction: a review of preclinical studies. *Biol Psychiatry* 2008; 63 (3): 256-262.
- Sullivan MA, Birkmayer F, Boyarsky BK, et al. Uses of coercion in addiction treatment: clinical aspects. *Am J Addict* 2008; 17 (1): 36-47.

ÉTICA EN EL USO DE OPIOIDES PARA MANEJO DEL DOLOR

ANA ISABEL GÓMEZ CÓRDOBA

*“No permitas que la muerte se vea en mis ojos,
No dejes que contemple mi sufrimiento,
No quiero perder mi alma en medio de este tormento,
No quiero maldecir, renegar y dejar de amar al Dios
que mis padres desde niña me enseñaron a adorar.
Permíteme ser valiente en el sueño eterno”.*

Caso 1. Una mujer de 70 años, con un cáncer en fase terminal que ha afectado su capacidad cognitiva, padece un intenso dolor que requiere ser manejado con morfina. Sus hijos se niegan a autorizar dicho tratamiento porque no quieren que su madre muera siendo una adicta.

Caso 2. Un hombre de 50 años con dolor crónico, que requiere del uso de opioides para su control, tiene antecedentes personales de adicción al alcohol y a medicamentos para dormir. El médico tratante considera que es demasiado peligroso medicarlo por el riesgo de adicción y prefiere continuar con otras líneas terapéuticas a pesar de la falta de control sintomático.

Caso 3. Un paciente de 75 años se encuentra en la fase terminal de una enfermedad. Presenta dolor y disnea que requiere dosis crecientes de opioides para el control sintomático. La familia del paciente, debido a sus creencias religiosas, considera que, a pesar del sufrimiento, no se aumenten las dosis del medicamento porque creen que esta es una forma de eutanasia.

Caso 4. Un médico oncólogo, dedicado al cuidado de pacientes terminales, toma la determinación de limitar el uso de opioides debido a que, como son medicamentos sujetos a control, teme que se haga seguimiento a su formulación, y de pronto verse involucrado en problemas innecesarios con los organismos de inspección, vigilancia y control.

Caso 5. Es el mes de noviembre y un paciente con cáncer metastático, a quien su médico le ha formulado opioides para el control del dolor, no

puede encontrar en las farmacias de su ciudad el medicamento requerido. Él vive en un país estigmatizado por el narcotráfico.

Caso 6. Un paciente que viene recibiendo opioides presenta síntomas asociados como estreñimiento, náusea y vómito. Por esta razón decide disminuir por su propia cuenta la dosis, a pesar de que esta decisión le produce aumento del dolor.

Caso 7. Un hombre de 45 años requiere para el control del dolor que padece dosis crecientes de opioides, esquema terapéutico que ha resultado ser la única alternativa para el manejo de su sintomatología. El paciente considera que está desarrollando dependencia al medicamento por lo que le solicita a su médico suspender el opioide ya que no desea convertirse en un adicto.

Caso 8. Un médico viene tratando sin éxito el dolor crónico de un paciente no relacionado con patología cancerosa, y considera que el uso de opioides es la mejor alternativa terapéutica para el control sintomático; teme que el paciente debido a mitos alrededor de este tipo de medicamentos no acepte el tratamiento, por lo que decide, en aras del mejor beneficio del paciente, administrarlo sin su consentimiento.

Caso 9. Un hombre de 55 años, aquejado de una patología terminal, que se acompaña de sufrimiento físico y psicológico, le solicita a su médico tratante que le administre una dosis letal de opioides para terminar con su vida.

INTRODUCCIÓN

Para el análisis de los aspectos éticos en el uso de opioides para el control del dolor, se emplearán como fundamento la ética de principios, del cuidado, y la visión desde los derechos humanos y del paciente.

La ética principialista reconoce como principios bioéticos (Beauchamp y Chidress, 1979):

- **Autonomía:** reconoce el derecho que tiene cada individuo de tener su propio punto de vista, elegir y realizar acciones conforme a los valores y creencias personales. En el ámbito de la salud, es el respeto a la autodeterminación del paciente competente o quien represente sus intereses, de expresar su voluntad libre respecto a decisiones del

cuidado que lo pudieran afectar psicológica y físicamente, después de recibir la información requerida (consentimiento informado).

- Beneficencia: consiste en hacer el bien al paciente, balanceando los riesgos con los beneficios, siempre desde la perspectiva de lo que represente el mejor interés desde la autonomía del paciente; es obrar bajo la “*Lex Artis*”.
- No maleficencia: no hacer daño, no provocar dolor o sufrimiento, no producir incapacidad, y prevenir las situaciones de daño originadas en la impericia, la imprudencia o la negligencia; consiste en garantizar la seguridad del paciente.
- Justicia: consiste en tratar igualitariamente a las personas o con equidad cuando existen situaciones de vulnerabilidad, sin distinciones de sexo, raza, o ideología política o religiosa. En general tres tipos de teorías interpretan la justicia: las igualitarias (igual acceso a los bienes que toda persona racional desea), las liberales (destacan los derechos a la libertad social y económica) y las utilitaristas (se centran en una serie de criterios de los que resulta la maximización de la utilidad pública) (Vásquez, 1999).

Los doctores Tiberio Álvarez y Oscar Velásquez resumen de manera magistral en su artículo “La ética en la asistencia al paciente con dolor y sufrimiento” los más importantes aspectos éticos en el manejo del dolor, que a continuación transcribo como marco de referencia general de los dilemas en el uso de opioides en dolor (Álvarez y Velásquez, 1998):

- Aliviar el dolor es un derecho del hombre y una obligación ética del personal de la salud.
- No es ético dejar sufrir a alguien por ignorancia, temor, creencias erróneas o mala teología.
- Es ético sedar al paciente cuando el dolor ha sido refractario al tratamiento recomendado.
- No es ético instruir a las nuevas generaciones médicas en el tratamiento del dolor sólo desde el punto de vista estrictamente científico, desdeñando las dimensiones culturales, sociales, psicológicas y humanas.

- Es ético decir al paciente la verdad de su situación.
- No es ético que las autoridades e instituciones pongan trabas para la consecución, distribución y entrega de las drogas necesarias para aliviar el dolor, sobre todo los opioides.
- No es ético que las casas productoras de medicamentos propicien el uso de los más costosos.
- No es ético abandonar al paciente que sufre dolor porque ya no ofrece ventajas para la medicina científica. Lo ético es aceptar, propiciar y administrar la terapia paliativa.
- No es ético causar más dolor que el estrictamente necesario con el fin de corroborar diagnósticos o resultados investigativos.
- No es ético engañar al paciente que sufre con la administración de placebos.
- No es ético medicalizar el sufrimiento, experiencia profundamente humana e individualizada. Es importante diferenciarlo del dolor que sí tiene aproximación y control farmacológicos.
- No es ético dedicar la mayor parte de los recursos a la investigación de las enfermedades dejando de lado el alivio del dolor y la asistencia a los enfermos terminales.

La Academia Americana de Medicina del Dolor (AAPM) sigue el código de ética de la Asociación Médica Americana, pero adicionalmente declara sobre el manejo de pacientes con dolor:

- Aplicar los principios éticos básicos que rigen la práctica médica.
- Hacer los juicios éticos y clínicos con base en lo que represente el mayor interés del paciente con dolor.
- Adherencia a los principios de confidencialidad y consentimiento informado.
- Practicar los principios de beneficencia, autonomía, no maleficencia y justicia.

- Apoyar los principios de cuidado al final de la vida y paliativos como una faceta integral de la práctica médica.
- Mantener los conocimientos, habilidades y métodos prácticos necesarios para el cuidado más efectivo y eficiente de las personas que padecen sufrimiento con dolor.
- Instruir e informar a los pacientes y al público sobre la práctica ética.

El dolor no tratado produce impacto en la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes, por lo tanto éstos tienen el derecho a acceder a un adecuado manejo del dolor, sin ser discriminados en razón de su sexo, edad, religión o condición (JCAHO, 2000).

BENEFICENCIA Y NO MALEFICENCIA EN EL USO DE OPIOIDES

Mitos en el uso de opioides

Son diversas las preconcepciones que existen alrededor de los opioides que hacen que se limite su uso; algunos de los más frecuentes mitos son (Muñiz y cols., 2007; Curtiss, 2007):

- Los efectos secundarios son mayores a los beneficios que se pueden obtener. Su uso es riesgoso.
- Producen adicción.
- El uso crónico produce cambios en la personalidad, y en la capacidad cognitiva y física del individuo.
- Se asocian a dependencia (física y psicológica).
- La prescripción de sustancias controladas conduce a una supervisión del acto médico por parte de las autoridades.
- La tolerancia a los opioides se desarrolla rápidamente.
- Producen euforia.
- Solo pueden ser utilizados en pacientes que están cercanos a la muerte.

- Solo pueden ser utilizados en pacientes con cáncer.
- Las dosis necesarias para controlar el dolor son similares en todos los pacientes.
- Las formas severas de dolor solo pueden ser tratadas con formas endovenosas de opioides.

Uso de los opioides en dolor: indicaciones y efectos secundarios

Se debe reconocer que existe un uso legítimo de los analgésicos opioides en el control del dolor, agudo y crónico, en pacientes con enfermedades terminales.

La OMS recomienda el uso de la escalera analgésica constituida por tres escalones consecutivos, cuya aplicación varía de paciente a paciente y que incluyen el uso de distintos opioides menores o mayores asociados a otro tipo de medicamentos.

Los opioides son los analgésicos de primera línea en el manejo del dolor agudo de moderado a severo y en los pacientes aquejados por enfermedades terminales como el cáncer (APS, 2003). También pueden ser útiles en el dolor crónico no asociado con el cáncer aunque su utilidad a largo plazo es discutida (Aronoff, 2000; Ballantyne y Mao, 2003), y en estos casos se deben tener en cuenta los siguientes principios: los otros tratamientos indicados han fallado, el dolor muestra poder ser controlado con el uso de los opioides, el paciente asiente al tratamiento después de recibir la información requerida y haber discutido los aspectos que se consideren necesarios, y otro médico involucrado con el cuidado del paciente debe estar de acuerdo con su uso (McQuay HJ).

Ser benéfico consiste en conocer las indicaciones, modo de uso, los efectos secundarios, colaterales y eventos adversos asociados, pero se debe partir del concepto básico de que los opioides administrados adecuadamente son eficaces y seguros.

Frecuentemente se considera que los efectos secundarios del uso de opioides superan los beneficios, y, desde el punto de vista ético, basados en los principios de beneficencia y no maleficencia, es fundamental que el médico tratante los conozca y maneje preventivamente debido a que tienen impacto en la calidad de vida, morbilidad y pérdida de la adherencia

terapéutica de los pacientes con dolor crónico. La mayoría de efectos secundarios (excepto la constipación) disminuyen o desaparecen con el uso continuo de los opioides (McNicol, 2007).

Los efectos secundarios más frecuentes son constipación, náusea, vómito, vértigo, piel seca, prurito, alteración inmune y sexual, retención urinaria, alucinaciones, confusión, sedación, somnolencia, mioclonias y disforia, los cuales varían según se trate de dolor asociado a cáncer o no (McNicol y cols., 2003). Se han descrito también alteraciones mentales como ansiedad, crisis de pánico, disritmia y depresión (Sullivan y cols., 2006).

La respuesta a los opioides es de carácter individual y no tienen una dosis máxima diaria o techo para su efecto analgésico; la dosis puede ser tan alta como se necesite, manejando siempre los efectos secundarios. La morfina se puede administrar sin riesgo en dosis crecientes hasta que se alivie el dolor, sin llegar a la sobredosis, siempre y cuando se toleren los efectos secundarios. No hay dosis estandarizada de morfina, la dosis correcta es la que alivia el dolor, pudiendo variar la misma de un paciente a otro (Max y Payne, 1999).

Los efectos secundarios pueden ser manejados adicionando otro tipo de medicamentos (analgésicos no opioides), tratamiento sintomático, uso de antagonistas de los opioides (naloxona) o rotación de opioides.

La depresión respiratoria es un efecto potencialmente fatal, pero la tolerancia a este efecto se desarrolla rápidamente, y cuando se produce es asociada a la presencia de patologías como neumonía, embolia, cardiomiopatía, o la coadministración con benzodiazepinas (Lyss y Portenoy, 1997). También se ha demostrado que la morfina prescrita de manera adecuada en pacientes con dolor severo no causa depresión respiratoria, comprobado por ausencia de cambios en la saturación de oxígeno y de CO₂ (Levy, 1994; Papagallo, 1998).

Adicción, dependencia y tolerancia

La adicción, la dependencia, la tolerancia y el abuso de sustancias representan diferentes fenómenos que pueden coexistir, por lo que es importante hacer precisiones conceptuales respecto a estas definiciones:

Adicción: “es una enfermedad primaria crónica con una base genética, psicosocial y ambiental que inciden en su desarrollo y manifestación. Se

caracteriza por comportamientos que incluyen uno o más de los siguientes síntomas: impacto en el control del uso de medicamentos, con uso compulsivo, continuo, que puede producir daño” (AAPM, APS, ASAM, 2001).

Dependencia física: “adaptación a un medicamento que se manifiesta por el síndrome de abstinencia y que puede ser producida por terminación abrupta, reducción rápida de la dosis, disminución de los niveles en sangre y/o la administración de antagonistas” (AAPM, APS, ASAM, 2001).

Tolerancia: “es un estado de adaptación a la exposición a un medicamento que induce cambios, y que se manifiesta con disminución de uno o más efectos del medicamento con el paso del tiempo” (AAPM, APS, ASAM, 2001).

Seudoadicción: “es un síndrome iatrogénico producido por un subtratamiento del dolor. Se caracteriza por cambios en el comportamiento como rabia, solicitud en aumento de diferentes tipos de medicamentos y que desaparecen (al contrario de las adicciones) con un adecuado tratamiento del dolor” (Weissman y Haddox, 1989).

Abuso de sustancias: “es el uso de una medicación que causa daño a quien la usa o a otros, o cuando es empleada de otra manera diferente a como fue prescrita por el médico. En el caso de uso de opioides en dolor crónico se debe determinar previo a su inicio la historia del paciente personal y familiar respecto al abuso de sustancias. Son signos de alarma: aumento escalonado de dosis, pérdida frecuente de prescripciones, uso de drogas, venta de los medicamentos opioides, inyección de medicaciones orales” (Dews y Mekhail, 2004).

El uso de opioides para el manejo del dolor puede asociarse a tolerancia y dependencia física, pero no es usual el desarrollo de adicción, la cual se considera como un efecto no deseable idiosincrásico que depende de factores genéticos y de la vulnerabilidad biológica y psicosocial del paciente. La dependencia física es un efecto común en distintos tipos de medicamentos, y se puede manejar una vez no es requerido el opioide con la disminución progresiva. La tolerancia se desarrolla lentamente y generalmente no compromete la eficacia del tratamiento. En los pacientes con cáncer el desarrollo de una rápida tolerancia puede significar el progreso de la enfermedad (ASAM, 1997; AAPM, APS, ASAM, 2001; FSMB, 2004).

Se debe sospechar de abuso en el uso de prescripciones de opioides cuando (Wilsey y cols., 2005) ocurre:

- Venta de medicamentos prescritos.
- Pérdida de prescripciones de medicamentos.
- Robo de medicamentos.
- Inyección de fórmulas orales.
- Obtención de drogas prescritas por fuera de los sistemas de salud.
- Abuso concurrente de alcohol o de drogas ilícitas con medicamentos prescritos.
- Dosis crecientes en múltiples ocasiones o fallas en completar los regímenes prescritos a pesar de las advertencias.
- Búsqueda repetida de prescripciones de múltiples médicos o de servicios de urgencias.
- Evidencia de alteraciones en las habilidades y funciones en el trabajo, la vida familiar o socialmente relacionadas con el uso de medicamentos.

La AAPM (1997) y la APS (2004) definieron unas guías para el uso de opioides que son extensión de la buena práctica clínica, que incluyen:

- Evaluación del paciente: el estudio inicial debe incluir la historia del dolor, el impacto que tiene en la vida del paciente, examen físico, revisión de estudios diagnósticos e intervenciones previas, antecedentes en especial los relacionados con medicamentos y adicciones, así como enfermedades coexistentes
- Plan de tratamiento: este dependerá del impacto físico y psicosocial del dolor en el paciente. La administración de opioides requiere de la información de riesgos y beneficios, incluso por escrito, y de la evaluación completa del paciente.
- Interconsulta: dependiendo de la complejidad del caso y la experticia del médico tratante es posible que se requiera consultar a médicos especialistas en el manejo del dolor, especialmente en el caso de pacientes con antecedentes de adicción o comorbilidad psiquiátrica, que no contraindican el uso, pero requieren de un especial cuidado.

- Revisión periódica de la eficacia del tratamiento: se debe evaluar periódicamente el estado funcional del paciente, la analgesia continua, los efectos secundarios, la calidad de vida, las indicaciones y presencia del mal uso de los opioides.
- Documentación: se deben registrar en la historia clínica los resultados de la evaluación, las razones que soportan la prescripción de los opioides, las interconsultas realizadas, la gestión general del plan de tratamiento y las revisiones periódicas del estado del paciente.

Otra forma de controlar el abuso de opioides prescritos es mediante el seguimiento sistematizado a la formulación de distintos profesionales de la salud.

No se debe ignorar que pueden presentarse faltas éticas por parte de los profesionales de la salud en la prescripción de opioides, y estas situaciones pueden sospecharse cuando:

- No existe historia clínica, o no hay registros de la prescripción.
- El médico ignora los resultados de exámenes realizados.
- Un número inusual de medicamentos o excesivamente frecuentes.
- No es congruente la condición del paciente con el tratamiento ordenado.
- El médico ignora los signos de alarma de posible adicción en el paciente.
- Uso de nombres ficticios en las prescripciones.

Manejo del dolor con enfermedades adictivas

Sin lugar a dudas los pacientes aquejados de dolor y con enfermedades adictivas de base representan uno de los mayores retos en el manejo efectivo y seguro del dolor; más aun cuando el estrés que se asocia al dolor no controlado es un factor de riesgo en la recaída en una dependencia.

En estos casos, basados en los principios de beneficencia, autonomía y justicia se debe respetar la dignidad del paciente, balanceando el alivio del dolor con la protección contra el uso inadecuado de los opioides.

Estas son algunas de las recomendaciones para el uso de opioides en personas con riesgo de adicción (Schnoll y Finch, 1994):

- Elaborar un acuerdo por escrito en donde queden claras las reglas y las expectativas.
- Indicar dosis de medicación que sean apropiadas a la condición del paciente y titular cuando sea necesario. Recibir permanente retroalimentación de parte del paciente.
- Formular suficiente medicación, incluso pensando en las dosis de rescate.
- Indicar al paciente que en caso de tener dosis remanentes estas deben ser llevadas a la siguiente consulta en los envases originales.
- Monitorear la pérdida o robo de prescripciones.
- Obtener pruebas urinarias al azar.
- Usar analgésicos coadyuvantes si es necesario.

ASPMN (2002) recomienda para el manejo de pacientes con dolor y enfermedad adictiva:

- Pacientes con antecedentes de adicción:
 - Identificar y usar recursos disponibles para el diagnóstico y manejo de la adicción y el dolor.
 - Estimular al paciente para el uso de sistemas de soporte (familia, rehabilitadores, cuidadores) y ofrecer recursos adicionales.
 - Involucrar al paciente en el planteamiento del manejo del dolor y con su consentimiento involucrar a la familia y amigos.
 - Entregar información oral y escrita sobre el manejo del dolor que debe incluir lo que se espera de los cuidadores y el paciente.
 - Asegurarse de la adecuada implementación del plan de manejo.
 - Educar al paciente, la familia y los amigos sobre las diferencias existentes entre adicción, tolerancia y dependencia física.

- Ayudar al paciente a tomar decisiones informadas sobre sus medicamentos y opciones.
 - Seleccionar analgésicos con base en la evaluación del dolor, efectos secundarios y funcionalidad.
 - Estar preparado para emplear analgésicos y benzodiacepinas a dosis mayores de lo usual, desarrollo de tolerancia o incremento de sensibilidad al dolor.
 - Prescribir analgésicos por horario.
 - Se deben usar analgésicos orales de liberación lenta cuando sea posible.
 - En dolor agudo considerar el uso de analgesia controlada por el paciente.
 - Registrar y discutir con el paciente cualquier comportamiento inapropiado.
 - Cuando ya no sean necesarios los opioides, se deben suspender lentamente para evitar la aparición de síntomas de abstinencia.
 - Considerar métodos no farmacológicos en el tratamiento del dolor pero sin que replacen los adecuados manejos farmacológicos.
- En el caso de pacientes que son adictos activos al momento de la prescripción, además de todo lo anterior:
 - Distinguir entre pseudoadicción y adicción. Esto puede resultar difícil en el caso de dolor no controlado.
 - Evaluar y tratar los síntomas de la abstinencia por alcohol u otras drogas.
 - Si el paciente reconoce un uso inadecuado de la medicación prescrita o no prescrita, se debe hablar de ello abiertamente y alentarle a expresar cualquier temor de cómo esto puede afectar el plan de tratamiento para el manejo del dolor.
 - Evaluar trastornos psiquiátricos comórbidos (ansiedad, depresión) y administrar tratamiento si es necesario.

- Si el paciente tiene dependencia física a opioides como la morfina, evitar el uso de agonistas-antagonistas (nalbufina, butorfanol, buprenorfina, pentazocina) porque pueden precipitar un síndrome de abstinencia.
- Una vez se controle el dolor, facilitar información sobre las opciones de tratamiento para la adicción.
- En el caso de pacientes en recuperación de una adicción, además de las recomendaciones anteriores:
 - Explicar cualquier intención de utilizar los opioides u otras medicaciones psicoactivas.
 - Explicar los riesgos de salud asociados con el dolor no tratado, los cuales incluyen una recaída.
 - Alentar a los pacientes, familiares y otras personas importantes para el paciente sobre el riesgo de recaída, y ofrecer asistencia.
 - Respetar la decisión del paciente acerca de utilizar o no opioides u otras formas psicoactivas.
 - Orientar al paciente sobre el empleo de otros métodos para alivio del dolor (analgésicos corrientes, bloqueos regionales, anestésicos locales) cuando decide no utilizar analgésicos opioides.
 - Alentar la participación activa en los esfuerzos de recuperación y mantenimiento.
 - Establecer un plan terapéutico para las recaídas.
 - Si se produce una recaída, intensificar los esfuerzos de recuperación y no suspender el manejo del dolor.

AUTONOMÍA

En la práctica médica la mayor expresión del respeto a la autonomía de las personas consiste en contar con la voluntad del paciente una vez este ha recibido la información necesaria para la toma de decisiones de manera libre.

El consentimiento informado se fundamenta en algunos de los deberes que tiene el médico en la relación de cuidado (López, 2007): informar al paciente o a quien lo represente en caso de incompetencia o incapacidad, y respetar su voluntad cuando esta cumple con los requisitos para tener validez jurídica.

El médico debe brindar toda la información necesaria para que el paciente pueda a través de un proceso cognitivo, en el que están involucrados sus valores y creencias, analizar y ponderar las consecuencias de sus decisiones y finalmente expresar su voluntad respecto a aceptar o no (consentir o no) el acto diagnóstico, terapéutico o paliativo, que se le propone de manera libre (ausente de fuerza, dolo o error) para ser acatada por el médico, siempre y cuando la voluntad sea válida. La información tiene como objetivo salvar la barrera que constituye la asimetría de información en la relación médico-paciente, y debe incluir de manera general (varía según las circunstancias particulares de cada paciente) (Highton y Wierba, 2000):

- Estado de salud.
- Etiología de la dolencia (patología).
- Finalidad y naturaleza de cada intervención.
- Objetivos del acto médico.
- Opción diagnóstica o terapéutica aconsejada y otras opciones.
- Sustentación de la opción aconsejada.
- Riesgos (genéricos y específicos), molestias y consecuencias de las pruebas diagnósticas o terapéuticas.
- Pronóstico de su evolución y probabilidades de éxito.
- Posibilidades de curación o de incurabilidad.
- Consecuencias de no realizar la práctica.
- Contraindicaciones o efectos secundarios.
- Número de días probables de internación.
- Mutilaciones, limitaciones funcionales y minusvalías.
- Costos.

- Medios disponibles en la institución en donde se realizará el procedimiento.

En el caso del uso de opioides para el control del dolor o síntomas refractarios como en la situación de sedación terminal, es fundamental contar con el consentimiento del paciente de manera directa o indirecta (en terceros subrogados o mediante testamentos vitales, o actas de voluntad anticipada) para su uso.

La información debe incluir, de manera específica, la explicación sobre los más frecuentes mitos alrededor del uso de los opioides como son la adicción, la tolerancia, la dependencia o los posibles efectos secundarios.

El médico está exento de su deber de informar solo en caso de urgencias, en estado de inconciencia, en ausencia de familiares, o cuando el paciente competente expresa su deseo de no ser informado o en uso del privilegio terapéutico; es decir, cuando considera que la información puede ocasionar más daño que beneficio al paciente, situación que sólo debe ser permitida por un periodo determinado de tiempo y con previo registro en la historia clínica (Código de Ética Médica, 1981).

La American Academy of Pain Medicine recomienda que se incluya la siguiente información en las formas de consentimiento informado para el uso de opioides:

- Se establece el fin del consentimiento: es un acuerdo para proteger el acceso del paciente a las sustancias controladas y la capacidad de prescribir del médico frente al enfermo.
- Advierte sobre la controversia del beneficio del uso a largo plazo de opioides (analgésicos narcóticos), benzodiacepinas, tranquilizantes, y barbitúricos sedantes, así como el riesgo (difícil de ponderar) de un trastorno adictivo o la posibilidad de recaída en personas con antecedentes de adicción.
- Establece que debido al potencial abuso o la desviación en su uso, su prescripción debe ir acompañada de una estricta rendición de cuentas, especialmente en los casos de uso prolongado.
- Informa sobre las políticas que rigen la relación médico-paciente en el acto médico de prescripción de opioides.

- Todas las sustancias controladas debe provenir del médico que está firmando el acuerdo con el paciente o en su ausencia por el médico que él delegue a menos que se obtenga una autorización específica para una excepción.
- Todas las sustancias controladas deben ser obtenidas en la misma farmacia, siempre que sea posible; en caso contrario, esta situación debe informarse.
- El paciente debe informar al médico de la toma de nuevos medicamentos o la aparición de condiciones médicas, así como de efectos desfavorables asociados a la prescripción.
- El médico prescriptor tiene permiso para examinar todos los detalles de diagnóstico y tratamiento así como lo relacionado con la entrega de estos.
- El paciente no puede compartir o vender a otros los medicamentos prescritos.
- Los medicamentos no se deben interrumpir repentinamente, debido al riesgo de un síndrome de abstinencia.
- Existe la posibilidad de que, sin previo aviso, se realicen pruebas toxicológicas en orina o suero. La presencia de sustancias no autorizadas puede hacer que el médico tome la decisión de remitir al paciente para evaluación de trastornos adictivos.
- Debe tener cuidado y garantizar la seguridad en el almacenamiento de los medicamentos prescritos, evitando que terceros tengan acceso a ellos, incluyendo menores de edad que pudieran consumirlos accidentalmente.
- Los envases originales deben ser llevados a las consultas de control.
- Se debe dar aviso a la policía en caso de robo.
- Los medicamentos no serán sustituidos en caso de pérdida.
- Los organismos de inspección, vigilancia y control pueden hacer seguimiento a la formulación.
- El no cumplir estas políticas podría romper la relación médico-paciente.

- Para la renovación de la formulación se debe pedir cita programada que permita la evaluación del paciente, para determinar si en su mejor beneficio la terapia se continúa o no.
- Se explican riesgos y beneficios potenciales y se pregunta al paciente si han sido entendidos y si tiene preguntas adicionales.
- Firmas del paciente y el médico.

Es importante tener en cuenta que el proceso de consentimiento informado es esencialmente un proceso de comunicación en donde hay intercambio bidireccional de información. En el caso de los opioides es deber del paciente brindar la información fidedigna sobre su historia familiar y personal de adicciones pasadas o actuales, o de inadecuado uso de sustancias controladas, así como el compromiso de someterse al plan de cuidados sin emplearlas de una forma inadecuada. Debido a los riesgos inherentes a la mala utilización de los opioides (efectos secundarios, adicción, entre otros), en algunos países los equipos de salud han optado por los contratos de comportamiento con sus pacientes, en los que se especifican las consecuencias de la falta de cumplimiento en el uso acordado.

Para que la voluntad del paciente se considere como válida desde el punto de vista jurídico debe (Castaño, 1997):

- Ser emitida por el paciente o por quien se encuentre facultado.
- Provenir de una persona autónoma.
- Ser emitida por una persona capaz legalmente.
- Ser ilustrada (fundamentada en información previa).
- Estar dirigida a bienes jurídicos disponibles.
- Tener objeto y causa lícitos.
- Ser seria y exteriorizada.
- Ser oportuna.
- Estar exenta de vicios.
- No requerir formalidades.

La competencia es la “capacidad del paciente para comprender la situación a la que se enfrenta, los valores que están en juego y los cursos de acción posibles con las consecuencias previsibles de cada uno de ellos, para a continuación tomar, expresar y defender una decisión que sea coherente con su propia escala de valores”. La regla de oro es que un paciente es competente a menos que se demuestre lo contrario (Reyes y Águila, 2006).

El dolor, la depresión y el sufrimiento frecuentemente pueden ocasionar alteraciones en la competencia de un paciente; por esta razón, si existen dudas, este debe ser sometido a una valoración, bien sea por un psiquiatra o por un neurólogo. Concretamente, para el uso de opioides por un prolongado periodo de tiempo en dolor crónico de origen no oncológico se recomienda valoración previa desde el punto de vista mental (Papagallo y Heinberg, 1997).

El paciente en cualquier momento tiene el derecho de expresar su voluntad respecto a no desear un tratamiento determinado siempre y cuando se cumplan los requisitos de validez antes expuestos. Pero en el caso de rechazo al tratamiento con opioides siempre se debe descartar que no esté fundamentado en malas concepciones de su uso.

El dolor es un síntoma que frecuentemente acompaña las enfermedades terminales, y en muchos de estos casos el paciente pierde la competencia para decidir. Es un deber del médico prever estas circunstancias y de manera anticipada dialogar con el paciente sobre las alternativas terapéuticas de cuidado paliativo, que incluyen el uso de opioides, limitación del esfuerzo terapéutico y enfermedad terminal, bien sea delegando en un tercero el derecho a recibir información y decidir (subrogación) o a través de documentos en los que se especifique qué tipo de tratamientos quisiera o no recibir en caso de no poder decidir (testamentos vitales, voluntades anticipadas, directivas de cuidado) (University of Washington, 2005).

Dilemas éticos al final de la vida y uso de opioides

La Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL, 1993) precisa tres situaciones clínicas al final de la vida: enfermedad terminal, enfermedad incurable avanzada y situación de agonía.

- Enfermedad terminal “es un proceso avanzado, progresivo e incurable por los medios tecnológicos existentes, sin posibilidades razo-

nables de respuesta al tratamiento específico y con presencia de sintomatología intensa, multifactorial y cambiante que condiciona una inestabilidad en la evolución del paciente, así como un pronóstico de vida corto, inferior a seis meses”.

- Enfermedad incurable avanzada “es una patología de curso progresivo, gradual, con diverso grado de afectación de autonomía y calidad de vida, con respuesta variable al tratamiento específico, que evolucionará hacia la muerte a mediano plazo”.
- Situación de agonía, aquella “que preceda a la muerte cuando ésta se produce de forma gradual, y en la que existe deterioro físico intenso, debilidad extrema, alta frecuencia de trastornos cognitivos y de la conciencia, dificultad de relación e ingesta y pronóstico de vida en horas o días”.

La organización médica española de cuidados paliativos en el 2002, en su declaración sobre la atención médica al final de la vida, define como buena práctica clínica “la aplicación de los objetivos (dignidad y calidad de vida), principios (atención integral de enfermo y familia), y métodos (control de síntomas, soporte emocional y comunicación, cambio de organización) de los cuidados paliativos, así como la aplicación de medidas terapéuticas proporcionadas, evitando tanto la obstinación o encarnizamiento como el abandono, el alargamiento innecesario (futilidad) y el acortamiento deliberado de la vida (cacotanasia o cóctel lítico)”.

El cuidado de los pacientes al final de la vida supone diversos dilemas de índole ético de los cuales, en relación con el dolor y el uso de opioides, consideramos importante trabajar:

- Protección de la autonomía del paciente incluso cuando coexisten situaciones fisiopatológicas que pudieran alterar la competencia.
- Plan de cuidados orientado por los principios de beneficencia y no maleficencia que propenda por garantizar la ortotanasia (buena muerte) y evitar la mistanasia (abandono social y médico del paciente) y la distanasia (prolongación innecesaria del proceso de muerte por obstinación terapéutica).

El dolor no tratado es una de las causas por la cual los pacientes terminales solicitan la eutanasia en los países en los cuales está aprobada, y

hace parte de los protocolos para su aplicación, el control del dolor por los medios que sean requeridos para poder continuar con la solicitud del paciente de abreviar su vida.

Doble efecto y sedación terminal

En un paciente terminal se deben limitar todas aquellas medidas terapéuticas que no tengan como objetivo aliviar el sufrimiento, el dolor y los síntomas intercurrentes, procurando emplear todas aquellas que brinden el confort físico y espiritual, incluso si estas aceleran el proceso de la muerte de manera simultánea (doble efecto). Algunos consideran que esta denominación permite un manejo misericordioso al final de la vida, y permite conciliar el concepto de la vida como bien absoluto con aquel que considera que el bien absoluto es la dignidad de la vida y la libertad sin romper preceptos religiosos o la ley.

La sedación terminal, como parte del cuidado paliativo, ha sido denominada erróneamente eutanasia lenta (Álvarez, 1999). Los conceptos de sedación terminal y eutanasia son diferentes, y no deben ser sobrepuestos. La eutanasia activa es la intervención activa y directa para provocar en un enfermo terminal, generalmente con grandes sufrimientos, la muerte que pide de forma voluntaria y en completa libertad (Azulay, 2001).

En el artículo “Atención en la agonía y sedación del enfermo” el Dr. Jaime Boceta Osuna, presidente de la Sociedad Andaluza de Cuidados Paliativos, precisa las principales diferencias entre la sedación terminal y la eutanasia:

“La intención, en la sedación, es aliviar el sufrimiento ante determinados síntomas, disminuyendo la capacidad de percibirlo. En la eutanasia la intención es provocar la muerte, para liberar del sufrimiento. El proceso, en la sedación, debe incluir una indicación clara y contrastada. Los fármacos y las dosis se ajustan según la respuesta del paciente al sufrimiento que genera el síntoma. Esto implica su evaluación y registro en la historia. En la eutanasia, el proceso es utilizar fármacos a dosis o combinaciones letales, que garanticen una muerte rápida. Respecto al resultado, en la sedación el parámetro de respuesta es el alivio del sufrimiento, contrastado mediante su evaluación. En la eutanasia el parámetro de respuesta es la muerte. La sedación profunda anula la vida consciente, la eutanasia elimina la vida física”.

El doble efecto incluye tres condiciones en su definición clásica: intención, simultaneidad y proporcionalidad. La intención del acto debe ser buena o al menos indiferente (se busca aliviar el dolor y secundariamente se produce la muerte). Los efectos buenos y malos se siguen inmediata y simultáneamente del acto, y tiene que existir cierta proporción entre el efecto bueno y el malo (Couceiro, 2003).

El mejor ejemplo de “doble efecto” lo representa el uso de analgésicos opioides y sedantes en los pacientes terminales, que producen una sedación progresiva, controlan el dolor y que secundariamente pueden producir un efecto depresor sobre el sistema respiratorio llevando a la muerte del paciente (Gómez, 2002).

El consenso del Comité de Ética de la SECPAL (2002) diferencia conceptualmente la sedación paliativa y terminal:

- Sedación paliativa: “la administración deliberada de fármacos, en las dosis y combinaciones requeridas, para reducir la conciencia de un paciente con enfermedad avanzada o terminal, tanto como sea preciso para aliviar adecuadamente uno o más síntomas refractarios y con su consentimiento explícito, implícito o delegado”.
- Sedación terminal: “la administración deliberada de fármacos para lograr el alivio, inalcanzable con otras medidas, de un sufrimiento físico y/o psicológico, mediante la disminución suficientemente profunda y previsiblemente irreversible de la conciencia en un paciente cuya muerte se prevé muy próxima y con su consentimiento explícito, implícito o delegado”.

Las indicaciones más frecuentes para la sedación terminal son el delirium, la disnea, el dolor y el sufrimiento psicológico. Posiblemente la mayor dificultad radica en determinar cuándo es el mejor momento de iniciar la sedación terminal y monitorizarla permanentemente, de tal forma que de manera efectiva se controle el sufrimiento y el dolor del paciente y responda a su situación psicológica, biológica y necesidades particulares. Son medicamentos empleados en la sedación terminal el midazolam, el haloperidol y los opioides, mayoritariamente morfina (Couceiro y Núñez, 2004).

Son requisitos para realizar una sedación paliativa o terminal (Clavé, 2003; Porta, 2003):

- Contar con diagnóstico de enfermedad terminal.
- Presencia de un síntoma refractario a otro tipo de tratamiento siendo la sedación la única maniobra posible (se debe hacer la diferencia entre síntoma refractario y difícil que es “aquél para cuyo adecuado control se precisa una intervención terapéutica intensiva, desde el punto de vista farmacológico, instrumental o psicológico”).
- La reducción del nivel de conciencia deber ser proporcionada a los síntomas del enfermo.
- El consentimiento informado debe ser explícito por parte del paciente si es competente o quien lo represente.
- El proceso debe quedar registrado en la historia clínica.
- Valorar según los recursos disponibles.

JUSTICIA SANITARIA

Desde el principio de justicia se podría decir que se debe garantizar el alivio del sufrimiento en todos los pacientes, especialmente en las situaciones terminales, y esto significaría acceso a los opioides sin ningún tipo de restricción.

Según el informe “*Access to Pain Relief – An Essential Human Right del Hasting Center*”, el 80% de las personas que sufren de cáncer no tienen acceso al alivio del dolor. La razón de esta injusticia generalmente no son problemas en el acceso ya que los medicamentos requeridos son de bajo costo e identificados como esenciales por la OMS. La mayor barrera la constituyen, entre otras razones: la falta de entrenamiento en su uso (el 71% de los trabajadores de los cuidados paliativos en Asia y el 82% en América Latina no incluye en su formación temas relacionados con el alivio del dolor, su evaluación o el uso de opioides), malos entendidos con respecto a sus efectos secundarios, la ausencia de actividades de cuidado paliativo en los planes de salud (el 25% de los proveedores de cuidados paliativos en Asia, 35% en América Latina y el 39% en África no siempre pueden acceder a un opioide fuerte) (Jennings y cols., 2005).

De otra parte y específicamente con respecto a los opioides, una de las barreras para su uso es la disponibilidad en cantidad suficiente. La declaración de la Asociación Médica Mundial para pacientes con fuertes dolores crónicos en las enfermedades terminales, de 1990, establece la necesidad imperiosa de que los gobiernos aseguren el suministro de la cantidad de medicamentos opioides requeridos para el manejo del dolor de los pacientes.

CONCLUSIONES

- El adecuado alivio del dolor es un derecho del paciente y es un deber del médico, cuyo incumplimiento genera responsabilidades éticas y jurídicas.
- En determinados casos la buena práctica médica indica el uso de opioides para el control del dolor, en situaciones agudas y crónicas terminales o no.
- El uso de los opioides está acompañado de diversos mitos relacionados con los efectos secundarios como dependencia, tolerancia, adicción y eventos adversos fatales como la depresión respiratoria, sobre los cuales debe tener absoluta claridad el médico tratante, de tal manera que le permita orientar el proceso de información con el paciente.
- La administración de opioides se rige por los principios éticos de autonomía, beneficencia y no maleficencia y justicia.
- Con respecto a la autonomía es fundamental establecer un proceso de comunicación continuo que permita brindar al paciente toda la información necesaria sobre beneficios, riesgos, efectos secundarios y políticas de uso, de tal manera que él pueda expresar libremente su voluntad de consentir o no el tratamiento con opioides. De igual manera, en dicho proceso, es deber del paciente suministrar toda la información que permita establecer el riesgo de una adicción y hacer uso debido de estos medicamentos. No se debe olvidar que el dolor y la depresión pueden alterar la capacidad de decidir, por parte de los pacientes, y en estos casos es conveniente evaluar la competencia con el apoyo de psiquiatría o neurología.

- La beneficencia y no maleficencia inician desde una buena práctica clínica, en donde la indicación de opioides no es un fenómeno aislado. Se inicia con una evaluación adecuada, y se fundamenta en un seguimiento continuo, de tal manera que se puedan prever y manejar oportunamente los posibles efectos secundarios o desviaciones en su uso.
- Respecto a la justicia, la garantía al acceso equitativo parte desde la formación de los profesionales de la salud en el manejo del dolor que incluya el adecuado uso de los opioides, así como la disponibilidad en cantidad suficiente por parte de los estados.
- Al final de la vida, se debe buscar el confort del paciente, evitando incurrir en su abandono (mistanasia) o en la obstinación terapéutica (distanasia), encontrando el justo medio en el cuidado paliativo, en cuyo caso el dolor puede ser manejado con opioides e incluso ante la presencia de síntomas refractarios, y siguiendo cuidadosamente los protocolos de uso, se pueden indicar opioides para producir la sedación paliativa y terminal del paciente, bajo el principio ético de proporcionalidad y doble efecto. En este sentido, debe hacerse una clara diferencia entre la sedación terminal y la eutanasia, siendo dos conceptos completamente opuestos.

BIBLIOGRAFÍA

- AAPM. The use of opioids for the treatment of chronic pain. 1997. www.painmed.org/
- AAPM, APS, ASAM. Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain. 2001. <http://www.painmed.org/pdf/definition.pdf>
- Álvarez T. Aspectos de la decisión ética ante la muerte por eutanasia o suicidio asistido. *IATREIA* 1999; 12 (1): 19-26.
- Álvarez T, Velásquez O. La ética en la asistencia al paciente con dolor y sufrimiento. *Rev Col Anest* 1998; 26: 217.
- American Society of Addiction Medicine - ASAM. Public policy of ASAM: definitions related to the use of opioids in pain treatment. 1997. www.asam.org/Pain.html
- American Society for Pain Management Nursing – ASPMN. ASPMN position statement pain management in patients with addictive disease. 2002. www.aspmn.org/Organization/documents/addictions_9pt.pdf

- Aronoff F. Opioids in chronic pain management: is there a significant risk of addiction?. *Curr Med Group LLC* 2000; 4 (2).
- Azulay A. La doctrina del doble efecto y la eutanasia activa en la práctica de los cuidados paliativos. *Med Pal* 2001; 8: 113-115.
- Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1943-1953.
- Beauchamp TL, Chidress JF. *Principles of biomedical ethics*. New York: Oxford University Press, 1979.
- Castaño MP. *El Consentimiento informado del paciente en la responsabilidad médica*. Editorial TEMIS. Bogotá. 1997.
- Clavé E. Sedación profunda terminal. 2003 www.ehu.es/yvwcaroa/doc/sovpalXIVcurso/Capitulo16.pdf
- Couceiro A. La sedación de los enfermos en el contexto de los cuidados paliativos. En: *Ética y sedación en el final de la vida*. Cuadernos de la Fundación Víctor Grifols i Lucas, Barcelona, 2003; 9: 29-58.
- Couceiro A, Núñez-Olarte JM. Orientaciones para la sedación del enfermo terminal. Apéndice 1. En: Couceiro A (ed.) *Ética en cuidados paliativos*. Editorial Triacastela, 2004: 397-411.
- Curtiss, C. Myths and facts: when opioids are part of the pain management plan. www.jcaremanagement.com/html/pain__myths_and_facts.html
- Dews T, Mekhail N. Safe use of opioids in chronic noncancer pain. *Cleveland Clinic J Med* 2004; 71 (11): 897-904.
- Federation of State Medical Boards of the United States, Inc. Model policy for the use of controlled substances for the treatment of pain. 2004. http://www.fsmb.org/pdf/2004_grpol_Controlled_Substances.pdf
- Gómez-Rubi J. *Ética en la medicina crítica: conflictos al final de la vida*. Editorial Tricastela, Primera edición. 2002: 234-236.
- Highton E, Wierba S. *La relación médico paciente: el consentimiento informado*. Editorial AD HOC. Argentina. Segunda edición. 2000.
- Jennings B, Kaebnick GE, Murray TH. Improving end of life care. A Hastings Center special report. 2005. www.thehastingscenter.org/hcaccts/hcacctgmt/downloadwait.asp
- Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations Standard RI.1.2.8, JCAHO, 2000.
- Levy MH. Pharmacologic management of cancer pain. *Sem Oncol* 1994; 21: 718-739.

- Ley 23 de 1981. Código de ética médica. Colombia.
- López JM. Tratado de responsabilidad médica. Responsabilidad civil, penal, y hospitalaria. Editorial Legis. 2007.
- Lyss AP, Portenoy RK. Strategies for limiting the side effects of cancer pain therapy. *Semin Oncol* 1997; 24 (Suppl 16): S28-S34.
- Max MB, Payne R (eds). Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 4th ed. Glenview, IL. American Pain Society, 1999.
- McNicol E. Opioid side effects. *Pain Clinical Updates* 2007; 15 (2): 1-4.
- McNicol E, Horowicz N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: systematic review. *J Pain* 2003; 4 (5): 231-256.
- McQuay HJ. Opioid use in chronic pain. Clinical reader in pain relief. University of Oxford, Oxford UK. www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/wisdom/S31.html
- Muñiz M, Barrero E, Rodríguez I, et al. La toma de decisiones al final de la vida. V Congreso Mundial de Bioética. Gijón. Centro: I.E.S “Bernaldo de Quirós” de MIERES 2007.
- Papagallo M. The concept of pseudotolerance to opioids. *J Pharm Care in Pain Symptom Control* 1998; 6: 95-98.
- Papagallo M, Heinberg LJ. Ethical issues in the management of chronic nonmalignant pain. *Semin Neurol* 1997; 17 (3): 203-211.
- Porta J. Aspectos clínicos de la sedación en cuidados paliativos. En: *Ética y sedación al final de la vida. Cuadernos de la Fundación Víctor Grifols i Lucas nº 9*, 9-28, Barcelona 2003.
- Reyes M, Águila L. Consentimiento informado en pacientes sometidos a cirugía por mínimo acceso. *Rev Cubana Enfermer* 2006; 22 (4).
- Schnoll SH, Finch J. Medical education for pain and addiction: making progress toward answering a need. *J Law Med Ethics* 1994; 22: 252-256.
- SECPAL. Aspectos éticos de la sedación en cuidados paliativos. *Med Pal* 2002; 9 (1): 41-46.
- SECPAL. Cuidados Paliativos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid (España). 1993: 10.
- Sullivan M, Edlund M, Zhang L. Association between mental health disorders, problem drug use, and regular prescription opioid use. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2087-2093.
- University of Washington School of Medicine. Ethics in medicine. 2005. <http://depts.washington.edu/bioethx/>
- Vásquez R. Bioética y derecho: Fundamentos y problemas actuales. Juridificar la bioética. Fondo de la cultura económica de México, 1999.

Weissman DE, Haddox JD. Opioid pseudoaddiction-an iatrogenic syndrome. *Pain* 1989; 36 (3): 363-366.

Wilsey B, Fishman S, Oqden C. Prescription opioid abuse in the emergency department. *J Law Med Ethics* 2005; 33 (4): 770-782.

