

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**ANÁLISIS DE LA FARMACODEPENDENCIA  
GENERADA POR EL TRAMADOL EN EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DOLOR  
CRÓNICO NO ONCOLÓGICO**

**ESTUDIANTE**

**CINDY RODRÍGUEZ RAMÍREZ**

**TUTORA**

**DRA. YAJAIRA QUESADA ROJAS**

**SAN JOSE, II CUATRIMESTRE 2018**

## Contenido

Dedicatoria .....	12
Agradecimientos.....	13
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	15
Planteamiento del problema .....	15
Objetivos .....	17
Objetivo General.....	17
Objetivos Específicos .....	17
Justificación.....	18
Antecedentes .....	20
Historia .....	20
Internacionales.....	21
Nacionales .....	25
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	28
Dolor.....	28
Tipos de dolor .....	28
Dolor agudo .....	28
Dolor crónico .....	29
Dolor nociceptivo.....	29
Dolor neuropático .....	30
Dolor psicógeno .....	30
Fisiología del dolor .....	30
Receptores del dolor .....	31
Estructuras y zonas cerebrales .....	34

Control del dolor a nivel endógeno.....	35
Fisiopatología del dolor .....	41
Hiperexpresión génica .....	42
Cambio del fenotipo de las fibras aferentes primarias.....	42
Fenómeno de “sprouting” o arborización de las fibras de tipo A .....	42
Criterios diagnósticos del dolor crónico.....	43
Diagnóstico del historial clínico en el paciente con dolor crónico .....	44
Diagnóstico del examen físico en el paciente con dolor crónico.....	46
Diagnóstico del examen psico-social en el paciente con dolor crónico.....	47
Diagnóstico de la impresión diagnóstica en el paciente con dolor crónico .....	47
Tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico .....	47
Algoritmos de tratamiento de dolor crónico no oncológico .....	48
Analgésicos no opioides .....	50
Mecanismo de acción de los AINE.....	50
Uso de AINEs en la práctica clínica .....	51
Efectos secundarios de los AINE.....	52
Interacciones medicamentosas producidas de los AINE .....	54
Analgésicos opioides .....	55
Mecanismo de acción de los fármacos opioides .....	55
Clasificación de los fármacos opioides.....	57
Uso de los opioides en la práctica clínica .....	57
Efectos adversos de los opioides.....	67
Efectos a largo plazo de los opioides sobre el SNC.....	68
Coanalgésicos .....	79
Anticonvulsivantes.....	79

Antidepresivos .....	80
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO .....	82
Método .....	82
Fuentes de información .....	82
Categorías de análisis .....	89
Categoría 1: Factores de riesgo .....	89
Categoría 2: Características sociodemográficas .....	90
Categoría 3: Técnicas de prevención y farmacoterapia.....	90
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	91
Factores de riesgo.....	91
Características sociodemográficas .....	97
Técnicas de Prevención y Farmacoterapia .....	103
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	111
Conclusiones .....	111
Recomendaciones.....	114
REFERENCIAS .....	117

## Índice de tablas

Tabla 1: Clasificación de los nociceptores a nivel neuroquímico .....	32
Tabla 2: Transmisores, receptores y acciones .....	33
Tabla 3: Dolor Fisiopatológico que prevalece en el paciente .....	43
Tabla 4: Escala de actividad del ECOG .....	46
Tabla 5: Índice de Karnofsky .....	46
Tabla 6: Escalera analgésica de la OMS .....	48
Tabla 7: Antiinflamatorios de uso frecuente .....	51
Tabla 8: Efectos gastrointestinales de los AINE a dosis antiinflamatorias .....	52
Tabla 9: Interacciones frecuentes por el uso de AINEs .....	54
Tabla 10: Receptores opioides y sus características.....	56
Tabla 11: Fármacos transmisores y efecto sobre receptor opioide .....	57
Tabla 12: Fármacos opioides más utilizados en dolor crónico .....	58
Tabla 13: Síntomas de abstinencia generados con el tramadol, que se relacionan con los efectos típicos de ISRS y opiáceos .....	65
Tabla 14: Interacciones del tramadol .....	67
Tabla 15: Diagnóstico de trastorno asociado al consumo de opioides.....	70
Tabla 16: Diferencias entre un paciente con dolor y trastornos por uso de opioides.....	71
Tabla 17: Factores que implican mayor riesgo de abuso de analgésicos opioides en las mujeres.	72
Tabla 18: Fármacos anticomiciales .....	79
Tabla 19: Fármacos antidepresivos .....	81
Tabla 20: Fuentes de información.....	83
Tabla 21: Resumen de artículos que establecen los factores de riesgo presentes en la farmacodependencia al tramadol en pacientes con dolor crónico no oncológico .....	91
Tabla 22: Características sociodemográficas de pacientes con dolor crónico no oncológico, farmacodependientes al tramadol.....	97
Tabla 23: Resumen de artículos que establecen la farmacoterapia y prevención de la farmacodependencia del tramadol.....	103

## Índice de figuras

Figura 1: Fibras de conducción del estímulo doloroso .....	34
Figura 2: Áreas del cerebro activadas por un estímulo nocivo .....	35
Figura 3: A. Transmisión del dolor; B. Modulación del dolor.....	36
Figura 4: Organización del sistema analgésico endógeno que modula la transmisión neuronal ...	38
Figura 5: Mecanismo de analgesia por vía opioide.....	40
Figura 6: Escala de Eva.....	45
Figura 7: Algoritmo de tratamiento farmacológico del dolor nociceptivo.....	49
Figura 8: Algoritmo de tratamiento farmacológico del dolor neuropático .....	49
Figura 9: Estructura 2D tramadol.....	62
Figura 10: Metabolismo de tramadol .....	63
Figura 11: Circular sobre la venta de tramadol con receta.....	78

## **Dedicatoria**

A mi madre, Evelia Ramírez Muñoz, que me dio la vida y me enseñó a vivirla; que con sus muestras de amor, apoyo y consejos, me ha alentado a seguir adelante, perseverar y ser mejor persona cada día.

Cindy Rodríguez Ramírez

## Agradecimientos

Le agradezco a Dios, por cada momento y detalle, durante la realización de mi tesis, por cada día en el que me permitió despertar con vida, y continuar con salud; así mismo por haberme acompañado y guiado cada minuto, dándome sabiduría y fortaleza para seguir adelante. Por todas las bendiciones recibidas, recordándome que siempre está presente en mi vida.

A mi madre, Evelia Ramírez Muñoz, por el apoyo incondicional y la confianza puesta, por tanto esfuerzo y sacrificio que ha tenido que hacer, para que yo terminara mi carrera. A mi hermana Evelyn, por tenerme siempre presente en sus oraciones y ayudarme a mamá todo este tiempo; ahora me corresponde a mí ayudarla a usted para verla graduada próximamente. A mi cuñada, Wendy Rojas León, por toda la ayuda profesional que me facilitó, por la paciencia, apoyo y consejos que recibí a lo largo de este tiempo.

A todos mis compañeros de la universidad, que fueron de gran ayuda en mi desarrollo académico; cada uno contribuyó con experiencias que me permitieron crecer como persona. Agradezco en especial a Marcela Hernández, por ser mi amiga y consejera, siempre presente, ayudándome a superar cada reto. Gracias por su apoyo y comprensión en todo este tiempo.

A los profesores, agradezco cada detalle y momento dedicado para aclarar cualquier tipo de duda que me surgiera, por la calidad y empeño en cada clase, que con su ayuda, contribuyeron a mi formación académica y profesional, compartiendo su experiencia y conocimientos. A mi tutora, Yajaira Quesada Rojas, por su paciencia y dedicación para la elaboración de esta investigación.

## Resumen

La presente investigación tiene como tema el análisis de la farmacodependencia generada por el tramadol en el tratamiento de pacientes con dolor crónico no oncológico, donde se plantea como objetivo general analizar la farmacodependencia generada por el tramadol en el tratamiento de pacientes con dolor crónico no oncológico. El dolor crónico es un importante problema de salud que genera una experiencia estresante, presentando características como miedo, depresión, ansiedad y sensación de incapacidad en el paciente, y en la mayoría de casos se trata con medicamentos AINE u opioides.

Un fármaco opioide muy utilizado es el tramadol, el cual fue considerado durante mucho tiempo como un medicamento con efectos secundarios menores, si se comparaba con algunos de los otros; sin embargo, estudios posteriores indicaron mayor riesgo de adicción, el cual aumenta si el medicamento es tomado en cantidades mayores a la dosis recomendada y durante mucho tiempo, produciendo dependencia física y psicológica (Rojas, 2001, p. 55).

El enfoque de esta investigación es una revisión bibliográfica de tipo descriptivo. Se logró determinar que, dentro de los factores de riesgo de la farmacodependencia al tramadol, se encuentran los trastornos psiquiátricos, el alcoholismo, tabaquismo, abuso de sustancias psicoactivas, las variables genéticas y la prescripción médica. Así mismo, dentro de las características sociodemográficas, se encontró que es más frecuente que la farmacodependencia se presente en mujeres, donde la edad es variable (de los 11 a los 69 años) y las patologías que se presentan son: hipertensión, diabetes, hiperlipidemias e hipotiroidismo.

Se les recomienda, a los farmacéuticos, dispensar el tramadol bajo receta médica, para lograr disminuir la incidencia y prevalencia de la farmacodependencia al tramadol, así como aplicar la atención farmacéutica a los pacientes con dolor crónico no oncológico que presenten características de abuso del fármaco, garantizando una mejora en la calidad de vida.

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

El tramadol es un fármaco de potencia moderada para el alivio del dolor, muy utilizado a nivel mundial, ya que el mismo funciona por dos mecanismos de acción distintos: como un opioide débil, bloqueando los receptores mu (modulador del dolor a nivel central) y a su vez, bloqueando los receptores presinápticos de serotonina y norepinefrina (modulador del dolor a nivel periférico). (Rosenstein, y Del Campo, 2007, p. 1835).

El tramadol está indicado para tratar el dolor moderado a intenso; tiene una amplia gama de aplicaciones tanto agudas (dolor posoperatorio, traumático) como crónicas (cáncer y no cáncer). En dolor agudo, el tramadol puede ser apropiado cuando los analgésicos no opioides son ineficaces o contraindicados. (Organización Mundial de la Salud, 2014, p. 15). El principal problema del tramadol radica en el potencial de dependencia, síndrome de abstinencia y tolerancia, que se favorece en el tratamiento a largo plazo, ya que el paciente crea tolerancia en dosis terapéuticas, o dependencia por aumento de las dosis inicialmente prescritas. Este fenómeno ocurre por múltiples causas, entre ellas el miedo a sentir dolor. (Rojas, 2001, p. 55).

Según García, Alarcón, Sánchez, Agudelo y Zuluaga, (2016, p. 2), la población que se administra dicho fármaco, inicialmente lo hace mediante una prescripción médica, pero existe un riesgo muy alto de generarse tolerancia y dependencia. Un ejemplo de ello es que, en Estados Unidos, en el periodo 2001 al 2011, veinticinco millones de personas obtuvieron opiáceos con prescripción legal para usos no médicos. Más del 10% de las admisiones para el tratamiento del abuso de opiáceos en este país y 16.651 muertes se atribuyeron a medicamentos opiáceos recetados. Actualmente, en Australia y Nueva Zelanda, el abuso y la dependencia de los opiáceos es al menos tres veces más común que los trastornos similares inducidos por la heroína.

Existen varios casos letales de intoxicación con tramadol, que causan “disminución del estado de conciencia, miosis puntiforme, depresión respiratoria, retención urinaria, disminución de la temperatura cutánea, flush (por descarga de histamina) e hipotonía; además de los efectos propios de los opiáceos (crisis convulsivas, hipertensión arterial, taquicardia y agitación)” al superar la dosis máxima diaria. (Montero y Jiménez, 2010, p. 674).

Esta situación es alarmante, ya que afecta a nivel mundial, tal como lo publicó el medio de prensa “El Confidencial”, en el cual se anotó que China, Irlanda del Norte, Egipto y Ucrania son algunos de los países donde este medicamento ha provocado alarma social, y las principales razones por las que se consume de manera masiva es por la facilidad de acceso, la poca regulación existente y los rápidos y potentes efectos que causa en el organismo. Adicionalmente, se informa que en Irlanda del Norte la muerte por tramadol ha aumentado de un 9% en 1996 a un 41% para el 2012 (Barnés, 2016, párr. 2-3).

Costa Rica no es la excepción: en la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal del Organismo de Investigación Judicial de Costa Rica, en el periodo 2007-2011, se analizaron 497 defunciones por intoxicaciones en general, y la segunda causa más común fue por los medicamentos, entre ellos los analgésicos opioides, donde se destacaron oxicodona, meperidina, tramadol, metadona y morfina (Arroyo, Sala, Arias, 2014, pp. 58-62).

Así mismo, el Ministerio de Salud de Costa Rica, como ente regulador, en el 2010, emitió una circular donde se prohíbe, a todos los regentes farmacéuticos, la dispensación del tramadol sin receta médica, por un aumento en las cifras de consumo y potencial de dependencia. Sin embargo, al no estar incluido como sustancia estupefaciente, el control por parte de esta entidad no es tan riguroso. (Morales, 2010, p. 1).

A raíz de esta problemática, se genera la siguiente pregunta de investigación: ¿cómo se puede disminuir la dependencia y tolerancia al tramadol en el tratamiento de pacientes con dolor crónico no oncológico?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Analizar la farmacodependencia generada por el tramadol en el tratamiento de pacientes con dolor crónico no oncológico.

### **Objetivos Específicos**

Establecer los factores de riesgo que influyen en la farmacodependencia al tramadol en pacientes con dolor crónico no oncológico, y con esto evitar administrar el medicamento a individuos con mayor peligro de adicción.

Determinar las características sociodemográficas que presentan los pacientes farmacodependientes al tramadol que presentan dolor crónico no oncológico, y con esto, establecer un perfil de abuso en esta población.

Reconocer la farmacoterapia para el manejo de la farmacodependencia al tramadol, así como las técnicas de prevención, con el fin de disminuir la incidencia y prevalencia del consumo de este fármaco.

## Justificación

El dolor crónico es un importante problema de salud que genera una experiencia estresante, presentando características como miedo, depresión, ansiedad y sensación de incapacidad en el paciente, y la mayoría de casos se trata con medicamentos AINEs u opioides. Un fármaco opioide muy utilizado es el tramadol, el cual fue considerado durante mucho tiempo como un medicamento con efectos secundarios menores, si se comparaba con algunos otros; sin embargo, estudios posteriores indicaron mayor riesgo de adicción, mismo que aumenta si el medicamento es tomado en cantidades mayores a la dosis recomendada y durante mucho tiempo, produciendo dependencia física y psicológica (Rojas, 2001, p. 55).

Debido a lo anterior, es conveniente realizar esta investigación, con el fin de conocer la realidad actual sobre el consumo de un opioide débil que tiene escasa regulación sanitaria, y la misma sirva como herramienta de proyección en otras investigaciones, ya que, al analizar los estudios nacionales sobre este tema, no se conoce ningún reporte actual que involucre todas las variables detalladas en esta tesis, pretendiendo, así, llenar un vacío de conocimiento en la población, tal como lo indica la publicación “International Association for Hospice and Palliative Care”: una de las causas del tratamiento insuficiente del dolor es la falta de educación de los profesionales de la salud sobre el uso adecuado de los analgésicos, principalmente los opioides, por lo que con la educación y recomendaciones se garantiza la seguridad en el uso de estos (2012, p. 2).

Cabe reiterar que, aunque los fármacos opioides prescritos a los pacientes tienen indicación médica, el consumo a largo plazo les va desarrollando farmacodependencia, y continúan consumiendo el medicamento, con la finalidad de obtener cambios que se denominan “agradables en el estado de ánimo”, seguidos de un periodo de somnolencia, relajación y sedación, que posteriormente genera el síndrome de abstinencia y obliga de nuevo al consumo de la sustancia. (Fernández, 2016, p. 4).

Entre los motivos, que justifican realizar esta investigación, se encuentra que la población en general se verá beneficiada, creando conciencia sobre el consumo del fármaco, solicitando

ayuda a los centros de salud y logrando disminuir la dependencia y la tolerancia, así como las complicaciones fisiológicas, sociales y psicológicas generadas por el consumo del fármaco. Esto surge a raíz de una problemática nacional, donde se evidencia un aumento progresivo del consumo del tramadol, como lo menciona el medio de prensa escrita “La Nación”, en el artículo “Preocupa creciente adicción de pacientes a medicina tramadol”, donde se demuestra, en el 2010, que los casos de abuso en el consumo del tramadol estaban en aumento en comparación con años anteriores. (2010, párr. 2).

Tal como lo menciona Acuña (2014, p. 666), quien indica que las consecuencias son graves, ya que favorece el consumo ilegal del fármaco de manera continua, el tráfico de medicamentos y las consultas a servicios de urgencias por problemas relacionados con el consumo, todo sumado al aumento de muertes por sobredosis. Lo anterior se complementa con los datos suministrados por la Organización Mundial de la Salud (2017), ya que han informado fallecimientos por sobredosis de tramadol en Francia y Estados Unidos, e indica que su riesgo de abuso puede ser comparable al de la codeína.

En concordancia con lo anterior, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2017), en su informe, indica que el consumo de tramadol de 2008 a 2015 ha aumentado en un 83.59%, y el uso de estos medicamentos se asocia con el desarrollo de dependencia física y adicción. Además, expone que la dependencia suele ir acompañada de la tolerancia, y que suele ser difícil para un médico evaluar si un paciente está desarrollando un problema con la droga, o si tiene una necesidad médica real de dosis más altas para controlar sus síntomas.

Así mismo, un estudio realizado en 2015 por Sandí, de la Universidad de Costa Rica, en combinación con el Hospital San Juan de Dios, nos informa que en nuestro país ha ocurrido un aumento en el consumo de analgésicos opioides del 2003 al 2011 y, según la investigación realizada por el autor, en la Dirección de Drogas Estupefacientes y Psicotrópicas del Ministerio de Salud, se reportó un aumento significativo en el consumo de opioides en el sector de salud pública y privada. De la misma manera, los datos facilitados por el servicio de atención a pacientes en Costa Rica también reportaron que por consumo de opioides (por tramadol específicamente), se atendió un

paciente en el 2006, 4 en el 2008 y 11 en el 2010, lo que indica una tendencia al aumento de casos al transcurrir los años.

Por otra parte, se pretende, a partir de este estudio, que en la práctica se logre prevenir la tolerancia y dependencia al tramadol, al identificar, por parte de los profesionales de la salud, las causas y características de los pacientes dependientes del fármaco. Así mismo, al ser este estudio de acceso a la población en general, cada individuo se puede autoanalizar, para saber si realmente está necesitando el fármaco para tratar el dolor crónico, o en el proceso está padeciendo una dependencia, con el fin de buscar ayuda por medio de instituciones especializadas en farmacodependencia y estas, por medio de terapias farmacológicas y psicológicas, puedan lograr disminuir la prevalencia. Lo anterior se respalda con información tomada de la Organización Mundial de la Salud (OMS), donde indica que las personas dependientes de los opioides son la población más vulnerable a sufrir intoxicaciones y estas, en algunos casos, causan la muerte. La incidencia de los casos mortales es de un 0.65% anual. Los casos de sobredosis no mortal son mucho más frecuentes que los casos mortales de sobredosis de opioides. (OMS, 2014).

### **Antecedentes**

En este apartado se ordenan cronológicamente las fuentes de información que se recabaron en las principales bibliotecas del país, así como de las distintas bases de datos: Binasss, Scielo, Pubmed, Redalyc, Dialnet, ScienceDirect, Revista Médica Costarricense y Google Académico.

### **Historia**

El tramadol fue creado por una compañía farmacéutica alemana (Grünenthal) -que se especializa en el tratamiento del dolor- en 1962. El medicamento fue probado durante 15 años en Alemania y posteriormente fue admitido y comercializado en el mercado extranjero en 1977. Se prescribe ampliamente en todo el mundo para aliviar el dolor. Sin embargo, no fue hasta 1995 que el medicamento estuvo disponible en los Estados Unidos. (Zhang y Liu, 2013, p. 1).

## **Internacionales**

Como se evidenció anteriormente en la historia del tramadol, a nivel internacional se plasmaron investigaciones, como la realizada en España por Casals y Samper, en el estudio “Efectividad, tolerabilidad y calidad de vida en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, con tramadol de liberación controlada en dosis única diaria”, en 2004, con un método prospectivo, observacional, multicéntrico de farmacoepidemiología. Se estudiaron 907 pacientes, donde el 52.92% de ellos sufría lumbalgia y el 33.96% osteoartritis. Para evaluar la efectividad del fármaco se registraron las características antropométricas, el tipo de dolor, su intensidad y su repercusión sobre el sueño y la calidad de vida. Al administrar el tramadol, se observó un descenso significativo en todos los indicadores de dolor desde la primera semana de tratamiento, por lo que demostró ser altamente efectivo en la reducción del dolor. La tolerabilidad fue buena, registrándose una reducida tasa de efectos adversos y leves. Las náuseas y vómitos fueron los que tuvieron mayor incidencia.

Por otra parte, en ese mismo país se realizó el estudio “Epidemiología, prevalencia y calidad de vida del dolor crónico no oncológico. Estudio ITACA” (2004). Según Casals y Samper, el resultado global obtenido de la población incluida en el estudio ITACA fue que la mayor parte de los pacientes pertenecían al sexo femenino, con una edad comprendida entre 55 y 70 años, padecían principalmente dolor crónico de origen lumbar degenerativo o inflamatorio, con una evolución media del mismo de  $5.2 \pm 6.31$  años, vivían en familia, tenían sobrepeso y habitaban en zonas urbanas. Existe una relación directa entre la intensidad del dolor y el grado de afectación de la calidad de vida de los pacientes.

Así mismo, en el 2006, en un estudio realizado por Adams et al., en Estados Unidos, con el nombre “A Comparison of the Abuse Liability of Tramadol, NSAIDs, and Hydrocodone in Patients with Chronic Pain”, donde se midió la prevalencia del abuso de tramadol, en comparación con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los analgésicos que contienen hidrocodona en pacientes con dolor crónico no oncológico. Se evaluó un total de 11,352 sujetos, a quienes se les administró, de manera aleatoria, cada fármaco, durante doce meses. Se desarrolló un algoritmo llamado “Índice de abuso” para identificar a los sujetos que estaban abusando del

medicamento. Los resultados de este estudio indicaron que la tasa de prevalencia de abuso era similar para tramadol y los AINE, ambos significativamente menores que la tasa de hidrocodona.

En ese mismo año, en España, se publicó el estudio “Valoración de la actitud terapéutica ante el paciente con dolor crónico en las Unidades de Dolor en España. Estudio STEP”, donde Rodríguez analizó cuál era el grado de cumplimiento de las recomendaciones de la escalera Analgésica de la OMS en los pacientes con dolor crónico no oncológico, tratados en las Unidades del Dolor españolas. Se recogió información de un total de 600 pacientes, quienes acudieron a las unidades del dolor por presentar dolor crónico en el momento de su inclusión. Se obtuvo, como resultado, que todavía se continúan aplicando las normativas emanadas de la OMS para tratar el dolor crónico no neuropático; sin embargo, cuando el dolor es neuropático, estas guías no se cumplen.

Así mismo, en Irán se realizó un estudio denominado “Factors related to seizure in tramadol poisoning and its blood concentration”, que comprendía el periodo de marzo de 2008 hasta marzo de 2009, donde Taghaddosinejad, Mehrpour, Seghatoleslami, Abdollahi y Dart, en el 2011, examinaron la relación entre las convulsiones y la concentración plasmática de tramadol en pacientes con intoxicación por tramadol. Se incluyeron todos los pacientes ingresados con antecedentes de sobredosis de tramadol, acompañados de inconsciencia o convulsiones derivadas en el Centro de intoxicación hospitalaria de Baharloo. La edad promedio fue de 22.9 años (rango, 14-50 años). La sobredosis intencional fue el modo más común de intoxicación (51.9%). Aunque las dosis más altas de tramadol estuvieron relacionadas con una mayor concentración en sangre, las concentraciones de tramadol en sangre no se asociaron con convulsiones.

Además, en Colombia, Moyano y Figueras, en el 2012, publicaron el estudio “A review of opioid prescription in a teaching hospital in Colombia”, donde se realizó una revisión retrospectiva de la prescripción de opiáceos (morfina, hidromorfona, petidina, fentanilo, oxicodona, metadona, codeína, hidrocodona y tramadol). La información se obtuvo de la base de datos de farmacias y registros médicos. El período de estudio fue de un mes, en julio de 2009, en un hospital universitario multidisciplinar en Bogotá, Colombia. El analgésico opioide más prescrito

fue tramadol, prescrito a 606 pacientes (52.42%); 305 (50.33%), quienes tenían menos de 44 años y 113 (18.65%), con más de 65 años.

Por otra parte, en el artículo “The investigation of tramadol dependence with no history of substance abuse: a cross-sectional survey of spontaneously reported cases in Guangzhou city, China” (“La investigación de la dependencia del tramadol sin historial de abuso de sustancias: una encuesta transversal de casos informados espontáneamente en la ciudad de Guangzhou, China”), publicado por Zhang y Liu en el 2013, la dependencia física del tramadol se evaluó usando la escala de extracción de opiáceos (OWS), y la dependencia psicológica fue evaluada por el Centro de Investigación de Adicción Inventario (ARCI-CV). Se obtuvo, como resultado, que el tramadol sin historial de abuso de sustancias tiene un claro riesgo de producir adicción, bajo el abuso infrecuente a largo plazo y las altas dosis.

Posterior a ese estudio, Nabil, en el 2014, realizó, en Egipto, la investigación denominada “An epidemiological study of tramadol HCl dependence in an outpatient addiction clinic at Heliopolis Psychiatric Hospital”. El objetivo de este estudio fue detectar la prevalencia de la dependencia al HCl de tramadol entre los adictos a sustancias, evaluar la gravedad de la adicción, reconocer los trastornos psiquiátricos comórbidos, e identificar los factores de riesgo para comenzar el abuso del tramadol. Se conformó un grupo con 330 abusadores de sustancias egipcias. Se les sometió a una hoja de entrevista, una entrevista clínica estructurada para diagnosticar trastornos psiquiátricos, la escala del índice de severidad de la adicción y el análisis de orina para el abuso de sustancias. La prevalencia de la dependencia al HCl de tramadol, según todos los adictos a sustancias, fue del 49%. La prevalencia de trastornos psiquiátricos comórbidos fue del 43%. Al estudiar los factores de riesgo para el abuso de tramadol, se encontró que el propósito sexual y el efecto placentero fueron los predictores más potentes.

También, en el 2014, en Colombia, se diseñó un estudio denominado “Consumo de opioides en pacientes hospitalizados en un centro oncológico”, realizado por Antolinez, Pérez, Molina y López, con un método descriptivo de corte transversal, con el objetivo de determinar la prevalencia y, a su vez, medir el consumo hospitalario de opioide en una población de pacientes con diagnóstico de cáncer, hospitalizados en los diferentes servicios del Instituto Nacional de

Cancerología de Colombia. La prevalencia del consumo de medicamentos tipo opioides fue de 61.4%, siendo más frecuente en mujeres (56.6%) que en hombres (43.3%). La población pediátrica con consumo opioide corresponde solo a un 5.3%. En cuanto a dolor crónico, el 68% de los pacientes tenía formulación de opioide potente (morfina, hidromorfona, oxicodona, fentanilo o metadona), con predominio del uso de morfina (47%); un 32% utilizó opioide débil (tramadol). El estudio concluye que se debe realizar seguimiento periódico de las características de uso de medicamentos opioides y el cálculo del consumo del mismo como medida de control y educación en los pacientes.

Así mismo, en el 2015, en Irán, Khosrojerdi, Alipour, Hassan, Shokooh, Adab, y Afshari realizaron el estudio “Tramadol half life is dose dependent in overdose”, en el que lograron investigar la vida media del tramadol como una variable toxicocinética crítica en la sobredosis. Se recogieron muestras de sangre de cada paciente al ingreso, y se repitieron. La semivida media de tramadol en sobredosis es de 9.24 horas, que es notablemente más alta que la medida en estudios farmacocinéticos. También se determinó que la vida media de tramadol depende de la dosis en caso de sobredosis, lo que puede explicar las consecuencias adicionales de sobredosis graves.

Por otra parte, en España, en el 2016 se hizo la tesis de grado denominada “Estudio sobre el papel de enfermería en la dependencia a opioides”, realizada por Fernández, por medio de revisión bibliográfica, que consistía en analizar el papel de la enfermería en la dependencia a opioides y cuáles pacientes estaban en mayor riesgo, cómo prevenir la dependencia y el tratamiento farmacológico adecuado en caso de existir la dependencia. Como resultado, en este estudio se obtuvo que la enfermería es de suma importancia en la dependencia a opioides, ya que es el área encargada de tomar los datos del paciente, y posteriormente administrar la terapia opioide más eficaz según el médico tratante, además de realizar la toma de muestras de orina para detectar que se sigue el protocolo estipulado en caso de dependencia; por otra parte, se concluyó que el tratamiento para tratar la adicción debe ser de dos tipos: farmacológico y psicológico.

En ese mismo año, en Colombia, en estudio realizado por García, Alarcón, Sánchez, Agudelo y Zuluaga denominado “Dependence to legally prescribed opioid analgesics in a university hospital in Medellin-Colombia: an observational study” (“Dependencia de analgésicos

opioides prescritos legalmente en un hospital universitario de Medellín-Colombia: un estudio observacional”) por medio de ese estudio observacional se identificó a pacientes con desórdenes relacionados con opioides en el periodo de 2011-2014. Se determinó que, de los 60 pacientes estudiados, 37 de ellos consumían tramadol, solo o en combinación con algún otro opioide, y el 90% del consumo de opioides se realizaba por automedicación, aunque inicialmente se había administrado el fármaco por prescripción médica, para tratar algún tipo de dolor.

A su vez, en el 2017, los autores Cooper, Willis, Fuller, Benecke, Leighton-Scott, Andersohn y Knaggs realizaron el estudio en Reino Unido: “Prevalence and incidence trends for diagnosed prescription opioid use disorders in the United Kingdom”, donde se midieron las tasas de prevalencia e incidencia de opioides de 2008 a 2012. Las tendencias en la tasa de incidencia durante el estudio fueron estables (para codeína y tramadol), y el fármaco opioide que se prescribió con mayor frecuencia en los 6 meses anteriores al diagnóstico de un trastorno por consumo de opiáceos fue codeína (43.4%) seguido de dihidrocodeína (35.8%), tramadol (23.2%), morfina (9.2%), buprenorfina (6.2%), oxicodona (5.2%) y fentanilo (3.9%).

Por otro lado, Rehab, Mahgoub, El-Hadidy, Abo El Hoda y Atrouny, en el 2017, diseñaron el estudio “A study of opioid dependence among Mansoura University students”, que se llevó a cabo en 700 estudiantes varones, con edades entre 18 y 25 años. Todos los estudiantes fueron evaluados mediante entrevista y detección de drogas en orina. Se determinó que la prevalencia en la dependencia del tramadol entre los estudiantes de la Universidad de Mansoura, Egipto, era más alta que la dependencia de la heroína. Además, la dependencia de los opioides tiene secuelas biológicas y psiquiátricas negativas, lo que contrasta con los conceptos falsos de la dependencia de los opioides.

## **Nacionales**

A nivel nacional también se han realizado estudios similares, como el realizado en el 2014 por la Sección de Patología Forense del Departamento de Medicina Legal del Organismo de Investigación Judicial, con el nombre “Tendencia de la mortalidad por casos de intoxicaciones en

Costa Rica”, donde se identificó que, en el periodo 2007-2011, por medio de un estudio descriptivo, se analizaron las 497 defunciones producidas por intoxicaciones en Costa Rica. Se obtuvo que la segunda causa de muerte por intoxicaciones más común es por los medicamentos, entre ellos los analgésicos opioides, y se destacan oxicodona, meperidina, tramadol, metadona y morfina (Arroyo, Sala, Arias., 2014, pp. 58-62).

Por otra parte, en el 2008, el doctor Ávalos, en su tesis de posgrado de geriatría y gerontología de la Universidad de Costa Rica, realizó el estudio “Depresión en pacientes geriátricos con dolor crónico de difícil control”, en el Centro Nacional de Dolor y Cuidados Paliativos, con el objetivo de determinar la depresión en el adulto mayor por sufrir dolor crónico, así como el uso de opioides para el dolor crónico de difícil manejo en los pacientes deprimidos y no deprimidos. Dicho estudio fue de tipo transversal descriptivo y analítico. Se analizaron los expedientes de 110 adultos mayores, de los cuales el 64.5% fueron mujeres, 35.5% hombres, los pacientes depresivos en general fueron el 31% de todos los adultos mayores evaluados. El 78% de la población fue prescrita con opioides, siendo el tramadol el fármaco más utilizado (80%) para ambos grupos. Se concluyó que el tipo de dolor más prevalente fue el nociceptivo, que la depresión no estaba relacionada con la edad de los pacientes, y los coadyuvantes más utilizados fueron los antidepresivos tricíclicos a dosis bajas.

En ese mismo año, Chavarría y Robles publicaron, en la tesis para optar por el grado en licenciatura en Trabajo Social de la Universidad de Costa Rica, el estudio “Influencia de los factores protectores ambientales e individuales en el proceso de resiliencia en hombres recuperados de la adicción a sustancias psicoactivas residentes en el cantón de San Ramón”, realizada en Hogar Crea San Ramón, de marzo a noviembre de 2007, que tuvo por objetivo analizar la relación que existe entre los factores protectores ambientales e individuales y los procesos de resiliencia en hombres adictos a sustancias psicoactivas, y que se encontraban recuperados. El desarrollo fue en un enfoque cualitativo. Se concluyó que la resiliencia se construye sobre la base de factores protectores internos, por lo que se necesita la presencia de adultos que se comprometan a trabajar con redes de apoyo que fortalezcan y fomenten procesos de resiliencia en la población.

Así mismo, Prada y Soto realizaron una tesis en esa misma universidad, para optar por el grado de licenciatura en Psicología, con el título “Intervención clínica breve desde la terapia familiar sistémica, en una comunidad terapéutica, a familias con un miembro en tratamiento para la dependencia a sustancias psicoactivas”, en el 2014. Se les realizó terapia a nueve familias y los pacientes en recuperación de la dependencia de sustancias psicoactivas en una comunidad terapéutica. Se encontraron interacciones disfuncionales dentro de las familias, falta de resolución de conflictos, abordaje de situaciones emocionales vividas a nivel individual, que posteriormente fueron corregidas con terapia.

Así mismo, en la tesis del estudiante Oconor (2016), para obtener el grado de licenciatura en Farmacia, de la Universidad Internacional de las Américas, denominado “Estudio de la relevancia sobre la inclusión del tramadol, en la Regulación de Medicamentos estupefacientes en Costa Rica, mediante la información generada por parte de los regentes farmacéuticos del cantón de San José en el IV trimestre 2016”, se realizó un estudio con un enfoque mixto, en el que se aplicaba una encuesta a los farmacéuticos de Costa Rica, donde el 85% de los regentes consideraba que el tramadol produce dependencia, y un 69% de la población consideraba que debería incluirse dicho medicamento dentro de la lista oficial de estupefacientes.

## **CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL**

A lo largo de este capítulo se dan a conocer generalidades, definiciones conceptuales, características, terapias farmacológicas y todos los aspectos que son necesarios para el desarrollo de nuestra investigación, abarcando temas como dolor, tratamiento farmacológico, tipos de dolor, farmacodependencia e información propia del fármaco en estudio, que corresponde al tramadol desde el punto de vista de mecanismos de acción, farmacocinética, farmacodinamia, entre otros.

### **Dolor**

Se define como “una experiencia emocional y sensorial desagradable, asociada a un daño tisular, real o potencial, o descrito en términos de ese daño” (International Association for Study of Pain [IASP], 2018). Así mismo, según Durán (2017, p. 7), ese dolor se considera individual, de manera que no es transferible en el mismo nivel, a otra persona con el mismo daño, porque se compone de dos variables, la natural, que es propiamente física, por una lesión orgánica, y la psíquica, que está ligada a las emociones que le generan al individuo.

### **Tipos de dolor**

Según Carregal, Román y Mayo (2017, p. 19) a partir de los procesos que producen una lesión, ya sea activa o potencialmente activa, se generan procesos bioquímicos que dan resultado a las respuestas dolorosas, y las mismas se pueden clasificar de distintas formas; para efectos de este estudio se detallarán desde el punto de vista temporal, y de acuerdo con la patología:

#### **Dolor agudo**

Blanco (2010, p. 393) lo define como un estímulo nociceptivo producido por un evento adverso (mecánico, térmico o químico), como una cirugía, traumatismo o patología aguda. La duración del dolor generalmente es un mes; sin embargo, podría alargarse hasta los seis meses. Es un dolor útil, ya que sirve como alarma ante una lesión, por lo cual disminuye paulatinamente cuando el tejido se va recuperando, hasta completar el proceso y se elimina el dolor. Ferrándiz y

Catalá (2015, p. 28) añaden que es un dolor que tiene un beneficio para el organismo, ya que cumple una función biológica y adaptativa. Es normal que genere ansiedad al paciente; sin embargo, al ser de corta duración, no se siente desesperanzado ni escéptico.

### **Dolor crónico**

A diferencia del dolor agudo, este conlleva mayores consecuencias sobre el individuo que lo padece, ya que afecta su calidad de vida y se va deteriorando, por lo cual es uno de los principales problemas de salud pública, por los altos costos que genera a las instituciones de salud. Es un síntoma que conlleva mucho sufrimiento al individuo. (Ferrándiz et al., 2015, p. 23). Según Breijo, es de “duración mayor de 6 meses. Persiste aun cuando su causa haya desaparecido (pasa entonces a ser una enfermedad en sí misma para dejar de ser un síntoma). Es un DOLOR INÚTIL.” (2009, p. 4).

### ***Dolor crónico no oncológico***

Es un tipo de dolor crónico donde, en ocasiones, no se logra identificar la patología causal, o esta no satisface la respuesta a la intensidad del dolor ni al tratamiento habitual. Este dolor puede ser de tipo nociceptivo, neuropático o mixto. La causa en algunos casos es por una lesión aguda que evoluciona a crónica; sin embargo, existen casos donde no tienen causa aparente. Entre las patologías que engloban el dolor crónico no oncológico se encuentran: osteoartritis, lumbalgia, dolor miofascial, fibromialgia, cefaleas, dolor abdominal crónico, miembro fantasma, neuralgias. (Mesas, A, 2012, p. 9).

### **Dolor nociceptivo**

Según Alonso (2004, p. 237), es un dolor que corresponde a una respuesta por daños tisulares de tipo somático o visceral, mediada por receptores mecánicos. Se localiza y viaja por los nervios periféricos aferentes. Si el estímulo se vuelve crónico, puede transformarse en un dolor de tipo neuropático por sensibilización central. Así mismo, Rubiales y Palmar detallan los tipos de dolor nociceptivo: el somático es un dolor localizado, producto de nociceptores que se encuentran

en la piel, hueso y partes blandas. El visceral está mal localizado, que se genera por infiltración, compresión, isquemia o tracción de vísceras pélvicas, abdominales o torácicas. Se asocia generalmente con náuseas, vómitos, taquicardia y sudoración. (2011, p. 102).

### **Dolor neuropático**

Es el resultado de una lesión en el sistema somatosensitivo, que las personas definen como una sensación ardiente, con ataques de dolor de tipo eléctricos, así como cambios en la sensibilidad en forma de alodinia, hiperalgesia o parestesias. Cuando se produce una destrucción del número de fibras nerviosas de tipo C existe una disminución significativa del número de receptores para el ácido gamma amino butírico [GABA], con descenso en la actividad en las láminas del asta dorsal. El resto de las fibras C activadas liberarán sustancias P y glutamato en el asta dorsal, generando un influjo de sodio/calcio, que dará como resultado la despolarización de la membrana en la neurona postsináptica, generando una amplificación de la respuesta dolorosa en las neuronas secundarias. (Romera et al., 2000, p. 17).

### **Dolor psicógeno**

Es un dolor de tipo psicológico. Se clasifica de esta manera cuando las pruebas clínicas no despliegan ninguna patología de fondo, y es posterior a un examen psicopatológico significativo. Se debe diferenciar entre el dolor crónico de difícil tratamiento, y el psicógeno, ya que es común confundirse. En algunos casos, los dolores orgánicos se pueden transformar en dolores psicógenos. El dolor suele acompañarse de insomnio, irritabilidad y ansiedad; además, al entrevistar al paciente, este tiende a exagerar los dolores y los mismos no coinciden con las características propias de cada dolor. (González y González, 2007, p. 304).

### **Fisiología del dolor**

Según Carregal et al., la percepción del dolor o también llamada “nocicepción”; se puede definir como el conjunto de respuestas que se genera en el organismo cuando se enfrenta a un daño tisular, sea este real o simplemente potencial. Tiene cuatro fases:

1. La transducción: es el proceso por el cual el estímulo nociceptivo se convierte en un potencial de acción en el receptor sensorial.
2. La transmisión: es la propagación del potencial de acción a lo largo del sistema nervioso, desde el receptor periférico hacia la médula y estructuras supraespinales.
3. La percepción: es el fenómeno por el cual la señal nociceptiva es procesada a nivel cortical y se transforma en la sensación del dolor.
4. La modulación: es la respuesta por parte del sistema nervioso, que permite una amplificación o disminución de la señal nociceptiva en función de las circunstancias concretas. (pp. 19-20).

Otermin y Genové (2015, p. 4) indican que en condiciones normales hay una correlación entre el dolor y la lesión, ya que, si alguna de las dos variables aumenta o disminuye, de la misma forma la lesión y el dolor aumentarán o disminuirán. Generalmente, estos cambios son temporales, pero en algunos pacientes pueden convertirse en patologías crónicas, prescindiéndose toda relación entre la lesión y dolor, provocando variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas.

### **Receptores del dolor**

Son terminales nerviosas primarias, que constan de tres tipos: mecánicas, térmicas y químicas, las cuales se activan cuando ocurre una lesión. Se les conoce como “nociceptores”, tienen sus cuerpos celulares en los ganglios dorsales de la médula espinal y transmiten el estímulo por medio de fibras aferentes que llevan el mensaje al cerebro. (Torres y Compañ, 2006, p. 23). Así mismo, tal como lo indica Maestre, “el receptor primario del dolor se comunica con la médula espinal a través de cada raíz nerviosa y hace sinapsis con otras neuronas de segundo orden, antes que el estímulo doloroso ascienda a centros más altos en el tálamo y el cerebro por medio de las neuronas de tercer orden”. (2001, p. 4).

Los nociceptores pueden agruparse según su naturaleza en: mecánicos, que son los receptores que responden a la presión intensa; los térmicos, que son estimulados por temperaturas en la piel mayores a 42°C o por el frío intenso; los sensibles a estímulos químicos, los cuales se activan por liberación de mediadores o sustancias químicas, como bradicinina, histamina, acidez y

sustancias ambientales irritantes y, por último, los nociceptores polimodales, que responden a combinaciones de estos estímulos. (Barret, Barman, Boitano, Brooks., 2013, p. 158).

Según Salas (2007, p. 518), cuando existe un daño endotelial se liberan sustancias como acetilcolina, adenosín trifosfato [ATP], serotonina, sustancia p, bradicinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos e iones hidrógeno, que estimulan (aumentan) o sensibilizan (disminuyen) el umbral de activación a los receptores del dolor. La bradicinina estimula a los receptores para que se genere el dolor, y también estimula síntesis de prostaglandinas, que son sustancias sensibilizadoras, al igual que el ATP, la serotonina la acetilcolina. (Véase la tabla 1).

**Tabla 1: Clasificación de los nociceptores a nivel neuroquímico**

Receptor	Sustancia Estimuladora	Efecto Celular
Tipo I	H+	Excitación
	Serotonina (5-HT3)	
	Glu	Inhibición presináptica
	GABAa	
	GABAb	
	Opioides	
	Adenosina	
Tipo II	$\alpha_2$ -adrenérgico	Excitación/sensibilización
	Somatostatina	
	Bradicinina	
	Histamina	
	Eicosanoides	
Tipos III y IV	PGE <sub>2</sub>	Modificación de la expresión genética
	Serotonina (5-HT1-2)	
	NFG	

Fuente: Otermin et al., 2015.

Así mismo, Carregal, et al. (2017, p. 21) explican el proceso por el cual se da la nocicepción a partir de los nociceptores:

Son células pseudounipolares caracterizadas por tener un axón común, del cual emanan los terminales centrales y periféricos. Esta estructura permite que la circulación de información y sustancias se pueda realizar en ambas direcciones. Al despolarizarse un terminal periférico, se genera un potencial de acción gracias a la apertura de los canales de Na voltaje dependientes, produciéndose una conducción ortodrómica del impulso hacia el terminal central y otra antidrómica que da lugar a la liberación por parte del terminal periférico, entre otros mediadores, de Sustancia P y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) que tienen capacidad vaso activa y moduladora del proceso nociceptivo.

Una vez que la señal llega al terminal central, se activan los canales de entrada de Ca, y esto produce la liberación de glutamato, neuropéptidos o factor nervioso derivado del cerebro (BDNF), que interactuará con los receptores posinápticos de la neurona medular de segundo orden, permitiendo que el impulso alcance otras zonas del SNC. (Véase la tabla 2).

**Tabla 2: Transmisores, receptores y acciones**

Transmisor	Localización	Receptor	Acción respecto a la nocicepción
GLUTAMATO	Presináptico medular	AMPA y NMDA	Excitadora
ASPARTATO	Presináptico medular	AMPA y NMDA	Excitadora
SUSTANCIA P	Pre y posinápticos medular	TPRV1	Neuroinflamación y sensibilización
CGRP	Presináptico medular	CGRP	Neuroinflamación y sensibilización, migrañas

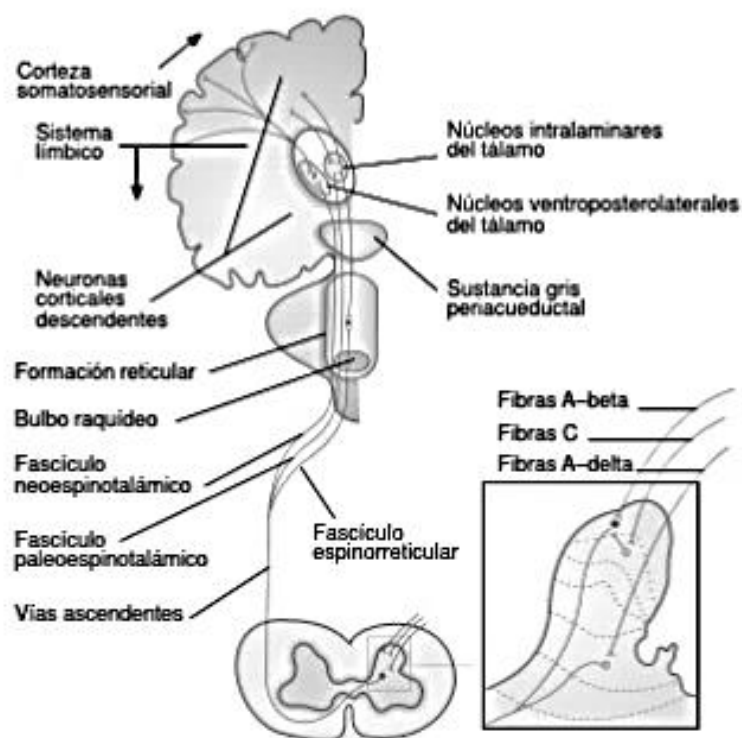
Fuente: Carregal, Román y Mayo, 2017

### **Fibras nerviosas**

Son las vías por las cuales viaja el impulso nervioso, a distintas velocidades, según el tipo de estímulo recibido, como se puede observar en la figura 1. Las fibras A son las encargadas de transmitir estímulo de manera rápida, por lo que se activan en el dolor agudo; se subdividen en A-beta y A-delta, dependiendo del grado de mielina que tiene cada una. Las A-beta son las de mayor

diámetro y vaina de mielina, por lo que son las más rápidas, y las A-delta, que son más pequeñas y transmiten el impulso unas cien veces más lentamente que las anteriores. Por otro lado, se encuentran las fibras C, son las más delgadas, no tienen vaina de mielina y transmiten la señal nerviosa a una velocidad de 2m/seg, por lo que estas son las que se mantienen estimuladas en el dolor crónico. (Aldrete, 2003, p. 9).

**Figura 1: Fibras de conducción del estímulo doloroso**



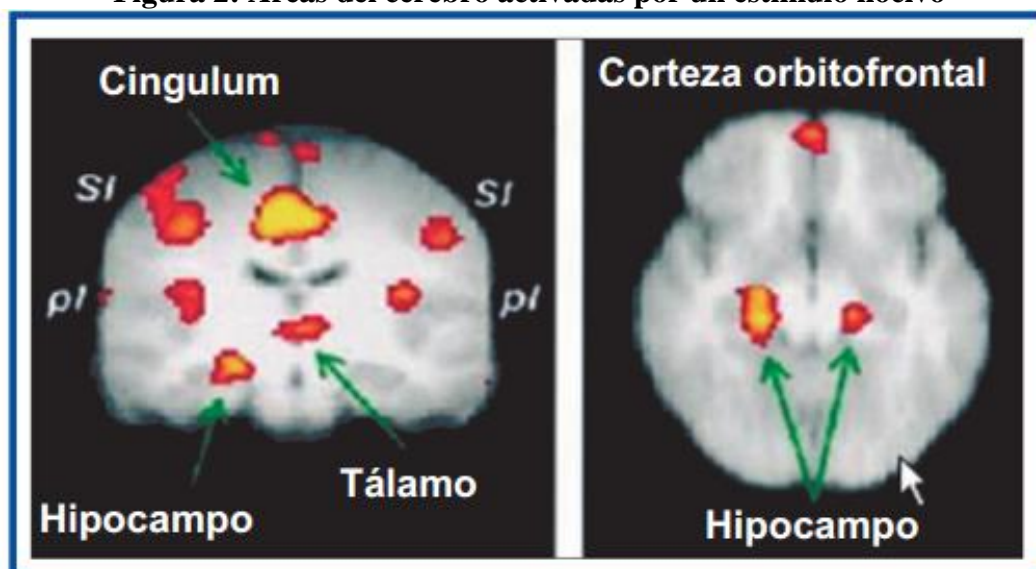
Fuente: Aldrete, 2003.

### **Estructuras y zonas cerebrales**

A partir de la vía eferente se generan 3 vías que pasan por la médula espinal para llegar al sistema nervioso central. Toda esa información que viaja se dirige al tálamo y posteriormente al córtex, en la corteza somatosensorial. En el tálamo se recogen esas señales y se analiza el conjunto de la información sensorial. Es importante resaltar que los núcleos talámicos están muy unidos al sistema límbico, el cual está directamente ligado a las emociones de cada persona, por lo que esto explica la relación del dolor desde el punto de vista psíquico y físico. (Torres et al., 2006, p. 26).

Cuando el impulso viaja del tálamo a la corteza somatosensorial, se estimula el área motora, premotora, parietal, frontal, occipital, insular y la región cinguada anterior, así como el tálamo y el hipocampo, por lo que no existe un centro específico del dolor; sin embargo, como se observa en la figura 2, la corteza frontal, así como la región cinguada anterior están relacionadas con la respuesta afectiva emocional de dolor. (Salas, 2007, p. 520).

**Figura 2: Áreas del cerebro activadas por un estímulo nocivo**

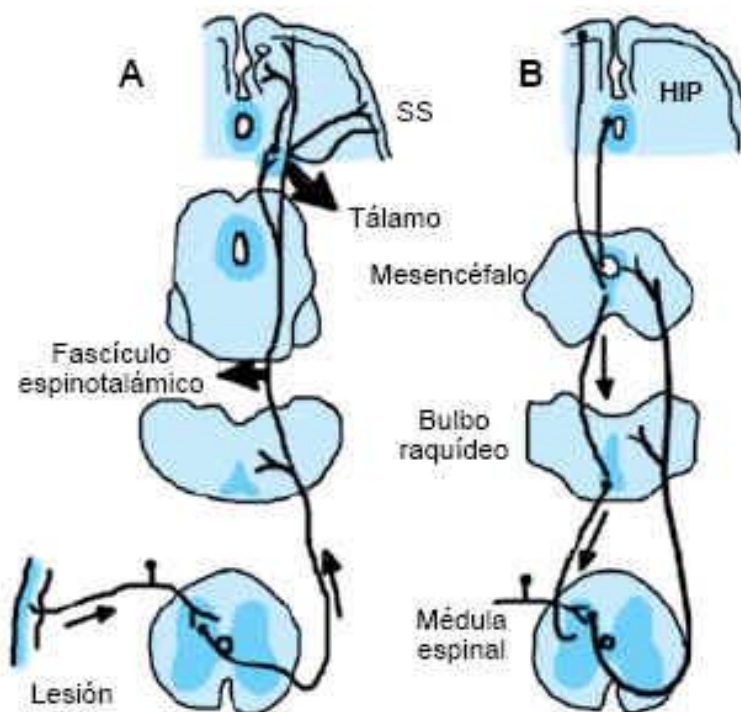


Fuente: Salas, 2007.

### **Control del dolor a nivel endógeno**

Este sistema puede ser activado por diferentes estímulos (estrés, dolor, estimulación eléctrica o administración de opiáceos), y desde un punto de vista bioquímico, consta de un primer componente opioide, integrado por las encefalinas y de un segundo constituyente, aminérgico, constituido por la noradrenalina y la serotonina, del que se derivan efectos aditivos y sinérgicos. (Serrano et al., 2002, p. 384).

**Figura 3: A. Transmisión del dolor; B. Modulación del dolor**



Fuente: Zegarra, 2007.

Como lo indica Zegarra (2007, p. 107), la modulación del dolor representa los cambios que ocurren en el sistema nervioso como respuesta a un estímulo nociceptivo, permitiendo que la señal nociceptiva, recibida en el asta dorsal, sea selectivamente inhibida, de manera que la señal a los centros superiores es modificada. El sistema de modulación endógena del dolor está conformado por neuronas intermedias dentro de la capa superficial de la médula espinal y tractos neurales descendentes, los cuales pueden inhibir la señal del dolor. En la figura 3 se puede observar que en la imagen “A”, el estímulo viaja sin modulación de dolor y en la imagen “B” las fibras eferentes, por medio del estímulo, modulan la señal que posteriormente viaja al sistema nervioso central.

Hughes (1975) y Goldstein (1976) determinaron que ciertas sustancias neuroquímicas, que sintetiza el cerebro de manera natural, reducían la sensación del dolor y mostraban efectos similares a los producidos por los opiáceos. Se denominan “endorfinas” u “opioides endógenos”. Se ha descubierto un área cerebral donde se generan las sustancias, que se encuentra en la materia gris periacueductal situada en el cerebro medio, cerca de la parte central del encéfalo, que cuando se

estimula, tiene la capacidad de aliviar el dolor, y este alivio continúa tras haber finalizado la estimulación. Así mismo, la liberación de endorfinas está relacionada con circunstancias medioambientales y psicológicas, lo cual sería la base psicofisiológica para explicar el buen resultado de algunos tratamientos psicológicos en el control del dolor. (Torres et al., 2006, p. 27).

Según Vanderah, las neuronas moduladoras descendentes del dolor liberan en la médula espinal neurotransmisores, como lo son la serotonina y noradrenalina, generando la inhibición de las sustancias trasmisoras del dolor en las fibras aferentes nociceptivas, y a la vez, inhibición de las neuronas de segundo orden en la transmisión del dolor. Así mismo, estas neuronas descendentes activan interneuronas que liberan opioides en el asta dorsal espinal; por esta razón, en situaciones de estrés o daño mayor el individuo no siente dolor, o la sensación es modulada en comparación con el daño ocasionado. (2007, p. 4).

### ***Opioides Endógenos***

Tal como lo menciona Fernández, existen tres grupos de péptidos endógenos que dan lugar a los opioides endógenos: los derivados de la propio-melanocortina, que al fraccionarlos dan lugar a la beta-endorfina; los derivados de la proencefalina, que da origen a la metencefalina y a la leu-encefalina, y, por último, los derivados de la prodinorfina que producen dinorfina A, dinorfina B y neoendorfina. Actualmente se conocen nuevos péptidos opioides endógenos, que son nococeptina/orfanina FQ [N/OFQ], que origina a los polipéptidos orfanina 2 y nocistanina, y las endomorfina 1 y 2, de las que actualmente no se conoce su precursor (2015, p. 214).



### *Mecanismo de acción*

Por otra parte, en la figura 5 se puede apreciar el mecanismo de analgesia por la vía opioide, que detalla Vanderah (2007, p. 5) a continuación:

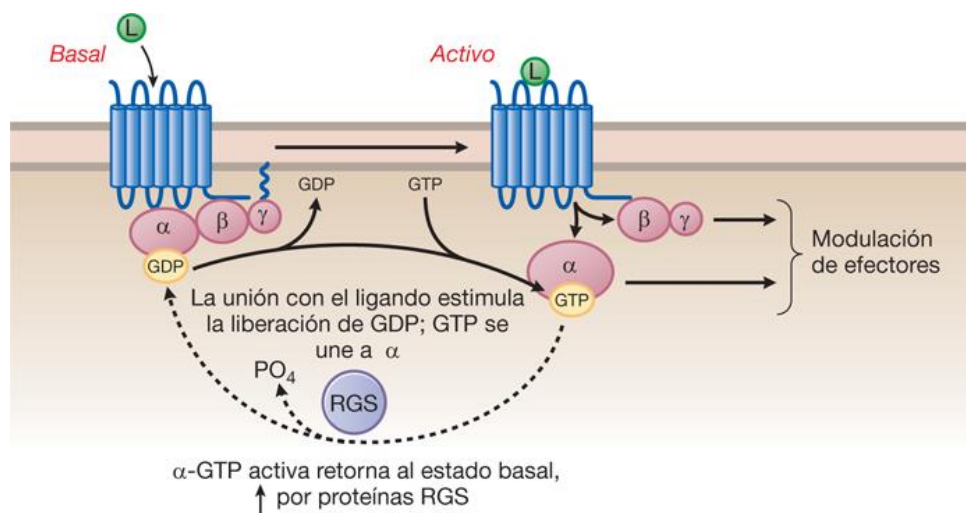
Cuando un opioide se une a un receptor opioide, este receptor sufre un cambio conformacional en el receptor. Esto produce el intercambio del GDP por un trifosfato de guanosina (GTP) en la subunidad  $G\alpha$ . Este intercambio de GDP por GTP activa el complejo de proteína G. Los receptores opioides normalmente se acoplan a la subunidad  $G\alpha_i$  y, una vez producido el intercambio de GDP por GTP, la subunidad  $\alpha_i$  se disocia de la subunidad  $\beta$  e inhibe la actividad de la adenilato ciclasa, una enzima unida a la membrana próxima.

En condiciones de reposo, la adenilato ciclasa convierte el ATP en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) a velocidad basal. El AMPc actúa como segundo mensajero en la célula, dando lugar a varios eventos, como la activación de las proteincinasas y proteínas de transcripción génica. La activación de los receptores opioides por un opioide produce la activación de la subunidad  $G\alpha_i$  e inhibe la adenilato ciclasa, disminuyendo significativamente los niveles basales intracelulares de AMPc.

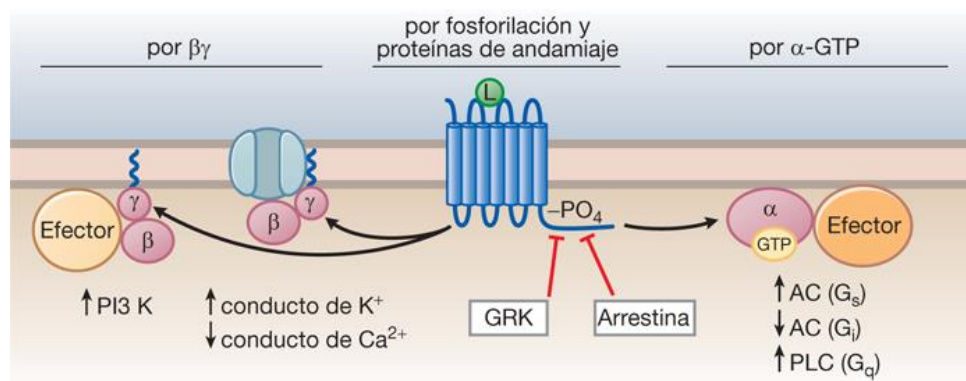
Este opioide, a través del descenso de AMPc inducido por el receptor, inhibe indirectamente los canales del calcio dependientes del voltaje en las neuronas presinápticas. Estos canales son importantes en la liberación del neurotransmisor y en la transducción de la comunicación neuronal. Los receptores opioides localizados en los terminales presinápticos de las fibras nociceptivas C y fibras  $A\delta$ , cuando son activadas por un agonista opioide, inhibirán indirectamente estos canales del calcio dependientes del voltaje a través del descenso de los niveles de AMPc, bloqueando por tanto la liberación de neurotransmisores del dolor, como glutamato, sustancia P y CGRP, desde fibras nociceptivas que producen analgesia.

Además, de la inhibición indirecta de los canales del calcio dependientes del voltaje por los receptores opioides, la subunidad  $\beta\gamma$  de la proteína G abre los canales de potasio rectificadores de entrada (GIRK), y permite que el  $K^+$  disminuya su gradiente de concentración y salga de la célula transportando su carga (+). Esto produce un entorno más negativamente cargado en la célula, denominado “hiperpolarización”. Esta hiperpolarización inducida por opioides produce un descenso de la excitabilidad celular, lo cual atenúa la transmisión neuronal.

**Figura 5: Mecanismo de analgesia por vía opioide**



**B) Modulación de efectores**



Fuente: Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton, 2014.

## **Fisiopatología del dolor**

Según García, Cusco y Poca (2006, pp. 58-59), se define “neuroplasticidad” como la capacidad que tienen las neuronas del sistema nervioso central para adaptarse a los cambios. En pacientes con dolor crónico, se observa que está ligada al sistema límbico, ya que es quien almacena respuestas emocionales, memoria y aprendizaje. En dichos pacientes se produce un acople de la corteza cerebral con el sistema límbico, que se conoce como “sistema corticolímbico”, que facilita la sensación de dolor.

Así mismo, la lesión del nervio determina cambios atróficos que consisten en la pérdida de factores de crecimiento nervioso [FCN], que pueden generar muerte neuronal, “down regulation” de neuropéptidos excitatorios y “up regulation” de inhibitorios como la colecistokinina (CCK), péptido Y [NPY]. Además, se producen cambios regenerativos en las neuronas sensitivas primarias, que a su vez provocan cambios en sus conexiones centrales. (Garrido, 2005, p. 231).

Según Romera et al. (2000, p. 16), estos cambios se presentan a nivel bioquímico, celular y molecular, tal como se detallan a continuación:

- Péptidos: la sustancia P produce un incremento de la respuesta excitatoria de los reflejos de flexión en el asta posterior como respuesta a estímulos dolorosos, así como un aumento de estímulos térmicos y mecánicos, provocando, junto con la neuroquinina-A, hiperalgesia.
- Aminoácidos: específicamente el glutamato produce aumento en la excitabilidad de los reflejos de flexión, porque, al existir inflamación en los receptores periféricos, las neuronas se sensibilizarán y, como respuesta a estos aminoácidos, el estímulo estará muy aumentado.
- Calcio intracelular: los aminoácidos glutamato y el aspartato provocan la entrada de calcio a la neurona al unirse al receptor NMDA. La sustancia P y el CGRP facilitan la entrada de calcio a través de los canales voltaje-dependientes.

Otermin et al. (2015, p. 19) describen que los trastornos dolorosos de tipo crónico se deben a que la percepción del dolor se puede determinar por los cambios de tipo genotípico y fenotípico, expresados en todos los niveles de la transmisión nociceptiva, y que alteran la modulación del dolor a favor de la hiperalgesia, y los mismos activan o

estimulan los mecanismos de neurosensibilización de tipo molecular y biofísico que favorecen esta condición. A continuación, se detallan:

### **Hiperexpresión génica**

Cuando existe un estímulo continuo sobre los receptores nociceptivos, se da una sobreexpresión de genes que sintetizan receptores y canales en las neuronas sensitivas, por lo que, principalmente las neuronas sodio-dependientes, disminuyen el umbral de neuroexcitación. Estas neuronas se encuentran mayoritariamente en los ganglios raquídeos de la raíz dorsal. (Otermin et al., 2015, p. 19).

### **Cambio del fenotipo de las fibras aferentes primarias**

Las fibras gruesas A beta, que no están implicadas en la transmisión del impulso doloroso, sin embargo comienzan a expresar neuropéptidos excitadores (SP y CGRP), por lo que un estímulo de baja intensidad activa este sistema y produce hiperexcitabilidad ante señales nociceptivas. “También se ha demostrado la existencia de una situación de hiperexcitabilidad simpática, así, las catecolaminas liberadas localmente o en la circulación pueden estimular estas fibras y promover el mantenimiento de la sensación dolorosa.” (Otermin et al., 2015, p. 19.)

### **Fenómeno de “sprouting” o arborización de las fibras de tipo A**

Al cambiar el fenotipo de las fibras aferentes primarias, como se detalló anteriormente, también se puede dar un fenómeno de alodinia. De igual manera que en el punto anterior, afecta en mayor medida a las fibras A beta, ya que estas se activarán con mayor facilidad por estímulos de bajo umbral no necesariamente nociceptivos. El aumento de la población de estas fibras, y su hipersensibilización, pueden favorecer un estado de hiperexcitabilidad dolorosa. (Otermin et al., 2015, p. 19).

Según Ferrándiz, las alteraciones en la percepción dolorosa se deben a cambios tanto morfológicos como funcionales, como los anteriormente descritos, y se derivan de la neuroplasticidad, ya que el sistema somatosensorial, desde el punto de vista clínico, envía una señal

al individuo frente a un daño real o potencial, pero en el sistema periférico se generan cambios en el procesamiento del estímulo nociceptivo que pueden desencadenar lo siguiente:

- Una reducción del umbral del dolor, sin existir un estímulo nocivo.
- Una respuesta exagerada a un estímulo nocivo.
- Una propagación del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados.
- Un aumento en la duración de la respuesta nociceptiva en presencia de una estimulación breve. (2006, p. 13).

### **Criterios diagnósticos del dolor crónico**

Cerdá y De Andrés (2006, p. 5) determinaron que, inicialmente, se debe ubicar en el tipo de dolor fisiopatológico que prevalece en el individuo, dolor visceral, somático, neuropático, ya que generalmente no encajan de manera específica en cada tipo de dolor. El dolor psicógeno, al ser de carácter psicológico, no se analiza en esta guía. Se excluye también el dolor oncológico de la patología crónica, ya que el tratamiento difiere de los criterios anteriormente mencionados. Para ello se utiliza la tabla 3, que se detalla a continuación:

**Tabla 3: Dolor Fisiopatológico que prevalece en el paciente**

TIPOS FISIOPATOLÓGICOS DE DOLOR		
DOLOR SOMÁTICO	DOLOR VISCERAL	DOLOR NEUROPATICO
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Dolor constante, destructivo profundo y bien localizado.</li> <li>◆ Por estímulo nociceptores.</li> <li>◆ Transmisión a través de n. periféricos.</li> <li>◆ Distribución radicular.</li> <li>◆ Dolor superficial y bien localizado.</li> <li>◆ No dolor referido.</li> <li>◆ Estímulos: calor, frío, presión, químicos y mecánicos.</li> <li>◆ Escasa respuesta de SNA.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Dolor constante, acompañado de dolor referido y cortejo vegetativo, ocasionalmente cólico.</li> <li>◆ Por activación nociceptores viscerales.</li> <li>◆ Transmisión a través de plexos viscerales y SNA.</li> <li>◆ Distribución difusa, mal localizado.</li> <li>◆ Dolor profundo y difuso.</li> <li>◆ Típico dolor referido.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Dolor como quemazón con disestesias paroxísticas, electricidad.</li> <li>◆ Interacción nociceptora aferente simpático-somática. Descargas paroxísticas en SNP y SNC inhibitor.</li> <li>◆ No es mecanismo protector.</li> <li>◆ Alodínea mecánica. Puede persistir en ausencia de lesión.</li> <li>◆ Datos exploratorios: dolor quemante, alodínea, paroxismos eléctricos.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Misión de protección.</li> <li>◆ Datos exploratorios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor contrarresistencia.</li> <li>- Dolor a percusión o presión sin irradiación.</li> </ul> </li> <li>◆ Ej. Metástasis óseas, incisiones quirúrgicas, dolor musculoesquelético.</li> <li>◆ Tratamiento: Tumoral (RT, QT) + escala analgésica → buena respuesta a AINE's y opioides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Estímulos: Hipoxia, isquemia, químicos y mecánicos.</li> <li>◆ Respuesta florida del SNA.</li> <li>◆ Datos exploratorios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Empeora con la inspiración. Irritación pleurítica, peritoneal o distensión visceral.</li> <li>- Dolor regular con episodios agudos tipo cólico, con irradiación.</li> </ul> </li> <li>◆ Tratamiento: Tumoral (RT, QT) + escala analgésica + bloqueos somáticos → buena respuesta a AINE's y opioides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Tratamiento: Tumoral + Fcos. Coadyuvantes (ADT, ATC) + estimulación eléctrica.</li> <li>◆ Mala respuesta a opioides.</li> </ul>
<p>RT: radioterapia, QT: quimioterapia, SNA: sistema nervioso autónomo, SNC: sistema nervioso central, ADT: antidepresivos tricíclicos, ACT: anticonvulsivantes.</p>		

Fuente: Cerdá et al., 2006.

Así mismo, Blanco (2005, p. 18) detalla que se debe realizar una valoración clínica para percibir el umbral nociceptivo, la intensidad y la tolerancia al dolor, con el fin de administrar el tratamiento más adecuado a cada paciente. Se utilizan escalas de medición para lograr acercarse a la realidad del individuo. A continuación, están las pautas a analizar en la valoración clínica:

### **Diagnóstico del historial clínico en el paciente con dolor crónico**

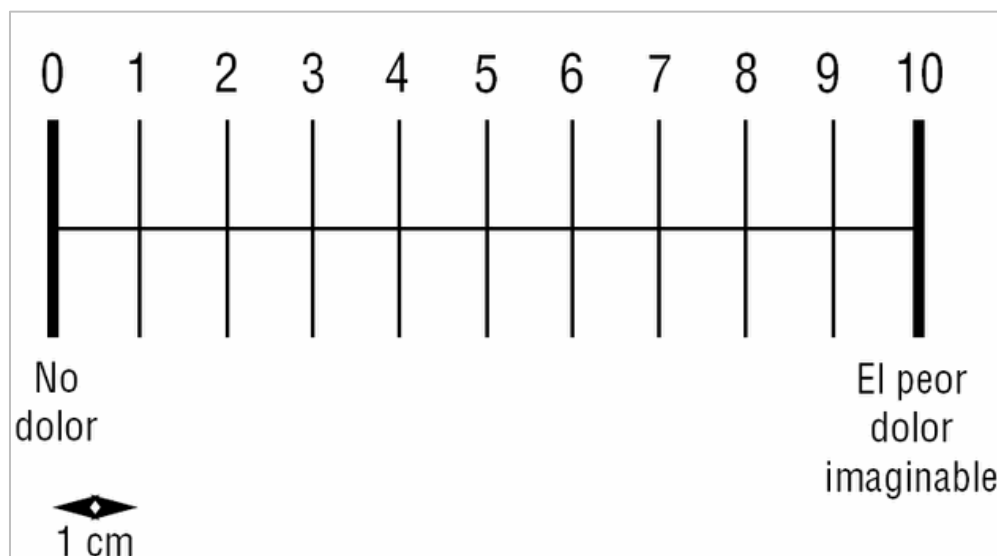
Según Blanco (2005, p. 18) este es el punto más importante de la valoración clínica, ya que la comunicación permite conocer el tipo y la intensidad del dolor. Se incluirán las patologías que sufre el paciente, así como el tratamiento farmacológico y el historial de los síntomas. Debe incluir los siguientes datos: “localización, tiempo de evolución, forma de comienzo, circunstancias acompañantes, características del dolor, intensidad (escalas), ritmo, evolución (continua, en crisis), situaciones de mejora o empeoramiento, empleo y efecto de los analgésicos, patologías asociadas, medicaciones concomitantes y coadyuvantes”.

En este punto, la obtención de la información, en niños y adultos mayores, suele ser más complicada, por lo que se siguen algunas pautas especiales; en el caso del adulto mayor, resulta mejor la exploración física; sin embargo, la anamnesis facilita el proceso. Se tomarán en cuenta los

siguientes puntos para obtener una adecuada información en el adulto mayor: “concentrarse en la persona que habla, no levantar la voz, dar tiempo al anciano para responder, desarrollar una relación positiva, reconocer la frustración del anciano, preservar la dignidad del anciano, no interrumpirle, escuchar con objetividad, clarificar lo que dice el anciano”. (Blanco, 2005, p. 18).

Según Cerdá et al. (2006, p. 5), los instrumentos de medición evalúan y comparan el dolor, son subjetivos; existen los unidimensionales como: escala numérica, escalas descriptivas simples (o escalas de valoración verbal), escala visual analógica [EVA], escala de expresión facial, escala de Andersen. La más utilizada es la escala de EVA, que consta de una línea horizontal que mide exactamente 10 centímetros, que en el extremo izquierdo indica un cero y en el extremo derecho un diez; el paciente marcará los centímetros o milímetros de acuerdo con la intensidad del dolor. (Véase la figura 6). Así mismo, existen cuestionarios como el Mc Gill Pain Questionnaire [MPQ] y el cuestionario de evaluación psicológica del dolor [CEDP].

**Figura 6: Escala de Eva**



Fuente: Pardo, Muñoz y Chamorro, 2006.

## Diagnóstico del examen físico en el paciente con dolor crónico

Cerdá et al. (2006, p. 5) indican que en la primera evaluación debe ser imprescindible el examen físico completo, incluyendo una evaluación neurológica y músculo-esquelética. Se deben analizar los efectos que ocasiona ese dolor en el paciente, así como la causa que lo desencadena. También, es importante analizar la funcionalidad y calidad de vida del individuo. Para ello son útiles la escala de actividad del Eastern Cooperative Group [ECOG] (véase la tabla 4) y el Índice de Karnofsky (véase la tabla 5). Según Blanco, la exploración física “debe enfocarse desde el punto de vista de la valoración funcional, considerando las capacidades del sujeto explorado para la realización de actividades y funcionamiento libre de dolor”. Es importante considerar que no se deben usar técnicas que empeoren el dolor y sufrimiento en el paciente. (2005, p. 18).

**Tabla 4: Escala de actividad del ECOG**

Grado	Nivel de Actividad
0	Actividad normal
1	Sintomático pero ambulatorio
2	En cama menos del 50% del tiempo
3	En cama más del 50% del tiempo
4	100% del tiempo en cama

Fuente: Cerdá et al., 2006.

**Tabla 5: Índice de Karnofsky**

- 100. Normal, capaz de llevar una vida normal.
- 90. Capaz de llevar una vida normal. Signos o síntomas de enfermedad.
- 80. Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad.
- 70. Cuida de él mismo; incapaz de llevar una actividad normal o trabajo activo.
- 60. Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de cuidar de la mayoría de sus necesidades.
- 50. Requiere una asistencia considerable y frecuentes cuidados médicos.
- 40. Enfermo; requiere especial cuidado y asistencia.
- 30. Severamente enfermo; está indicada la hospitalización, aunque no existe muerte inminente.
- 20. Muy malo; hospitalización necesaria; es necesario un tratamiento activo de soporte.
- 10. Moribundo; proceso rápidamente progresivo hacia el fatal desenlace.
- 0. Muerte.

Fuente: Cerdá et al., 2006.

### **Diagnóstico del examen psico-social en el paciente con dolor crónico**

A raíz del dolor, el paciente va a tener cambios psicológicos y sociales que le afectan la calidad de vida, como, por ejemplo, ansiedad, depresión, debilidad, insomnio, por lo cual se debe recolectar la información acerca de la personalidad del paciente y la presencia de síntomas de alteración psicológica. Se utilizan también cuestionarios que brindan resultados sobre el estado afectivo del paciente como: cuestionario sobre Ansiedad Estado-Rasgo de Spilberger [STAI], la escala de Depresión de Beck [BDI], la escala de ansiedad-depresión hospitalaria [HAD], Minnesota Multiphasic Personality Inventory [MMPI].

Otro aspecto importante a analizar lo constituyen los problemas económicos que le genera la patología al paciente; si ha tenido incapacidades laborales o ha perdido su contrato laboral (renuncia o despido laboral) por las alteraciones físicas que le genera el dolor. (Cerdá et al., 2006, p. 6).

### **Diagnóstico de la impresión diagnóstica en el paciente con dolor crónico**

Con las fases anteriores analizadas, el profesional de salud tiene un perfil para ese paciente, y solamente se deben añadir pruebas complementarias que descarten cualquier actitud curativa (una cirugía, por ejemplo). Posterior a esto, se procederá con el tratamiento farmacológico y no farmacológico, con el fin de disminuir el dolor y sufrimiento al paciente, así como devolverle la calidad de vida, en el área laboral y personal. (Cerdá et al., 2006, p. 6).

### **Tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico**

El tratamiento del dolor crónico, al ser una patología tan compleja, necesita de la colaboración de distintos profesionales en salud, para lograr el beneficio del paciente, consiguiendo administrar la menor cantidad posible de fármacos al individuo. (Cerdá et al., 2006, p. 10). Con la impresión diagnóstica anteriormente detallada, se puede determinar la intensidad y tipo de dolor que sufre el paciente y, con esto, aplicar la escalera analgésica de la OMS. (Véase la tabla 6).

**Tabla 6: Escalera analgésica de la OMS**

			IV Escalón
		III Escalón	Métodos invasivos + Coanalgésicos
I Escalón	II Escalón	Opioides potentes + Coanalgésicos + I Escalón	
Analgésicos no Opioides + Coanalgésicos	Opioides débiles + Coanalgésicos + I Escalón	Morfina Oxicodona Fentanilo Metadona Buprenorfina	
Paracetamol AINE Metamizol	Codeína Tramadol		

Fuente: Puebla, 2005.

**Algoritmos de tratamiento de dolor crónico no oncológico**

Para esquematizar el tratamiento del dolor crónico no oncológico existen dos algoritmos, tomados del Proceso Asistencial Integrado de Dolor crónico no oncológico, que facilitan y recomiendan el tratamiento específico, según la intensidad del dolor en cada paciente. Los algoritmos incluyen los dos tipos de dolor crónico: nociceptivo y neuropático; en caso de ser un dolor mixto, se iniciar con tratamiento neuropático desde un inicio e ir mezclando ambos algoritmos para el beneficio en la calidad de vida del paciente. (Guerra de Hoyos, 2014).

**Figura 7: Algoritmo de tratamiento farmacológico del dolor nociceptivo**



Fuente: Elaboración propia, a partir de Guerra de Hoyos, 2014.

**Figura 8: Algoritmo de tratamiento farmacológico del dolor neuropático**



Fuente: Elaboración propia, a partir de Guerra de Hoyos, 2014,

## **Analgésicos no opioides**

Según Patricio, Nebreda y Aliaga, este grupo está conformado por los antiinflamatorios, analgésicos, no esteroideos [AINEs], paracetamol y metamizol. Están indicados en dolor leve a moderado de tipo nociceptivo, con un proceso inflamatorio que los acompaña. La eficacia en estos fármacos depende de cada paciente, de acuerdo con la respuesta analgésica obtenida. (2015, pp. 61-62).

### **Mecanismo de acción de los AINE**

Permite inhibir la enzima ciclooxigenasa [COX], que es la precursora de la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, responsables del dolor y la inflamación. Existen dos isoenzimas: la COX1, que se encuentran en la mucosa gastrointestinal, hígado, plaquetas y riñón; la COX2 no se encuentra en ninguna estructura anatómica, sino que se encuentra casi exclusivamente en los procesos inflamatorios. La inhibición de estas dos isoenzimas de la COX es responsable de los efectos beneficiosos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos, pero también de sus efectos adversos por efecto de la COX1. (Patricio et al., 2015, p. 61).

Al ser un grupo muy variado, en cuanto a su selectividad, se pueden nombrar como selectivos y no selectivos de la COX2. Los AINE no selectivos, como el ibuprofeno y el diclofenaco, inhiben tanto la COX-1 como la COX-2, por lo que generan más efectos adversos. El término de los AINE selectivos, o coxib, hace referencia a los AINE que inhiben selectivamente la isoenzima COX-2 (celecoxib, etoricoxib). (Patricio et al., 2015, p. 61).

Se pueden agrupar, según Vizcaíno, Rey, del Corral, de la siguiente manera:

- Derivados del ácido arilacético: aceclofenaco, diclofenaco.
- Derivados del ácido indolacético: indometacina, acemetacina.
- Derivados del ácido pirrolacético: ketorolaco.
- Derivados del ácido arilpropiónico: ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, dexketoprofeno, flurbiprofeno, ibuproxam.
- Oxicam: piroxicam, tenoxicam.

- Inhibidores de la COX-2: meloxicam, celecoxib, etorocoxib, parecoxib.
- Fenamatos: ácido mefenámico.
- Otros AINEs: nabumetona, ácido niflumico, isonixina, cloixinato de lisina.
- Otros analgésicos y antipiréticos: salicilatos: AAS, anilidas: paracetamol, derivados de pirazolonas: metamizol, fenilbutazona, propifenazona (2017, p. 94).

### Uso de AINEs en la práctica clínica

Para conseguir el equilibrio en la relación riesgo-beneficio deben tener en cuenta la dosis más baja, el menor periodo posible de administración del mismo, con el fin de reducir efectos adversos, por lo que se deben analizar aquellos que se pueden prevenir, adecuando la terapia analgésica a las necesidades de cada paciente, dando seguimiento y control periódico del efecto de la farmacoterapia y el estado del individuo (véase la tabla 7). Con estas pautas se pueden disminuir los efectos no deseados y disminuir el dolor en el paciente crónico. (Cerdá et al., 2006, p. 9).

**Tabla 7: Antiinflamatorios de uso frecuente**

Principio Activo	Dosis (mg)	D máx. (mg)	Comentarios
Indometacina	25 c/8 u 12 h 75 c/24h (retard)	200	Depósitos corneales y retinopatía. Potencia alta. Precaución en epilepsia y Parkinson.
Ibuprofeno	200-400 de 4-6 h 400-800 de 4-8 h	2400-3200	Disminuye la necesidad de opiáceos. Baja incidencia de efectos secundarios,
Naproxeno	250-500 c/8-12 h 1000 c/24 h	1000	Menor efecto sobre presión arterial. Potencia media-alta.
Dexketoprofeno	25 c/6-8 h	100	Menor gastrolesividad que ketoprofeno.
Ketorolaco	10 c/6-8 h	40	No administrar más de 7 días, útil vía SC.
Meloxicam	7,5-15 c/24h	15	Menor gastrolesividad.
Nimesulida	100 c/12 h	400	Precaución actividades peligrosas. Menor gastrolesividad.
Ácido mefenámico	100 c/6-12 h	400	Precaución actividades peligrosas.
Ácido acetil salicílico	500-1000 c/6-8 h	4000	Antipirético recomendado, no usar en enf. Terminal. Sobredosis: SALICILISMO.
Celecoxib	100-200 c/12-24 h	400	Buena tolerancia selectivo COX2.

Elaboración propia, con base en Cerda et al., 2006.

## Efectos secundarios de los AINE

Los AINE presentan dos limitantes: la interacción que existe con múltiples fármacos, que dificulta la administración en paciente polimedicados, y la segunda limitante, que presenta techo analgésico; esto quiere decir que, al aumentar la dosis terapéutica, no se obtiene mejoría en la respuesta analgésica, pero sí existe un aumento de los efectos secundarios de cada fármaco. (Blanco, 2005, p. 28). Entre los principales efectos secundarios se detallan los siguientes:

### *Efectos secundarios de los AINE a nivel gastrointestinal*

Tal como lo indican Patricio et al. (2015, p. 62), el riesgo de tener un efecto secundario gastrointestinal [GI] difiere de cada uno de los AINE (véase la tabla 8). Los principales efectos son: dolor ventral, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea, erosiones, úlceras, perforación y hemorragias GI. Así mismo, Vizcaíno et al. (2017, p. 94) indican que la gravedad de los efectos adversos es dosis-dependiente, y se debe facilitar el tratamiento con inhibidores de bomba de protones [IBP] o misoprostol, si es un paciente que cuenta con factores de riesgo tales como: mayor de sesenta años, con historial de enfermedad péptica o *Helicobacter pylori*, enfermedad cardiovascular, lupus eritematoso, artritis reumatoide juvenil, cáncer; además, en pacientes a quienes se les administran altas dosis de AINEs, o que de manera concomitante utilizan corticoides, ácido acetil salicílico [AAS] clopidogrel, anticoagulantes o antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [ISRS].

**Tabla 8: Efectos gastrointestinales de los AINE a dosis antiinflamatorias**

AINE	Daño GI alto	Daño GI bajo	Necesidad de IBP	Interacción con AAS o ACO	Riesgo CV
Diclofenaco	++	++	++	+	+++
Ibuprofeno	+++	+++	++	+++	++
Naproxeno	++++	++++	+++	+++	-
Celecoxib	+	+	-	+	++
Etoricoxib	+	++	+	?	+++

Fuente: Patricio et al., 2015.

### ***Efectos secundarios de los AINE a nivel renal***

Entre los efectos adversos se encuentran insuficiencia renal, oliguria, disminución del filtrado glomerular, nefritis intersticial, necrosis papilar. “El riesgo relativo de presentar algún evento adverso renal es diferente para cada tipo de AINEs, pero aparentemente no depende de la clase de AINEs. La toxicidad es dependiente de la dosis y del efecto acumulativo debido al tiempo de exposición” (Patricio et al., 2015, p. 62). Generalmente se da una disminución en el filtrado glomerular, por lo que hay que tener especial cuidado en pacientes con nefropatía diabética, insuficiencia renal o cardíaca, por lo que se deben ajustar las dosis (Blanco, 2004, p. 29). No se recomienda en insuficiencia renal crónica, cuando el paciente se encuentre en estadios IV o V (Vizcaíno et al., 2017, p. 95).

### ***Efectos secundarios de los AINE a nivel hepático***

Según Blanco (2004, p. 29), los AINE son fármacos hepatotóxicos, por lo que se debe realizar análisis de las enzimas hepáticas del paciente cuando se den tratamientos a largo plazo. Se va a producir una elevación de transaminasas, colestasis, inclusive hasta una hepatitis aguda fulminante. En caso de insuficiencia hepática, son de elección los inhibidores selectivos de la COX2, evitando sobre todo el diclofenaco. (Vizcaíno et al., 2017, p. 95).

### ***Efectos secundarios de los AINE a nivel cardiovascular***

Al inhibir la síntesis de prostaglandinas se va a aumentar la retención de sodio y agua, lo que favorece un aumento en la presión arterial (Blanco, 2004, p. 29). También Vizcaíno et al., indican que se agrava la insuficiencia cardíaca y se favorece el desarrollo del síndrome coronario agudo, por lo que se recomienda que el AINE con mejor perfil cardiovascular es el naproxeno. (2017, p. 95). “El incremento del riesgo cardiovascular varía dependiendo del AINE utilizado, los asociados a mayor riesgo cardiovascular son el diclofenaco y el etoricoxib” (Patricio et al., 2015, p. 63).

### ***Efectos secundarios de los AINE a nivel neurológico y hematológico***

Desde el punto de vista neurológico, se pueden presentar efectos tales como vértigo, cefalea, somnolencia, acúferos, alteraciones del ánimo, psicosis, meningitis aséptica (Vizcaíno et al., 2017, p. 95). Por otra parte, a nivel hematológico se producen hemorragias, agranulocitosis, aplasias, anemia hemolítica. También tienen un efecto antiagregante plaquetar, prolongando los tiempos de sangrado (Patricio el al., 2015, p. 63).

### **Interacciones medicamentosas producidas de los AINE**

La OMS (2018) definió a la reacción adversa a medicamento como cualquier efecto no deseado, no intencionado y nocivo que ocurre a dosis preventivas, diagnósticas o de tratamiento, y se conocen como reacciones predecibles (tipo A), las cuales son dosis dependientes y secundarias a acciones farmacológicas del medicamento (sobredosis, efectos adversos, interacciones medicamentosas) y no predecibles (tipo B), a las reacciones que no son dependientes de dosis, y son en personas susceptibles (intolerancia al medicamento, reacciones alérgicas o pseudoalérgicas). En la tabla 9 se muestran:

**Tabla 9: Interacciones frecuentes por el uso de AINEs**

Antiácidos	Disminuyen su absorción, sobre todo con indometacina y naproxeno.
Anticoagulantes orales y heparinas	Riesgo de hemorragias (en estos pacientes se usa paracetamol y metamizol).
Betabloqueantes	Pueden producir retención de líquido, así como se disminución el efecto hipotensor (indometacina y piroxicam).
Digoxina	Aumenta su concentración plasmática y el riesgo de toxicidad.
Diuréticos ahorradores de potasio	Riesgo de hiperpotasemia.
Diuréticos de asa	Reducen efecto diurético, por lo que hay que tener en cuenta en insuficiencia renal y ancianos.
IECAS	Reducen su efecto antihipertensivo e inducen retención de sodio.
Sulfonilureas	Riesgo de hipoglucemias (principalmente con salicilatos)

Fuente: Elaboración propia, con base en Blanco, 2004.

## **Analgésicos opioides**

Son fármacos que inicialmente fueron derivados del opio, de la *Papaver somniferum*, y se han utilizado desde tiempos remotos, entre ellos la papaverina, la tabaína y la codeína. En la actualidad se han creado fármacos sintéticos y semisintéticos a partir de esta planta. (González y Ordoñez, 2003, p. 58).

También, los opioides están indicados en el tratamiento del dolor de intensidad moderada-severa. Son muy efectivos como analgésicos en dolor de tipo nociceptivo; sin embargo, en dolor neuropático la respuesta no es siempre favorable, por lo que se debe aumentar la dosis, aumentando también los efectos adversos. (Blanco, 2004, pp. 31-32). Así mismo, el objetivo en el tratamiento del dolor es mantener la funcionalidad del paciente, tanto física como mental, y mejorar su calidad de vida; por lo tanto, esos efectos adversos no evitan que sigan siendo la base del tratamiento analgésico, cuando otros tratamientos no han sido efectivos. (Catalá et al., 2015, p. 80).

Así mismo, Freire, De la Iglesia y Rey (2017, p. 113) detallan que los fármacos opioides se encuentran en el segundo y tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS. A diferencia de los AINE, los opioides no tienen efecto techo, por lo que el efecto es dosis-dependiente, para cada paciente. Sin embargo, los efectos secundarios, en ocasiones, limitan la administración al obtener el alivio completo. Un efecto no deseado de estos medicamentos es que favorecen la dependencia, tanto física como psicológica.

### **Mecanismo de acción de los fármacos opioides**

Según Cerda et al.: “Actúan inhibiendo la fosfoquinasa asociada al AMPc, permitiendo la salida del ion K<sup>+</sup>, y por tanto favoreciendo la hiperpolarización y la inhibición de la transmisión del potencial de acción responsable del impulso nociceptivo”. Estos receptores son capaces de expresar nuevos receptores en la membrana neuronal, por lo que les da la característica a las sustancias opioides de no tener techo analgésico, consiguiendo aumentar la dosis siempre que la intensidad del dolor lo precise (2006, p. 13).

### ***Sistema opioide endógeno (SOE)***

Está compuesto por receptores opioides y las sustancias que son afines a esos receptores opioides (sustancias trasmisoras), y se encuentran distribuidos en todo el sistema nervioso. La importancia de SOE es el mecanismo inhibitorio, que actúa modulando los impulsos de la información nociceptiva, que viaja por las vías sensoriales. (Catalá y Ferrándiz, 2015, p. 78).

### ***Receptores Opioides***

Según Catalá et al. (2015, p. 80), existen tres subtipos de receptores opioides: Mu ( $\mu$ , OP3, MOR), Delta ( $\delta$ , OP1, DOR) y Kappa ( $\kappa$ , OP2, KOR). Actualmente se ha logrado clonar un nuevo receptor opioide denominado RO-like-1 [ROL-1]. Cada tipo básico de receptor tiene subtipos propuestos, y todos ellos presentan una gran similitud estructural, ya que son receptores de membrana acoplados a la proteína G, con distintos ligandos endógenos y que producen acciones variadas. (Véase la tabla 10).

**Tabla 10: Receptores opioides y sus características**

Receptores $\mu$	Analgésia supraespinal, miosis, depresión respiratoria, dependencia física y euforia.
	$\mu$ 1: Analgesia supraespinal.
	$\mu$ 2: Depresión respiratoria.
Receptores $\delta$ :	Analgésia supraespinal, actividad sobre el músculo liso gastrointestinal.
Receptores $\kappa$	Analgésia espinal, ligera depresión respiratoria, miosis y sedación.
Receptores ROL-1	Relacionado con las respuestas del dolor y el desarrollo de tolerancia a los agonistas opioides $\mu$ usados como analgésicos.

Elaboración propia, con base en Freire et al., 2017.

### ***Sustancias Trasmisoras***

Catalá et al. (2015, p. 80) describen que las sustancias trasmisoras, denominadas “opioides”, pueden actuar como agonistas o antagonistas. Los agonistas se unen a sus receptores y producen un efecto sobre el individuo, denominado “actividad intrínseca”, mientras que los

antagonistas se unen al receptor sin generar cambio alguno, y únicamente bloquean el receptor. (Véase la tabla 11).

**Tabla 11: Fármacos transmisores y efecto sobre receptor opioide**

Agonistas Puros	Agonistas parciales	Agonista/Antagonista	Antagonistas
Morfina	Nalorfina	Buprenorfina	Naloxona
Fentanilo	Pentazocina		Natrexona
Oxicodona	Nalbufina		
Tapentadol			
Hidromorfona			
Metadona			
Tramadol			
Codeína			

Fuente: Freire et al., 2017.

### **Clasificación de los fármacos opioides**

Se pueden clasificar, según su potencia analgésica, en opioides débiles (codeína y tramadol), que se encuentran en el segundo escalón de la OMS, empleados en el dolor leve a moderado, y opioides potentes (morfina, fentanilo, metadona, meperidina, oxicodona, tapentadol, buprenorfina, hidromorfona); estos se encuentran en el tercer escalón de la OMS y su indicación es dolor moderado a intenso o muy intenso (Blanco, 2004, p. 32).

### **Uso de los opioides en la práctica clínica**

Los fármacos opioides más utilizados en la práctica del dolor crónico son: morfina, fentanilo TTS, buprenorfina TDS, oxicodona, naloxona, tapentadol, hidromorfona, metadona, tramadol y codeína (véase la tabla 12). Se han convertido en una opción con mejores beneficios que los AINE. El tramadol se ha popularizado como monoterapia o en asociación con otros analgésicos, mejorando la calidad de vida y la comodidad de los pacientes. (Ortega y Neira, 2017, p. 70).

**Tabla 12: Fármacos opioides más utilizados en dolor crónico**

Potencia	Principio activo	Dosis	Comentario
Fuerte	Morfina	30-200mg c/24 h	Dolor asociado a IAM.
	Fentanilo TTS	Con tx opioide: según tabla Sin tx opioide 12µgr c/48-72h	Se necesitan al menos 17 horas para que se elimine el 50% del medicamento.
	Buprenorfina TDS	35µg/h c/96 h no más de 2 parches de forma simultánea.	Ajuste de dosis en insuf. renal y hepática.
	Oxicodona y Oxicodona-Naloxona	5mg c/12 h y ajustar a cada paciente. En combinación con naloxona: de 5/2.5 a 10/5 mg cada 12 h	Eficaz en dolor neuropático benigno. En combinación con naloxona reduce estreñimiento.
	Tapentadol	Sin tx opioide 50 mg c/12 h Con tx opioide: dosis superiores según necesidad.	Mecanismo dual: agonismo $\mu$ e inhibición de recaptación de NA.
	Hidromorfona	4-8mg c/24 h inicialmente.	Incrementa acción de relajantes musculares.
	Metadona	Dolor: V.O 5-10 mg c/4-12 h Deshabituación opiáceos: 20-30 mg inicialmente y aumentar de 5-10 mg en caso de síndrome de abstinencia.	Antirretrovirales disminuyen concentración de fármaco y riesgo de síndrome de abstinencia.
Débil	Codeína	10-60mg c/día	Antitusígeno central, sedante, antidiarreico.
	Tramadol	50-100mg c/6-8 h	No concomitante con ago/anta, disminuye analgesia y riesgo de síndrome de abstinencia.

Fuente: Elaboración propia, con base en Freire, 2017.

### ***Morfina***

Es el alcaloide natural de mayor proporción encontrado en la planta *Papaver somniferum*, convirtiendo a este alcaloide en un analgésico opioide, debido a que “su eficacia analgésica une su hidrosolubilidad, lo que permite su utilización en solución por todas las vías de administración; al mismo tiempo posee una buena biodisponibilidad para poder ser administrada por vía oral”. (Gómez, 2008, p. 46).

Debido a lo anterior, la morfina se convierte en el opioide de mayor uso con respecto a la terapia farmacológica con el dolor intenso, agudo o crónico. (Gómez, 2008, p. 46). Cuenta con una vida media de 2 a 4 horas, con duración analgésica algo menor. Se metaboliza en el hígado y una pequeña fracción se excreta inalterada por el riñón. Su principal metabolito (morfina-6-glucuronido) es más activo que la morfina. La analgesia es dosis dependiente y su capacidad de generar dependencia física es escasa, con formulación endovenosa, oral, subcutánea y transdérmica (Herrera, Rolle, Babul, Maldonado, Zamora Nazar, 2016, p. 37).

### ***Metadona***

Opioide de tipo sintético, sus características le permiten sustituir sin ningún inconveniente a la morfina, en aquellos pacientes que no toleren esta última, lo cual está comprobado a través de estudios clínicos. Su mecanismo de acción le permite ser tan eficaz como la morfina, en el tratamiento de cuadros dolorosos que no ceden al síntoma y que hayan desarrollado tolerancia ante esta última. Se debe tener cuidado al administrar una dosis de metadona, ya que su efecto en cuanto a potencia es superior a la morfina, en el caso de que tenga que ser administrada de manera crónica (Gómez, 2008, p. 47).

Posee vida media larga que varía entre 13 a 100 horas, con duración analgésica de 4 a 8 horas. Su eliminación es prolongada, por lo que existe riesgo de acumular metabolitos, ya que se debe ir titulando la dosis hasta que los efectos farmacológicos aparezcan; sin embargo, al tener acumulación de metabolitos, los efectos adversos también se prolongan. Su principal uso en manejo de dolor crónico (es droga de elección cuando se desea prescribir una dosis diaria) y prevención de síndrome de abstinencia a opiáceos, con formulación endovenosa, oral, subcutánea y transdérmica. (Herrera, Rolle, Babul, Maldonado, Zamora Nazar, 2016, p. 37).

### ***Fentanilo***

Al igual que la metadona, es un opioide de tipo sintético, que tiene como función más importante a la analgesia. Su elevada potencia y excelente liposolubilidad hacen que sea uno de los opioides más usados en las unidades de anestesia y en cuidados intensivos, utilizándose como

analgésico preoperatorio, aunque se desaconseja su uso en pacientes con dolor postoperatorio, debido a que puede provocar depresión respiratoria. (Gómez, 2008, p. 47). Cuenta con menor duración en dosis analgésicas que la morfina. Primariamente es metabolizado en el hígado. El norfentanyl, primer metabolito activo, es detectable en orina hasta 48 horas después, con formulación endovenosa, intratecal y transdérmica, -esta última relevante para uso en dolor crónico-. (Herrera, Rolle, Babul, Maldonado, Zamora Nazar, 2016, p. 37).

A pesar de las ventajas mencionadas con anterioridad, el manejo clínico que se le da al fentanilo es a través de parches, siendo este más complejo en comparación con los demás opioides. Estos parches pueden liberar durante 72 horas continuas el opioide, en dosis de 25 mg/h por cm<sup>2</sup>; su inicio de acción es entre 12 a 14 horas posterior a su colocación y, una vez que el parche es retirado de la zona, continúa con el efecto analgésico hasta por 16 a 24 horas. En pacientes que nunca hayan sido tratados con opioides potentes, se recomienda utilizar parches que liberen una dosis de “12 o 25 mg/h de fentanilo junto con morfina oral de liberación rápida (5-10 mg) o subcutánea (5 mg), esta dosis podrá repetirse cada 2 o 4 h si el paciente continúa con dolor”. (Gómez, 2008, p. 47).

### ***Oxicodona***

Su presentación es en forma de comprimidos que se liberan de manera prolongada. Las presentaciones existentes son de 10, 20, 40 y 80 mg que se administran cada 12 horas, indicados en dolor causado por cáncer. Se recomienda una dosis inicial de 10 mg en intervalos de 12 horas, en aquellos pacientes que lo utilicen por primera vez. En caso de tener que realizar un aumento de la dosis, “esto se hará aumentando un 50% la dosis diaria total que se repartirá cada 12 horas; los incrementos se espaciarán 48 horas” (Gómez, 2008, p. 47). No debe utilizarse en pacientes con daño hepático o renal y, si se utiliza, hacerlo con precaución.

### ***Buprenorfina***

Este opioide presenta el fenómeno dualismo farmacológico, situación que condiciona su uso en la analgesia; también posee con techo analgésico y se considera un opioide potente de

segunda opción; se utiliza en dolores de tipo moderado a intenso. En pacientes que lo utilicen por primera vez, se recomienda el uso de parches con dosis de 35 mg/h, en conjunto con una dosis del mismo opioide administrado vía sublingual (Gómez, 2008, p. 47). “Los parches de buprenorfina transdérmica se cambian cada 3 días. Si se produce una agudización del dolor, el paciente puede recibir un comprimido de buprenorfina sublingual (0,2 mg), toma que puede repetir a las 12 horas”. (Gómez, 2008, p. 48). En pacientes con daño renal o hepático se debe administrar con precaución, al igual que en pacientes caquéticos o con fiebre.

### ***Codeína***

La vía de administración puede ser oral o rectal. Se propone una dosis inicial de 30 mg en intervalos de cuatro a seis horas entre cada nueva dosis. Su dosis máxima son 60 mg cada cuatro horas. Su potencia analgésica se puede comparar con el ácido acetilsalicílico en una proporción de 30 mg de codeína, son equivalentes a 650 mg de ácido acetil salicílico, administrándose con cuidado en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Puede producir mareo, náuseas y estreñimiento (Gómez, 2008, p. 46).

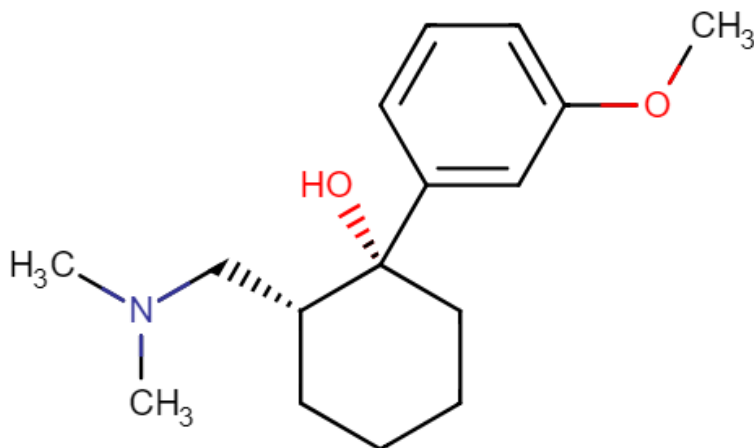
### ***Tramadol***

Es el objeto de estudio en esta investigación, por lo que a continuación se detalla la información específica de este fármaco:

- Fórmula molecular:  $C_{16}H_{25}NO_2$ . (DrugBank, 2018).
- Nombre IUPAC: (1R,2R)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexan-1-ol; se comercializa como clorhidrato de tramadol. (DrugBank, 2018).

El tramadol está indicado para tratar el dolor moderado a intenso; tiene una amplia gama de aplicaciones tanto agudas (dolor posoperatorio, traumático) como crónicas (cáncer y no cáncer). En dolor agudo, el tramadol puede ser apropiado cuando los analgésicos no opioides son ineficaces o contraindicados. (Organización Mundial de la Salud, 2014, p. 15).

**Figura 9: Estructura 2D tramadol**



Fuente: DrugBank, 2018.

Según Gutiérrez (2017, p. 25), la farmacocinética del tramadol se da por el siguiente proceso de absorción, distribución, metabolismo y eliminación:

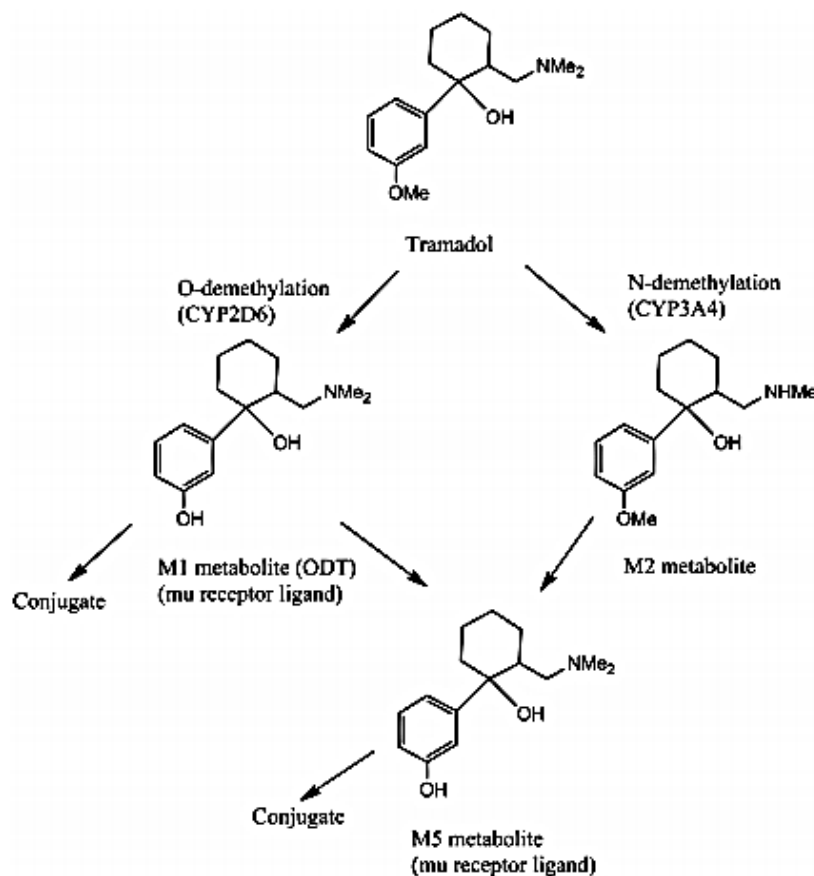
**Absorción:** tras la administración por vía oral, el tramadol se absorbe por más de un 90% de la dosis, sin verse afectado por la administración concomitante con los alimentos. Tiene una absorción en un periodo máximo de 1.9 horas. (Gutiérrez, 2017, p. 25).

**Distribución:** posterior a la absorción, se alcanza la concentración plasmática máxima a las dos horas, obteniéndose una biodisponibilidad del 70%. La vida media es de seis horas, y el efecto terapéutico no supera las 8 horas en administración de liberación inmediata. Dicho fármaco atraviesa barrera hematoencefálica y placentaria, por lo que pasa a la leche materna en un poco porcentaje. Tiene un volumen de distribución de 3 a 4 L/Kg. (Gutiérrez, 2017, p. 25).

**Metabolismo:** experimenta efecto de primer paso. Su metabolismo es hepático el 80% por desmetilación y posterior conjugación. Uno de sus metabolitos es el O-desmetiltramadol, también

activo, que tiene una vida media de 7 a 9 horas. Así mismo, se une a una proteína plasmática en un 20% aproximadamente. Por otra parte, la inhibición de uno de ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo. (Véase la figura 10). (Gutiérrez, 2017, p. 25).

**Figura 10: Metabolismo de tramadol**



Fuente: Miotto et al., 2017.

**Eliminación:** se da por vía renal mayoritariamente (90%), 30% sin alteraciones y 60% como metabolitos, y menos del 1% se excreta por la bilis. En caso de disfunción renal y hepática, la vida media puede estar ligeramente prolongada. (Gutiérrez, 2017, p. 25).

El tramadol, de acuerdo con su farmacodinamia, es un analgésico opioide agonista puro de los receptores opioides  $\mu$ , delta y kappa, con poca afinidad. Es un análogo sintético de la codeína,

con una menor afinidad hacia los receptores opioides (10 veces menor). El tramadol es una mezcla racémica, que es más eficaz que uno u otro enantiómero solo. El enantiómero (+) se une al receptor  $\mu$  e inhibe la captación de serotonina. El enantiómero (-) bloquea la captación de noradrenalina y estimula receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  (Gutstein y Akil, 2007, p. 566).

#### *Dosis y vías de administración*

Según Florez (1998, p. 446), se debe seguir la siguiente recomendación:

- Vía oral: una cápsula de 50 mg a 100 mg cada 5 horas.
- Vía parenteral: IM, una ampolla de 50 o de 100 mg cada 6 a doce horas. IV, en bolo: diluir una ampolla de 50 o 100 mg en 10 ml de agua destilada e inyectar lentamente (4- 5 minutos). Se puede repetir cada 6 a 12 horas. Infusión continua: perfundir 12- 14 mg de tramadol por hora.
- Niños: la dosis ponderal es de 1-1.5mg/Kg/día.

El Tramadol puede provocar náuseas, mareos, vómitos, sedación, sequedad de boca. Es rara la depresión respiratoria, pero ocurre en dosis equianalgésicas de morfina. Provoca estreñimiento, al igual que la mayoría de opioides; sin embargo, en menor grado que la codeína. Ocasionalmente se ha descrito que favorece la generación de convulsiones y las potencia en pacientes que tienen factores predisponentes. Así mismo, el tramadol, como cualquier otro opioide, puede producir abuso y dependencia física; sin embargo, estudios respaldan que su potencial es bajo. No se debe administrar en pacientes que tengan historial de abuso de drogas, porque parece favorecer la dependencia al fármaco. (Gutstein y Akil, 2007, p. 566).

Según Miotto et al. (2017, p. 48), el tramadol tiene síntomas de abstinencia similares a los opiáceos y a los ISRS, que pueden ocurrir como resultado del cese brusco del fármaco. En la tabla 13 se presentan los síntomas de abstinencia generados con el tramadol, que se relacionan con los efectos típicos de ISRS y opiáceos. Estas características de interrupción atípica se han considerado similares a las de la venlafaxina, y se han notificado en individuos sensibles independientemente de la dosis. Para evitar estos efectos, generalmente se logra con una reducción gradual de la dosis.

**Tabla 13: Síntomas de abstinencia generados con el tramadol, que se relacionan con los efectos típicos de ISRS y opiáceos**

Opioides	ISRS
Mioclónías	Síndrome de la pierna inquieta
Agitación	Ansiedad severa
Depresión	Ataques de pánico
Ansiedad	Confusión
Transpiración	Ilusiones
Piloerrección	Paranoia
Insomnio	Fenómenos sensoriales inusuales
Hipercinesia	Alucinaciones
Temblor	
Parestesias	
Síntomas gastrointestinales	
Náusea	
Rinorrea	
Lagrimación	

Fuente: elaboración propia, con base en Miotto et al., 2017.

Así mismo, según Gutiérrez (2010, pp. 276-279), se deben tener las siguientes precauciones al administrar este fármaco:

Debe usarse con cuidado en pacientes con depresión respiratoria, enfermedad respiratoria obstructiva crónica, presión intracraneal aumentada, lesión cerebral, asma crónica, hipotensión, hipotiroidismo, taquicardia supraventricular, hipertrofia prostática o estenosis uretral, enfermedad inflamatoria intestinal grave.

Embarazo y lactancia: es categoría C en embarazo. En caso de utilizarlo, al no existir otra alternativa farmacológica, deberá ajustarse la dosis a una dosis diaria y evitar administrar por largos periodos de tiempo, ya que podría generar síndrome de abstinencia en el neonato. El tramadol, administrado antes o durante el nacimiento, no afecta la contractilidad uterina. En los neonatos

podría inducir cambios en la frecuencia respiratoria, los cuales no son relevantes clínicamente. El tramadol y su metabolito principal se excretan en la leche materna. Si se adecua a una dosis diaria no es necesario suspender la lactancia. (Gutiérrez, 2010, p. 276).

Además, se debe administrar con precaución a pacientes geriátricos y a pacientes con insuficiencia renal y/o hepática severa, previo aclaramiento de creatinina, para saber el grado de daño renal y previo parámetro que dé cuenta de la función hepática. (Gutiérrez, 2010, p. 276).

La dosis tóxica se define a partir de 10 mg/kg. Existen casos de fallecimientos en dosis administradas de forma aguda en cantidades de 5g. Si se alcanza la dosis tóxica, está indicado realizar una vigilancia en un medio hospitalario durante más de 4 horas (10 h para las formas de acción retardada). Se deben mantener despejadas las vías respiratorias (aspiración), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. Se inducirá el vómito o se realizará lavado gástrico para evitar que se absorba más fármaco, y, si existiera depresión respiratoria, se puede revertir el efecto con naloxona, y las crisis convulsivas pueden ser controladas con diazepam. (Gutiérrez, 2010, p. 279).

De acuerdo con las contraindicaciones reportadas, se encuentran: hipersensibilidad demostrada al tramadol, a sus componentes o a otros opioides; intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos: otros analgésicos de acción central o por psicofármacos; historia o estado actual de abuso o dependencia de drogas, incluido el alcoholismo; uso concomitante de inhibidores de la MAO. (Gutiérrez, 2017, p. 27).

Dentro de las interacciones farmacológicas se encuentra, según Gutiérrez (2017, p. 28), la carbamazepina, que produce aumento del metabolismo del tramadol, debido a la inducción enzimática de la carbamazepina, y puede requerir el doble de la dosis recomendada de tramadol. El uso de quinidina (un inhibidor selectivo de CYP2D6) produce una disminución de M1 y aumento de la concentración de tramadol; otros fármacos inhibidores de esta enzima: fluoxetina, paroxetina, amitriptilina, pueden causar inhibición del metabolismo del tramadol. Se debe tener cuidado con el uso concomitante de tramadol e inhibidores de la MAO, debido a la interferencia de mecanismos

de depuración, y se han reportado muertes en animales en quienes se administró esta combinación. (Véase la tabla 14).

**Tabla 14: Interacciones del tramadol**

Fármaco	Respuesta
Ondasetrón	Antagonismo
Alcohol	Hipotensión y aumento de la sedación
Mexiletina	Retrasa la absorción de mexiletina
Anticoagulantes	Potencia el efecto anticoagulante
Duloxetina	Posible aumento de efectos serotoninérgicos
Domperidona	Antagonismo
Metoclopramida	Antagonismo

Fuente: Irola, 2008.

### **Efectos adversos de los opioides**

Al administrar un opioide como fármaco analgésico, se deben tener presentes los efectos adversos que pueden aparecer al inicio o durante el tratamiento, según Freire et al., tal como se detallan a continuación:

- SNC: mareo, somnolencia y confusión. Miosis. Mioclonías (tramadol). Depresión del centro respiratorio: disminución de la frecuencia respiratoria, hipoxia, hipercapnia, acidosis y apnea.
- Digestivas: náuseas y vómitos (hasta 50%). Se crea tolerancia. Estreñimiento: efecto adverso más frecuente con el uso continuado de opioides; es necesario tratarlo preventivamente. Hipertonía del esfínter de Oddi.
- Cardiovasculares: bradicardia, hipotensión por el uso concomitante de antihipertensivos. Hipotensión ortostática y taquicardia (meperidina).
- Respiratorias: depresión respiratoria (<1% en función de la dosis, vía de administración y potencia analgésica del opioide). Rápida tolerancia. El dolor es el mejor antagonista.
- Genitourinario: retención urinaria (susceptible de tolerancia).
- Endocrino: alteración de la liberación de LH y FSH, produciendo amenorrea.

- Dermatológicas: las reacciones alérgicas son raras; se puede dar exantema y urticaria, prurito, rash, sobre todo en cara y tronco. (2017, p. 118).

### **Efectos a largo plazo de los opioides sobre el SNC**

Los opiáceos son sustancias que tienen una gran capacidad de generar tolerancia, dependencia, y su administración abusiva produce una serie de modificaciones y cambios adaptativos a nivel celular y molecular en el individuo, como respuesta a la presencia repetida de la droga, y que persisten incluso después de la interrupción del tratamiento (abstinencia). (Fernández y Pereiro, 2007, p. 8).

La administración de opioides a largo plazo genera efectos eufóricos, estimulantes y relajantes deseables que aumentan su potencial de abuso. Específicamente, los abusadores más frecuentes del opioide tramadol son aquellos con fácil acceso y antecedentes de sustancia-abuso, pacientes con dolor crónico y profesionales de la salud. (Miotto et al., 2017, p. 47).

### ***Dependencia***

Es un signo generado a partir del uso indebido de los analgésicos opioides, de manera intencional o no, donde se administra el fármaco fuera de los parámetros de prescripción, con el fin de obtener efectos gratificantes en el organismo, obligando al paciente a consumir el fármaco de manera continua y en aumento de las dosis (tolerancia) para evitar el síndrome de abstinencia. Es importante aclarar que dependencia no es sinónimo de adicción, ya que la adicción es una pérdida del control sobre el uso y una impulsividad para obtenerlo, y en la dependencia se muestran trastornos por uso de opioides que evidencian el mal uso del fármaco. (Salazar, 2017, p. 13).

### ***Tolerancia***

Según Cerdá et al., es un mecanismo del organismo que obliga a aumentar la dosis del fármaco para obtener el mismo efecto de analgesia (2006, p. 25). Habitualmente se desarrolla a la segunda semana del inicio del tratamiento con opioides; este proceso de tolerancia se produce tanto

en analgesia como en los efectos adversos, a excepción de la miosis y estreñimiento. (Catalá et al., 2015, p. 94).

### ***Síndrome de abstinencia***

Es un fenómeno que se da cuando se depende físicamente de un medicamento y, al discontinuar su uso de manera abrupta, se experimentarán síntomas indeseables, que pueden ser leves o graves en dependencia del fármaco. Una manera de evitarlo es disminuyendo paulatinamente el consumo del fármaco hasta discontinuarlo por completo. (González, Ángel y Guzmán, 2014, p. 3). “Se inicia a las pocas horas de la última dosis: con sudoración, bostezos, rinorrea y lagrimeo que se intensifican progresivamente. A las 12-16 horas: inquietud, irritabilidad, escalofríos, agitación, somnolencia, temblor, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hipertensión, taquicardia, mialgias y cetosis.” (Freire, 2017, p. 119).

### ***Farmacodependencia***

Según Ramírez (2013, p. 595), es un estado psíquico, y a veces físico, que se genera a partir de la acción de un fármaco sobre el organismo, caracterizado por modificaciones del comportamiento y estado de ánimo, así como reacciones que generan un impulso irreprimible de administrar el fármaco en forma continua, con el fin de experimentar sus efectos psíquicos, o de evitar el malestar producido por la privación.

Existe otro término empleado en la práctica médica, el cual es el trastorno por uso de opiáceos, que se define como el uso con o sin prescripción médica de estas sustancias, pero con un patrón distinto al indicado por el médico para el tratamiento de una patología específica, con el fin de alcanzar la experiencia o efectos asociados que estos provocan. Los criterios DSM-5 definen al trastorno por uso de sustancias como un conjunto de síntomas cognitivos, conductuales y psicológicos en un individuo, que continúa utilizando una sustancia a pesar de problemas relacionados con su consumo. (Herrera et al., 2016, pp. 36-37).

Estos trastornos, según De la Iglesia, Freire y Del Corral, hacen pensar en una adicción, por conductas como solicitud de recetas anticipadas o la visita a diferentes médicos para conseguir más opioides; sin embargo, pueden ser características de una pseudoadicción, por lo que es necesario distinguirlos. En la tabla 15 se pueden visualizar los criterios para determinar si existe un trastorno asociado al consumo de opioides, según DSM-5, siendo necesario un período de doce meses y dos de los criterios ahí presentes, como mínimo, para realizar el diagnóstico; además, divide su severidad según el número de síntomas, de 2-3 criterios positivos, indica alteración leve, de 4-5 moderada y de 6-7 severa. (2017, pp. 164-165).

**Tabla 15: Diagnóstico de trastorno asociado al consumo de opioides**

1. Deseo de disminuir o abandonar el consumo sin lograrlo.	6. Abandono o reducción importante de las actividades sociales, ocupacionales o recreativas debido al consumo de opioides.
2. Invierte mucho tiempo en conseguir opioides.	7. Consumo repetido de opioides en situaciones de riesgo físico.
3. Deseo desesperado o muy intenso de consumir opioides.	8. Consumo continuado de opioides a pesar de ser consciente de las dificultades físicas o psicológicas causadas por dicho consumo.
4. Tolerancia (no se aplica a la reducción del efecto cuando se consume bajo supervisión médica).	9. Incapacidad repetida para llevar a cabo las obligaciones laborales, académicas o domésticas, debido al consumo de opioides.
5. Abstinencia (no se aplica a cuando se consume bajo supervisión médica).	10. Consumo continuado a pesar de problemas sociales o interpersonales recurrentes causados o agravados por el consumo de opioides.

Fuente: De la Iglesia et al., 2017.

Es importante conocer algunos términos para diferenciar los distintos pacientes y los trastornos por uso de opioides. A continuación, se detallan:

- Adicción (dependencia de sustancias): uso compulsivo y sin control, de forma continua de una sustancia a pesar del daño e independiente del efecto. Afectación biopsicosocial y base genética. (de la Iglesia et al., 2017, p. 164).
- Pseudoadicción: Se muestra con características similares a la adicción; sin embargo, esta se debe al tratamiento ineficiente por el manejo inadecuado del dolor y con fines analgésicos. (De la Iglesia et al., 2017, p. 164).

- Pseudotolerancia: la necesidad de aumentar la dosis del fármaco por razones fisiopatológicas y no por tolerancia (ejemplo: cáncer). (De la Iglesia et al., 2017, p. 164).
- Afrontamiento químico: dependencia del fármaco para la estabilidad psicológica de la persona. (De la Iglesia et al., 2017, p. 164). En la tabla 16 se pueden apreciar las diferencias de acuerdo con el paciente que está siendo tratado con opioides.

**Tabla 16: Diferencias entre un paciente con dolor y trastornos por uso de opioides**

Paciente / Descripción	Paciente con dolor	Adicción	Pseudoadicción	Afrontamiento químico	Pseudotolerancia
Causa del problema	Dolor intenso por cáncer	Dependencia Psíquica	Dolor infratratado	Distrés psicológico	Progresión de enfermedad, actividad física etc.
Control del dolor	Controlado con medicación	Fuera de control a pesar de la medicación	No controlado con la medicación	Dolor controlado (ansiedad/ depresión no)	Dolor no controlado con la medicación
Escalada de dosis	No precisa	Aumento progresivo	Aumento progresivo	Aumento progresivo	Aumento progresivo
Repercusión en la calidad de vida	La mejora	La reduce	No la mejora lo suficiente	Cree que la mejora	La mejora
Efectos adversos	Los conocen	Infravalorados. Continúan solicitando opioides	No los atiende por necesidad de medicación	No los atiende por necesidad de medicación	Consciente de efectos adversos
Preocupación	Por problemas médicos	Niega problemas médicos	Por el dolor	Su distrés (no le preocupa el dolor)	Por problemas médicos
Conductas adictivas	No	Sí	Sí	Sí	No
Adherencia terapéutica	Sí	No	No (auto-medicación)	No (auto-medicación)	Sí
Prescripción	Sobrante en la receta	Solicita más recetas	Insuficiente (aumento de dosis)	Insuficiente (no sobrante, le da otro uso)	Probablemente, sobre en la receta
Fin del problema	Sin problema con titulación	Cada vez es mayor	Cuando cese el dolor	Cesará al tratar la ansiedad o depresión	Cuando cese el dolor

Fuente: Salazar, 2017.

Según Ramírez (2013), en el ambiente biosocial se determina que la población que con facilidad mostró trastornos por el uso de opioides, mostró también abuso de sustancias, se presentaba con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, y en las femeninas, se asoció al menos con un diagnóstico psiquiátrico comórbido. Los más frecuentes fueron el trastorno de personalidad antisocial, las fobias o trastornos de ansiedad, y la depresión mayor (pp. 594-595). Así mismo, Salazar (2017, p. 13) menciona que se han descrito numerosas variables asociadas a un mayor riesgo de uso indebido o abuso, y se considera que el riesgo podría ser mayor en las mujeres, por razones relacionadas tanto con las características del dolor como con la psicopatología y la adicción (véase la tabla 17).

**Tabla 17: Factores que implican mayor riesgo de abuso de analgésicos opioides en las mujeres**

Relacionados con el dolor	Relacionados con la compatibilidad psiquiátrica	Relacionados con el abuso o la adicción a opioides
Dolor más frecuente, más intenso, más duradero y menos localizado.	Niveles más elevados de ansiedad relacionada con el dolor.	Mayor abuso de analgésicos opioides.
Mayor prescripción de analgésicos a dosis altas y durante más tiempo.	Estrategias de afrontamiento más desadaptativas.	Mayor automedicación en respuesta al estrés emocional.
Mayor prescripción de analgésicos opioides.	Mayor incidencia de trastornos de ansiedad, trastornos depresivos y trastorno por estrés postraumático.	Mayor sensibilidad a los efectos de los opioides.
Mayor uso concomitante de hipnóticos y sedantes	Mayor incidencia de eventos traumáticos previos (maltrato físico, abuso sexual).	Progresión más rápida del abuso a la adicción.
Mayor disfuncionalidad.		

Fuente: Salazar, 2017.

### *Factores que favorecen la farmacodependencia*

Se han planteado varias teorías acerca de la farmacodependencia a los opioides, en la que interactúan factores de distinto tipo, como: biológico, genético, psicológico, social, y relacionados con la farmacocinética y farmacodinamia de la sustancia. A continuación se detallan:

- **Factores neurobiológicos:** se deben al sistema mesolímbico dopaminérgico, denominado “sistema de recompensa”, que se estimula por el uso continuo de la sustancia adictiva. Este sistema se sensibiliza con el fármaco y con las condiciones en las que la persona realizó el hecho, convirtiéndose en memorias fuertes; por este motivo, cuando el individuo repite el estímulo, el sistema mesolímbico dopaminérgico se activa de manera fuerte, induciendo la necesidad de consumo de la sustancia. (Ramírez, 2013, p. 594).
- **Factores hereditarios:** según Donaldson, Demers, Taylor, Lopez y Chang, la heredabilidad se caracteriza por tres tipos de factores: factores genéticos, factores ambientales familiares compartidos y factores ambientales aleatorios o únicos. (2017, p. 453). Por otra parte, se deben entender de manera multifactorial y de interacción compleja; es decir, no existe un determinante único, y no todos se han identificado claramente como riesgos. (Ramírez, 2013, p. 594).
- **Factores culturales:** tienden a influenciar el consumo, de forma que las conductas permisivas sobre el uso de sustancias psicoactivas facilitan su uso. (Ramírez, 2013, p. 594).
- **Factores psicológicos:** las motivaciones para el mantenimiento, en el uso de sustancias psicoactivas, en algunas personas se han encontrado dificultad o incapacidad para enfrentar emociones dolorosas como son la culpa, ira o ansiedad. (Ramírez, 2013, p. 594). Así mismo, cuando existen síntomas dolorosos, favorece una tendencia de los pacientes a administrar tratamientos farmacológicos, para el alivio de los síntomas. Es por este motivo que, algunos de los individuos tienden a utilizar mayor dosis del tramadol, sin que en esta decisión medie una valoración del tratamiento por parte de los especialistas. (Rojas, 2001, p. 59).

### *Prevención de la dependencia en la prescripción de opioides*

Se utilizarán, según De la Iglesia et al. (2017, p. 165), fármacos opioides cuando los otros tratamientos farmacológicos no hayan sido efectivos, pero se debe continuar con el tratamiento con fármacos no opioides o técnicas intervencionistas. Así mismo, se deben ejecutar las siguientes pautas:

- Realizar una historia clínica completa, exploración física, así como antecedentes de tratamientos farmacológicos, consumo de tabaco, alcohol o abuso de otras sustancias. (De la Iglesia, 2017, p. 165).
- Mejorar el tratamiento farmacológico y no farmacológico antes de iniciar la farmacoterapia con opioides. (De la Iglesia, 2017, p. 165).
- Realizar una valoración de las características del dolor y el análisis de cómo afecta a su capacidad funcional. (De la Iglesia, 2017, p. 165).
- Valorar el estado psicosocial y realizar el cuestionario de valoración de riesgo de adicción a opioides. Es importante realizar las pruebas antes y durante el tratamiento con los fármacos opioides. Además, se deben incorporar maniobras para disminuir el riesgo, sobre todo en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias o dosis altas de opioides. (De la Iglesia, 2017, p. 165).
- Comunicar al paciente, por medio de un consentimiento informado, los riesgos de la administración de opioides y los beneficios que se esperan conseguir, estableciendo un objetivo realista en cuanto al alivio del dolor y funcionalidad. (De la Iglesia, 2017, p. 166).
- Posteriormente se realizará una prueba de administración de opioides. Aquí se detallará la dosis y la vía de administración del opioide a prescribir, en función de la intensidad del dolor, los tratamientos previos con opioides, las características del paciente y sus patologías concomitantes. La prueba se refiere al inicio, titulación y seguimiento de la respuesta. Se iniciará el tratamiento con opioides de liberación inmediata y, si no se consigue un alivio importante del dolor o la funcionalidad, se retirará. (De la Iglesia, 2017, p. 166).

- El tratamiento se iniciará titulando los opioides con la dosis mínima eficaz para conseguir el alivio del dolor y/o mejoría de la capacidad funcional, y menores efectos adversos. La mejoría analgésica y funcional debería ser al menos del 30%. (De la Iglesia, 2017, p. 166).
- Es importante dar un seguimiento al iniciar el tratamiento (en la primera y cuarta semana) para valorar la eficacia del opioide, detectar efectos adversos y posibles trastornos por el uso de opiáceos. Transcurrido este tiempo, se pueden extender las visitas a tres meses o menos, si se considera necesario. Además, en cada control se deben revisar las recetas de opioides, así como el resto de fármacos que está recibiendo el paciente. (De la Iglesia, 2017, p. 166).
- Las dosis podrán aumentarse progresivamente hasta conseguir el alivio del dolor. Aunque los opioides mayores no tienen “techo terapéutico”, se deben tener en cuenta unas dosis máximas que equivaldrían a 90-200 mg/día de morfina o equivalentes, según las diferentes guías. Las últimas recomendaciones, en la Guía Canadiense, se establecen en 90 mg/día (como la dosis máxima que se debe administrar en el DCNO). (De la Iglesia, 2017, p. 166).
- En pacientes con DCNO que comiencen tratamiento con opioides se aconseja restringir las dosis a <50 mg de dosis equivalente de morfina al día. Si se pierde eficacia, aparecen efectos adversos o trastornos por uso de opioides; se debe valorar la rotación de opioides o la interrupción del tratamiento, si los beneficios no son mayores que los riesgos. Si la reducción o interrupción del tratamiento con opioides resulta problemática, se debe realizar un programa multidisciplinar formal. (De la Iglesia, 2017, p. 166).
- La guía de Center for Disease Control and Prevention (CDC) recomienda realizar un test de detección de drogas en orina antes de iniciar el tratamiento, y una vez al año, para evaluar los tratamientos prescritos, así como otros fármacos controlados y sustancias ilegales. (De la Iglesia, 2017, p. 166).
- En pacientes DCNO y abuso actual o historial de abuso de sustancias se recomienda no utilizar opioides, continuar con el tratamiento farmacológico y tratar dicho abuso, si no se está haciendo ya. (De la Iglesia, 2017, p. 166).
- Evitar la administración de opioides con benzodiazepinas para el DCNO siempre que sea posible. En pacientes con DCNO y trastornos psiquiátricos activos, que continúen con dolor a pesar de haber optimizado el tratamiento sin opioides, se aconseja estabilizar dicho trastorno antes de realizar la prueba con opioides. (De la Iglesia, 2017, p. 166).

Existen instrumentos para la evaluación del paciente dependiente de opioides, o que muestra conductas que hagan sospechar de una dependencia. A continuación, se detallan las escalas relacionadas con el consumo y la gravedad de la dependencia:

- **Índice de gravedad de la adicción (Addiction Severity Index: ASI):** es una entrevista que explora el estado médico general, la situación laboral y financiera, el consumo de alcohol, el consumo de drogas, los problemas legales, familiares, las relaciones sociales y el estado psicológico. La puntuación va de 0 (sin problema) a 9 (problema extremo). (Salazar, 2017, p. 14).
- **Índice de tratamiento de opioides (Opiate Treatment Index: OTI):** evalúa los resultados del tratamiento de la adicción. (Salazar, 2017, p. 15).
- **Escala de riesgo de abuso de opioides (Opioid risk tool: ORT):** es una herramienta de detección breve, pero muy útil, para valorar el riesgo de abuso en individuos bajo prescripción de opioides para el tratamiento del dolor crónico. (Salazar, 2017, p. 15).
- **Screeener and Opioid Assessment for Patients with Pain-revised version (SOAPP-R):** para la detección de abuso de sustancias y factores de riesgo para trastornos por uso de opioides que, combinado con una evaluación clínica, es el que muestra una mayor sensibilidad en predecir el riesgo de abuso o adicción. (Salazar, 2017, p. 15).
- **Current Opioid Misuse Measure (COMM):** es una autoevaluación breve del paciente que sirve para supervisar a los pacientes con dolor crónico que ya están en tratamiento con opioides a largo plazo. (Salazar, 2017, p. 15).
- **Pain Assessment and Documentation Tool (PDAT):** también sirve para monitorizar el uso de opioides una vez iniciado el tratamiento. (Salazar, 2017, p. 15).

### *Tratamiento de la farmacodependencia*


Una vez detectada la farmacodependencia, se deben tomar medidas, en relación con el nivel de dependencia generado. Si la cantidad diaria total de opioides es baja, y el síndrome de abstinencia es leve a moderado, puede intentarse la reducción gradual del medicamento que está consumiendo (10-25% de forma gradual cada semana en un ambiente ambulatorio). (Ramírez, 2013, p. 594).

También puede requerirse el uso de medicamentos no adictivos para control de los trastornos del sueño como difenhidramina y antidepresivos tricíclicos, así como 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, y realizar la reducción gradual de estos medicamentos (10% semanal o quincenal, según la tolerabilidad del paciente). Durante el proceso de desintoxicación es muy importante el acompañamiento psicoterapéutico y la motivación para continuar el manejo a largo plazo, y para ello, sin duda, es importante remitir al paciente a un grupo especializado en el manejo de adicciones. (Ramírez, 2013, p. 594).

### *Regulación del tramadol*

A nivel nacional, el tramadol tiene escasa regulación por parte del Ministerio de Salud, ya que, por medio de una circular emitida en agosto del 2010, se les exige a los farmacéuticos dispensar el fármaco bajo receta blanca controlada. (Véase la figura 11). Sin embargo, al no existir un control riguroso por parte de esta entidad, se facilita la venta del fármaco a los pacientes en farmacias a nivel privado. Según Oconor (2016, p. 97), el 69% de los regentes del cantón central de San José están de acuerdo en que el tramadol se dispense únicamente bajo receta de estupefacientes, como se realiza en ciertos países a nivel internacional.

**Figura 11: Circular sobre la venta de tramadol con receta**



**MINISTERIO DE SALUD**  
REPUBLICA DE COSTA RICA

**MINISTERIO DE SALUD**  
Dirección de Regulación de la Salud  
☎ (506) 2255-1540 / 📠 2257-7827 / 📍 10123-1000, San José

---

**Misión**

Garantizar la protección y el mejoramiento del estado de salud de la población, mediante el ejercicio efectivo de la rectoría y el liderazgo institucional, con enfoque de promoción de la salud y participación social inteligente, bajo los principios de transparencia, equidad, solidaridad y universalidad.

**Visión**

Seamos una institución descentralizada, articulada internamente, coherente en su repartición orgánica, con una cultura orientada por la orientación a los resultados y a la rendición de cuentas, con funcionarios (as) altamente calificados, comprometidos de su papel y prácticas.

Por nuestro estilo de liderazgo, nuestra capacidad técnica y el mejoramiento logrado en el estado de salud de la población, seamos una institución con alta rentabilidad a nivel nacional e internacional, la población nos perciba como garantes de su salud y los actores sociales líderes y directos de la rectoría nos sentirán como sus aliados.

**Valores Institucionales**

1. Calidad
2. Liderazgo
3. Compromiso
4. Flexibilidad

**CIRCULAR DRS - 410 - 2010**

**Para:** Regentes Farmacéuticos

**De:** Dirección de Regulación de la Salud

**Fecha:** 12 de agosto de 2010

**Asunto:** Exigencia de la receta médica para la venta de TRAMADOL

\*\*\*\*\*

**Estimados doctores:**

En concordancia con la normativa vigente, la Dirección de Regulación de la Salud les recuerda que está prohibida la venta de tramadol sin receta médica.

Cabe señalar que los establecimientos farmacéuticos que incumplan con la prohibición podrán hacerse acreedores a las medidas sanitarias especiales contempladas en la Ley General de Salud.

*Original firmado y sellado*  
Dra. María de los Angeles Morales Vega  
Directora

**"De la atención de la enfermedad hacia la promoción de la salud"**

Fuente: Morales, 2010

A nivel internacional, existe la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) que tiene, como objetivo, limitar la producción, fabricación, exportación, importación, distribución y las existencias de los estupefacientes sometidos a fiscalización, así como el comercio, el uso y la posesión de estos, con el objeto de lograr que se utilicen exclusivamente con fines médicos y científicos. El tramadol y los fármacos opioides se encuentran incluidos dentro de las sustancias estupefacientes. (JIFE, 2018).

Así mismo, en el cumplimiento de su mandato, en relación con los tratados internacionales de fiscalización de drogas, la JIFE mantiene un diálogo constante con los gobiernos por diversos medios, como las consultas periódicas y las misiones a los países, siendo este diálogo fundamental para ayudar a esos gobiernos a cumplir las disposiciones de los tratados. (JIFE, 2018).

## Coanalgésicos

Son fármacos que se utilizan para el alivio del dolor; se utilizan acompañados de un analgésico o de manera unitaria; no son clasificados como analgésicos propiamente, pero son muy efectivos en dolor neuropático, trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo, y pueden alterar de manera positiva la percepción del dolor. Se subdividen en anticonvulsivantes y antidepressivos. (Catalá y Bainac, 2015, p. 99).

### Anticonvulsivantes

Según Corral, Vizcaíno y De la Iglesia (2017, p. 99), son los fármacos por excelencia para el tratamiento del dolor neuropático y, de acuerdo con su mecanismo de acción, se subdividen en bloqueadores de canales de sodio ( $\text{Na}^+$ ), que se encuentran a lo largo de la vía donde se genera el dolor (desde los nociceptores hasta la corteza), donde existen múltiples canales de sodio que se modifican para activar y expresar el dolor. Por otra parte están los fármacos que aumentan la actividad de GABA, como la pregabalina y la gabapentina. Así mismo, existen anticonvulsivantes que no tienen indicación en el dolor neuropático, como eslicarbazepina, topiramato o lacosamida, pero se utilizan en la práctica clínica habitual fuera de indicación. Se les denomina “anticomiciales”. (Véase la tabla 18).

**Tabla 18: Fármacos anticomiciales**

Fármaco	Canal	Dosis en mg	Dosis máx.	Indicación	Comentario
Gabapentina	Calcio	300 c/d con aumentos de 300 c/3d	1800-3600 c/24h	PNP, NP, NPH, NC	1° línea
Pregabalina	Calcio	25-75 c/d con aumentos de 75 c/semana	300 c/12h	PNP, NP, NPH, NC	1° línea
Carbamazepina	Sodio	100 c/8h con aumentos de 100 c/3d	600-1600 c/24 h	NT y Nglosofar, NDM	Control hepático, hematológico y natremia

Oxcarbazepina	Sodio	300 c/d con aumentos de 300 c/3d	2400 c/24h	NT y Nglosofar	Mejor tolerada que carbamazepina
Fenitoína	Sodio	300 c/d	400 c/24h		Control hepático
Lamotrigina	Sodio	50 c/d con aumentos de 50 c/2sem	200 c/12h	2° línea en NVIH y NC	
Topiramato	Sodio	50 c/d	200 c/12h		
PNP= Polineuropatía periférica, NP= Dolor neuropático periférico, NPH= Neuralgia postherpética, NC= Dolor neuropático central, NT= Neuralgia del trigémino, Nglosofar= Dolor nervio glossofaríngeo, NVIH= Dolor neuropático VIH, NDM= Neuropatía diabética.					

Fuente: Corral et al., 2017.

### Antidepresivos

Para el caso de los antidepresivos tricíclicos, su mecanismo de acción se detalla, según Catalá et al. (2015, p. 100):

La acción analgésica es debida a un doble mecanismo. Por un lado, existe una inhibición de la recaptación de NA y serotonina (5-HT) a nivel de la membrana de las terminaciones nerviosas, con lo que se bloquea la transmisión del impulso nociceptivo. Por otro lado, la acción analgésica también estaría relacionada con el sistema opioide, ya que se ha comprobado que su efecto analgésico es revertido por la naloxona.

Se cree que también pueden existir otros mecanismos que expliquen la actividad analgésica de los antidepresivos tricíclicos, como una acción estabilizadora de los focos endógenos, que descargan con alta frecuencia, y una acción desensibilizadora en los receptores de los neurotransmisores a nivel de los brotes nerviosos, que aparecen tras la denervación de las terminaciones nerviosas. No obstante, su acción

sobre la inhibición de la recaptación de NA parece ser el efecto analgésico más importante.

Por otro lado, se encuentran los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, de noradrenalina o duales, que tienen efecto sobre el dolor y son mejor tolerados que los ADT. (Véase la tabla 19).

**Tabla 19: Fármacos antidepresivos**

Fármaco	Dosis (mg)	Dosis máx. (mg)	Indicación	Comentario
Amitriptilina	10-25 c/d con aumentos de 10 c/3d	100-150 c/24h	PNP, NP, NPH, NVIH	La respuesta puede tardar en aparecer varias semanas. Efectos anticolinérgicos.
Nortriptilina	10-25 c/d con aumentos de 10 c/3d	100-150 c/24h	PNP, NP, NPH, NVIH	= Amitriptilina.
Duloxetina	30 c/d con aumentos de 30 c/semana	120 c/24h	NDM, PNP	
Venlafaxina	37.5 c/12-24h con aumentos de 75 c/semana	225 c/24h	PNP	
PNP= Polineuropatía periférica, NP= Dolor neuropático periférico, NPH= Neuralgia postherpética, NVIH= Dolor neuropático VIH, NDM= Neuropatía diabética.				

Fuente: Corral et al., 2017.

### **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

En el presente capítulo se situará la metodología con la que se realizó esta investigación; el tipo de método; los criterios de inclusión y exclusión; las fuentes de información y, adicionalmente, las categorías de análisis.

#### **Método**

Para el desarrollo de la investigación se siguió una metodología de revisión bibliográfica, tal como lo mencionan Hernández, Fernández & Baptista (2014), “La acción indagatoria se mueve de manera dinámica en ambos sentidos: entre los hechos y su interpretación, y resulta un proceso más bien “circular” en el que la secuencia no siempre es la misma, pues varía con cada estudio”, debido a que la investigación pretende analizar la dependencia que genera el fármaco tramadol cuando se administra en pacientes que padecen de dolor crónico, tomando en cuenta los factores de riesgo asociados, las características de los pacientes dependientes y cómo prevenir o tratar dicha adicción.

Para esta investigación se incluyen todos los artículos con un máximo de 10 años de antigüedad; es decir, del 2008 al 2018, ya sean en inglés o en español, debido a la necesidad de contar con información actualizada para llevar a cabo el estudio.

Se excluyen todos los artículos con fecha previa al 2007, ya que dicha información se cataloga como antigua, y genera sesgos en dicha investigación; así mismo, se excluyen artículos en idioma distinto al inglés o español.

#### **Fuentes de información**

Las fuentes de información se recabaron en las principales bibliotecas del país, así como de las distintas bases de datos: Binasss, Scielo, Pubmed, Redalyc, Dialnet, Revista Médica Costarricense, para tener un total de 16 artículos, trece en inglés y tres en español, que son la fuente más actual de investigaciones sobre el tema.

A continuación se detalla la tabla 20, donde se especifican las fuentes de información:

**Tabla 20: Fuentes de información**

<b>Artículo</b>	<b>Resumen</b>
<p>2008 Veggeland, T. y Dyb, S. “The contribution of a clinical pharmacist to the improvement of medication at a geriatric hospital unit in Norway”. Noruega.</p>	<p>El objetivo del estudio fue utilizar un farmacéutico clínico para mejorar la medicación de pacientes en un hospital geriátrico. Se registraron prospectivamente los problemas relacionados con medicamentos y discutidos durante y en la ronda clínica. Se registraron continuamente los resultados de las decisiones del médico sobre los cambios posibles sugeridos por el farmacéutico. Resultados: el farmacéutico evaluó la medicación de 250 pacientes. Se encontró al menos un problema relacionado con medicamentos en el 75% de ellos. Para estos pacientes, el médico tomó 606 decisiones relativas a los cambios en la medicación (3.2 por paciente). Conclusión: incluso con una modesta participación una vez al mes, la evaluación de la medicación por un farmacéutico clínico llevó a mejorar los cambios y el seguimiento de la medicación de los ancianos.</p>
<p>2009 Cicero, T., Wong, G., Tian, Y., Lynskey, M., Todorov, A. e Isenberg, K. “CoMorbidity and Utilization of Medical Services by Pain Patients Receiving Opioid Medications Data from an Insurance Claims database”. Estados Unidos.</p>	<p>Se utilizó la base de datos de reclamos de seguros médicos para identificar tres grupos: opioides crónicos (&gt; 180 días terapéuticos, N = 3726); uso de opioides agudos (&lt;10 días terapéuticos, N = 37,108); y un grupo no opioide (N = 337,366). Los resultados mostraron que, aunque los usuarios de opiáceos crónicos representaban solo el 0.65% de la población total, presentaban el 4.56% de todos los reclamos de seguro, usaban el 45% de todos los analgésicos opioides y tenían una comorbilidad física y psiquiátrica mucho mayor que los opiáceos agudos o no opiáceos. Las mujeres fueron sustancialmente sobrerrepresentadas (&gt; 63%) en el grupo de dolor crónico, y utilizaron una proporción mucho mayor de todos los servicios médicos que los hombres, a medida que progresaba la edad. Como conclusión, se obtiene que la selección de un opioide fuerte parecía estar impulsada por numerosos factores no necesariamente relacionados con la intensidad o la duración del dolor.</p>
<p>2010 Murnion, B., Gnjidic, D. y Hilmer, S. Prescription and Administration of Opioids to Hospital In-patients, and Barriers to Effective Use.</p>	<p>Este estudio tuvo como objetivo describir la prescripción y administración de opioides en un hospital docente de referencia terciaria, así como la evaluación del conocimiento del personal sobre la farmacología de opiáceos y las preparaciones disponibles, y de las barreras percibidas que limitan el uso de opiáceos. Se realizó una encuesta transversal de pacientes internos que requieren analgesia con opioides. Se administró un cuestionario semiestructurado anónimo al personal médico y de enfermería.</p>

Australia.	Como resultado, se obtuvo que la oxycodona fue el opioide prescrito con mayor frecuencia (51.4%). La mayoría (64.7%) de los participantes tuvieron un alivio del dolor incompleto, que se asoció significativamente con los efectos secundarios relacionados con los opiáceos. No hubo asociación entre el alivio del dolor y la dosis diaria prescrita o la dosis diaria recibida de opioides. El personal demostró una comprensión limitada de las preparaciones de opiáceos, la tolerancia y la dependencia.
2011 Cícero, T., Ellis, M., Paradis, A. y Ortbal, Z. “The Role of Key Informants and Direct Patient Interviews in Epidemiological Studies of Substance Abuse”. Estados Unidos.	Se realizó un estudio para evaluar el grado en que las percepciones de los informantes clave (KI), sobre la responsabilidad relativa por abuso de opioides en sus comunidades, corresponden al uso real de drogas en sus pacientes. Para lograrlo, se les pidió a los informantes clave (N = 49) y a sus pacientes (N = 738) que completaran encuestas en papel, anónimas e independientes, sobre el abuso percibido o real de nueve opiáceos específicos: buprenorfina, fentanilo, heroína, hidrocodona, hidromorfona, metadona, morfina, oxycodona y tramadol. Hubo una fuerte correspondencia (R = .98); las encuestas de pacientes no solo validaron las conclusiones de los KI, sino que también proporcionaron una gran cantidad de información importante sobre los patrones de la naturaleza del abuso. Los KI proporcionan un servicio válido y confiable información sobre el alcance y los patrones de abuso, pero si se requieren más detalles sobre las características de abuso, entonces sería más apropiado realizar entrevistas con los propios abusadores.
2012 Juurlink, D. y Dhalla, I. “Dependence and Addiction During Chronic Opioid Therapy”. Canadá.	Este estudio ofrece una evaluación crítica de las publicaciones citadas con más frecuencia, como evidencia que el riesgo de adicción durante la terapia opioide crónica es baja, ya que muy pocos estudios bien diseñados respaldan la noción de que la adicción a opiáceos es rara, y ninguno de estos se puede generalizar fácilmente a la práctica actual. El aumento en la prescripción de opiáceos refleja la afirmación, ampliamente comunicada a los médicos, en la década de 1990. Estos estudios se contrarrestan con un corpus de evidencia más amplio, más riguroso y contemporáneo que demuestra que la dependencia y la adicción son consecuencias relativamente comunes de la terapia crónica con opiáceos, que se presentan hasta en un tercio de los pacientes en algunas ocasiones.
2014 Celaya, M., Malón, M.	Se presentan los resultados de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, guías de práctica clínica, así como alertas de medicamentos notificadas por las agencias reguladoras actualizadas a abril de 2015, y los datos de consumo se obtuvieron del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del

<p>Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. España.</p>	<p>Servicio Navarro de Salud. Resultados: los opioides son analgésicos potentes cuya utilización en el dolor crónico no oncológico es controvertida y su evidencia escasa. Los datos de consumo en Navarra, en los últimos 15 años, muestran un incremento importante, de 1.7 DHD a 10.7 DHD. No hay datos consistentes de eficacia y seguridad a largo plazo, por lo que los opioides no son los fármacos de elección en el dolor crónico no oncológico. Únicamente estarían indicados cuando el dolor es intenso y continuo, y no responde a otras terapias. Se requiere individualizar el tratamiento en función del estado de salud del paciente, edad, tipo de dolor, respuesta previa al opioide y riesgo de dependencia. Se debe comenzar con la menor dosis posible (morfina oral 10 mg o su equivalente), reevaluar a las 72 horas y valorar la eficacia y los efectos adversos de forma continua. Cuando esté indicada la retirada por ineficacia o efectos adversos, debe hacerse un descenso progresivo de la dosis.</p>
<p>2015 Mohamed, N., El Hamrawy, L., Shalaby, A., Bahy, M. y Allah, M. "An epidemiological study of tramadol HCl dependence in an outpatient addiction clinic at Heliopolis Psychiatric Hospital". Egipto.</p>	<p>El objetivo de este estudio fue detectar la prevalencia de la dependencia de tramadol entre toxicómanos, evaluar la gravedad de la adicción, reconocer los trastornos psiquiátricos comórbidos, e identificar los factores de riesgo para comenzar el abuso de tramadol. El grupo estudiado tuvo 330 abusadores de sustancias egipcias. y fueron sometidos a una entrevista para el DSM-IV (SCID-I) para diagnosticar trastornos psiquiátricos, la escala del índice de gravedad de la adicción y la detección de orina por sustancia-abuso. Los resultados indican que la prevalencia de la dependencia de tramadol, según todos los adictos a sustancias, fue del 49%. La prevalencia de trastornos psiquiátricos comórbidos fue del 43%. Al estudiar los factores que propiciaron la dependencia. solo un 13% se debía a dolor. El aumento en la prevalencia de la dependencia del tramadol sobre otras sustancias en la comunidad egipcia exige más atención por parte de la familia y los institutos educativos y de salud.</p>
<p>2016 Just, J., Mücke, M. y Bleckwenn, M. "Dependence on Prescription Opioids". Alemania.</p>	<p>Este estudio se centraliza en el análisis de la dependencia de opioides en Alemania, basándose en publicaciones recuperadas, mediante una búsqueda selectiva sobre el uso prolongado de opioides en el dolor no relacionado con el cáncer. Como resultado se obtiene que los pacientes deben ser informados y asesorados acerca de los efectos y riesgos de los opioides antes de que se prescriban estos medicamentos. Todas las recetas de opioides para pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer deben revisarse periódicamente. El riesgo de abuso es alto en adultos jóvenes (OR = 6.74) y en aquellos con antecedentes de abuso de sustancias</p>

	(OR = 2.34). Las pruebas de orina para los medicamentos y sus metabolitos son útiles para detectar abuso de opioides. Como conclusión, se obtiene que los estudios sobre la prevalencia del abuso y la dependencia de opiáceos en pacientes alemanes con dolor crónico pueden ayudar a proporcionar mejores estimaciones del alcance actual y las implicaciones de este problema en Alemania.
2016 García, M., Alarcón, L., Sánchez, J., Agudelo, Y. y Zuluaga, A. “Dependence to legally prescribed opioid analgesics in a university hospital in Medellín-Colombia an observational study”. Colombia.	Se realizó este estudio por medio de un estudio observacional en búsqueda de pacientes con CIE-10 relacionados con trastornos relacionados con opiáceos, eventos adversos o dolor, tratados entre enero de 2011 y diciembre de 2014. Como resultado se obtuvo que hubo sesenta pacientes con dependencia de opioides según DSM-IV. La mediana de edad fue de 43 años. Casi todos los pacientes (88%) iniciaron los opiáceos después de la prescripción médica, aunque la adherencia a la escala de dolor fue baja (25%). La mediana del tiempo de consumo fue de 48 meses. El tramadol fue el opioide utilizado con mayor frecuencia por los pacientes, seguido de la morfina y la oxicodona. Se observó un mayor consumo en hombres que en mujeres. Como conclusión, se obtuvo que la dependencia de opiáceos legalmente prescritos se diagnosticó tardíamente en 60 pacientes en un hospital de la universidad, después del uso prolongado de medicamentos para tratar el dolor crónico y con baja adherencia a la escala de dolor o las directrices.
2017 Barrio, P., Ezzeldin, M., Bruguera, P., Pérez, A., Mansilla, S., Fábrega, M., Lligoña, A., Mondón, S y Balcells, M. “Metadona para el tratamiento de la dependencia de opioides de prescripción médica. Una revisión retrospectiva de historias clínicas”. España.	Con este estudio se logró revisar las historias clínicas de todos los pacientes ingresados en una unidad de psiquiatría para la desintoxicación de OPM usando metadona entre el 2010 y el 2013. El periodo de evaluación finalizó a los 3 meses desde el alta médico. Pese a ser una revisión de historias clínicas, se evaluaron las características sociodemográficas de la muestra, así como las variables relacionadas con el tratamiento y la tasa de abstinencia durante el estudio. Se incluyeron 11 pacientes, mayoritariamente mujeres (81,8%), con una mediana de edad de 50 años. La mediana de duración de la dependencia fue de 8 años. Hubo una alta prevalencia de adicción a otras sustancias, así como de comorbilidades psiquiátricas. Ocho pacientes fueron seguidos durante al menos 3 meses. De estos, 7 (87.5%) estuvieron abstinentes hasta el final del periodo evaluado por el estudio.
2017	Este estudio de cohorte de casos compara la frecuencia de 16 polimorfismos de un solo nucleótido involucrados en las vías de recompensa del cerebro en

<p>Donaldson, K., Demers, L., Taylor, K., López, J., Chang, S.</p> <p>“Multi-variant Genetic Panel for Genetic Risk of Opioid Addiction”.</p> <p>Estados Unidos.</p>	<p>pacientes con y sin adicción a los opioides Se utilizaron datos de 37 pacientes con adicción a opiáceos, y se usaron treinta controles de edad y sexo para diseñar el puntaje predictivo. La puntuación predictiva se probó en 138 muestras adicionales para determinar la generalizabilidad. Los resultados coincidieron en un 91%. Esta relación de probabilidad negativa se puede utilizar como una medida basada en la evidencia para excluir pacientes con un alto riesgo de adicción a opiáceos o trastorno por consumo de sustancias. Al identificar a los pacientes con un menor riesgo de adicción a opiáceos, nuestro modelo puede informar decisiones terapéuticas.</p>
<p>2017</p> <p>Cooper, A., Willis, J., Fuller, J., Benecke, H., Leighton-Scott, J., Andersohn, F., Knaggs, R.</p> <p>“Prevalence and Incidence Trends for Diagnosed Prescription Opioid Use Disorders in the United Kingdom”.</p> <p>Reino Unido.</p>	<p>Se determinó que el fármaco opioide que se prescribió con mayor frecuencia en los 6 meses anteriores al diagnóstico de un trastorno por consumo de opiáceos fue codeína (43.4%), seguido de dihidrocodeína (35.8%), tramadol (23.2%), morfina (9.2%), buprenorfina (6.2%), oxycodona (5.2%) y fentanilo (3.9%). A pesar del marcado aumento en la prescripción general de opioides en el Reino Unido en el periodo 2008-2012, no ha habido un aumento en la incidencia de trastornos de uso de opioides diagnosticados por médicos.</p>
<p>2017</p> <p>Feingold, D., Goor-Aryeh, I., Bril, S., Delayahu, Y. y Lev-Ran, S.</p> <p>“Problematic Use of Prescription Opioids and Medicinal Cannabis Among Patients Suffering from Chronic Pain”.</p> <p>Israel.</p>	<p>Este estudio incluyó 888 individuos que recibieron tratamiento para el dolor crónico, de los cuales el 99.4% recibió tratamiento con opioides recetados o Cannabis medicinal (MC). El uso problemático de los opiáceos recetados y MC se evaluó utilizando cuestionarios. También se evaluaron los correlatos sociodemográficos y clínicos adicionales del uso problemático. Resultados: el uso problemático de los opiáceos y el cannabis fue más común en las personas que usan medicamentos durante períodos más largos, que informan niveles más altos de depresión y ansiedad y que consumen alcohol o drogas. Así mismo, se asoció con niveles de dolor autoinformados más altos. Los pacientes con dolor deben someterse a pruebas de detección de factores de riesgo para el uso problemático antes de iniciar el tratamiento a largo plazo para el control del dolor.</p>
<p>2017</p> <p>Calvo, R y Torres, L.</p> <p>“Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico”.</p>	<p>Se revisan las principales guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, recomendaciones y estrategias para minimizar los riesgos de los opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Se concluye que se deben conocer las herramientas y recomendaciones de las sociedades científicas y ponerlas en práctica, aumentar la educación a los profesionales de la salud</p>

España.	acerca del tratamiento del dolor crónico, y aumentar la investigación en el campo del dolor, solo después de una evaluación exhaustiva de la situación médica del paciente. Una vez confirmado el diagnóstico y evaluada la relación riesgo-beneficio, se puede considerar el tratamiento con opioides. Los pacientes con un alto riesgo de mal uso de la medicación deben seguir siendo tratados adecuadamente y, si su dolor lo precisa, deben recibir opioides mayores, aunque con estrategias más estructuradas.
2018 Kakko, J., Gedeon, C., Sandell, M., Grelz, H., Birkemose, I., Clausen, T., Rúnarsdóttir, V., Simojoki, K., Littlewood, R., Alho, H. y Nyberg, F. "Principles for managing OUD related to chronic pain in the Nordic countries based on a structured assessment of current practice". Suecia.	El objetivo de este estudio fue desarrollar principios basados en conocimientos clínicos expertos para el tratamiento del trastorno por el uso de opioides (OUD), relacionados con el uso a largo plazo de analgésicos opioides (OA) en el contexto del dolor crónico. Se definió el estado actual, incluida una evaluación de las barreras al tratamiento efectivo en Finlandia, Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia, utilizando un modelo de vía del paciente. La evidencia para describir las mejores prácticas se identificó a partir de la literatura publicada, las guías clínicas y las recomendaciones de expertos de la experiencia práctica. De acuerdo con los resultados, la disponibilidad de pautas nacionales de tratamiento para la OUD relacionada con el dolor crónico es limitada en los países nórdicos. Se identificaron barreras importantes para la atención efectiva: a los pacientes que probablemente no se presentaban para recibir ayuda, el sistema de salud les estableció límites de éxito; las herramientas de diagnóstico no se usaron; las vías de referencia no estaban claras y las opciones de tratamiento no se dilucidaron. Los principios para la gestión incluyeron el desarrollo de una vía de tratamiento específico, los programas de sensibilización/educación para los equipos de atención primaria, orientaciones sobre el uso de herramientas de diagnóstico, y un plan de tratamiento flexible para fomentar las mejores prácticas en referencia, evaluación del tratamiento, la elección y la gestión continua a través de una vía de atención integral. Como conclusión, se plasma que existe una oportunidad para mejorar los resultados para los pacientes con OUD relacionados con el dolor crónico, mediante el desarrollo y la introducción de vías de atención adaptadas a las necesidades específicas de la población.
2018 Just, J., Bingener, L., Bleckwenn, M., Schnakenberg, R. y Weckbecker, K.	Este estudio se basó en evaluar a los pacientes de atención primaria con terapia opioide a largo plazo para detectar signos de uso indebido de opioides recetados. Se logró, por medio de cuestionarios a pacientes que padecían dolor crónico no oncológico. Casi un tercio de los pacientes estaba en riesgo de dependencia y, por lo tanto, debería ser seguido de cerca. La prevalencia

<p>“Risk of opioid misuse in chronic non-cancer pain in primary care patients - a cross sectional study”. Alemania.</p>	<p>conjunta de la depresión es un problema importante y siempre debe evaluarse en pacientes con dolor crónico, especialmente con un comportamiento aberrante de drogas.</p>
---	---

Fuente: Elaboración propia a partir de los autores de los distintos artículos

### **Categorías de análisis**

En el presente apartado se detallan las categorías de análisis para los objetos del estudio de la presente investigación, dejando implícitas en cada una de ellas las definiciones de “farmacodependencia” y “dolor crónico no oncológico”.

“Farmacodependencia” se define, según Barruecos, a las modificaciones en el estado físico y psíquico causado por la interacción entre un individuo y un fármaco, en la que se presentan alteraciones del comportamiento y un impulso por ingerir el fármaco o droga de manera periódica, para evitar el malestar sufrido por la privación. (2010, p. 62). Así mismo, el “dolor crónico no oncológico” es un tipo de este, donde en ocasiones no se logra identificar la patología causal, o esta no satisface la respuesta a la intensidad del dolor ni al tratamiento habitual. Este dolor puede ser de tipo nociceptivo, neuropático o mixto. La causa en algunos casos es por una lesión aguda que evoluciona a crónica. (Mesas, A., 2012, p. 9).

Por otra parte, se detallan, a continuación, cada una de las categorías de análisis:

#### **Categoría 1: Factores de riesgo**

Un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión (OMS, 2018). Así mismo, según Berruecos, se define como “farmacodependencia”.

## **Categoría 2: Características sociodemográficas**

Según la Real Academia Española (2018), “socio-” significa 'social' o 'sociedad' y según Heredia y Ramírez (2002, p. 52), “demografía” corresponde a la disciplina que se encarga del estudio de la población humana, teniendo en cuenta el tamaño, estructura, distribución y dinámica poblacional; por lo que la definición para esta investigación corresponde al estudio de la población a nivel social, tomando en cuenta variables como edad, sexo, patologías asociadas e historial de abuso de sustancias.

## **Categoría 3: Técnicas de prevención y farmacoterapia**

Se definen “técnicas de prevención” a las maniobras que están encaminadas a actuar directamente sobre los riesgos, antes de que se lleguen a materializar y, por consiguiente, puedan producir daños en la salud (Sandí, 2015), y “farmacoterapia” se define como el uso de medicamentos que tienen como fin prevenir, restaurar o conservar la salud, que pudiera estar quebrantada como producto de una dolencia o enfermedad. (Cotillo, 2004).

## CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se van a analizar los resultados obtenidos a partir de los artículos recopilados de las distintas bases de datos, con respecto a las categorías y objetivos planteados para la presente investigación.

### Factores de riesgo

**Tabla 21: Resumen de artículos que establecen los factores de riesgo presentes en la farmacodependencia al tramadol en pacientes con dolor crónico no oncológico**

Título y año del artículo	Autor (es)	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Co-Morbidity and Utilization of Medical Services by Pain Patients Receiving Opioid Medications: Data from an Insurance Claims Database. (2009).	Cicero, Wong, Tian, Lynskey, Todorov e Isenberg.	Examinar la prevalencia del abuso de opiáceos en individuos, y describir los tipos de medicamentos opioides que se recetan a aquellos en dolor agudo y crónico.	El diagnóstico de abuso y dependencia de opiáceos fue raro en todos los grupos. Aunque los datos sugirieron que el dolor crónico se trataba de manera óptima en un plan de tratamiento, rara vez fue el caso con los internistas, siendo el médico primario quien lo hacía. Además, se sugirió que los opiáceos a menudo se usaban para afecciones en las que generalmente no estaban indicados (por ejemplo, artritis y dolores de cabeza), o contraindicados por dolencias físicas coexistentes (EPOC).	La adherencia a la escala de analgésicos de la OMS y otras guías de tratamiento del dolor fue relativamente poco frecuente. La selección de un opioide débil o fuerte parecía estar impulsada por numerosos factores no necesariamente relacionados con la intensidad o la duración del dolor.
Prescription and Administration of Opioids to Hospital In-	Murnion, Gnjidic y Hilmer.	Describir la prescripción y administración de opioides en un hospital docente de	Como resultado se obtuvo que el segundo opioide más prescrito (12%) fue el tramadol. La mayoría de los participantes tuvieron un alivio del dolor incompleto (64.7%), que se	La mayoría de los participantes tuvieron un alivio del dolor incompleto, y no se administraron las dosis máximas prescritas de

patients, and Barriers to Effective Use. (2010).		referencia terciaria, así como la evaluación del conocimiento del personal sobre la farmacología de opiáceos y las preparaciones disponibles, y de las barreras percibidas que limitan el uso de opiáceos.	asoció significativamente con los efectos secundarios relacionados con los opiáceos. No hubo asociación entre el alivio del dolor y la dosis diaria prescrita o la dosis diaria recibida de opioides. El personal demostró una comprensión limitada de las preparaciones de opiáceos, la tolerancia y la dependencia.	opioides. Las barreras que limitan el uso que fueron informadas; incluyeron el conocimiento del personal sobre la titulación de la dosis de opioides o las preparaciones de opioides, y las limitaciones de tiempo. Las barreras identificadas incluyeron poco conocimiento de las preparaciones de opioides.
The Role of Key Informants and Direct Patient Interviews in Epidemiological Studies of Substance Abuse. (2011).	Cícero, Ellis, Paradis, Ortbal.	Evaluar la concordancia de la percepción de los KI (informantes clave) y si corresponden al uso real de drogas en sus pacientes, por abuso de opioides en sus comunidades.	Las encuestas proporcionaron información sobre la naturaleza de los patrones de abuso. Se encontró una comorbilidad significativa en la población de pacientes: el 55% tenía antecedentes de problemas psiquiátricos; el dolor crónico de intensidad moderada era común; el 67% eran dependientes de la nicotina, y el 43% fueron alcohólicos diagnosticados.	Los KI brindan información válida y confiable sobre el alcance y patrones de abuso, pero si se requieren más detalles sobre las características del abuso, parecen ser más apropiadas las entrevistas directas con los propios abusadores.
Dependence and Addiction During Chronic Opioid		Realizar una evaluación de publicaciones citadas como evidencia del riesgo de	Se analizan una serie de estudios, donde se indica que los opioides tienen un bajo riesgo de producir dependencia, por lo que existe una libertad en la prescripción.	Prescribir opiáceos para maximizar el beneficio mientras se minimiza el daño requiere una apreciación precisa de

Therapy. (2012).	Juurlink y Dhalla.	adicción bajo durante la terapia opiode crónica y comparar con estudios que indican lo contrario.	Se demuestra que la dependencia y la adicción son consecuencias relativamente comunes de la terapia crónica con opiáceos, que se presentan, en algunos casos, hasta en un tercio de los pacientes.	los riesgos de la adicción y sus consecuencias. Los médicos deben descartar la noción de que la adicción es una rara consecuencia de la terapia con opiáceos a largo plazo.
An epidemiological study of tramadol HCl dependence in an outpatient clinic at Heliopolis Psychiatric Hospital. (2015).	Mohamed , El Hamrawy, Shalaby, Mohamed , El Bahy y Allah.	Detectar la prevalencia de la dependencia al tramadol entre los adictos a sustancias, evaluar la gravedad de la adicción, reconocer los trastornos psiquiátricos comórbidos.	Aproximadamente el 43.94% (n = 145) de los pacientes usaron polisustancias, mientras que los pacientes que usaron solo tramadol fueron el 30.30% (n = 100). Se encontró que la edad principal de inicio del inicio del abuso de tramadol fue de 26.02 ± 12.01 años: el 80% de la muestra era de sexo masculino y el 20% de sexo femenino; El 23% tenía antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos, y el 25% tenía antecedentes familiares de abuso de sustancias. El 41% tenía trastornos psiquiátricos comórbidos.	La prevalencia de la dependencia al tramadol, según todos los adictos a sustancias, fue del 49%. La prevalencia de trastornos psiquiátricos comórbidos fue del 43%.
Prevalence and Incidence Trends for Diagnosed Prescription Opioid Use Disorders in the United	Cooper, Willis, Fuller, Benecke, Leighton-Scott, Anderson y Knaggs.	Examinar las tendencias en la prevalencia e incidencia de los trastornos por uso de opiáceos diagnosticados por médicos en	Tanto los pacientes incidentes como prevalentes tenían un historial de tabaquismo y trastornos por abuso de alcohol y sustancias. El fármaco opiode que se recetó con mayor frecuencia en los 6 meses previos al diagnóstico de un trastorno por consumo	A pesar del marcado aumento en la prescripción general de opioides en el Reino Unido en la última década, no ha habido un aumento en la incidencia de trastornos de uso de opiáceos

Kingdom. (2017).		el Reino Unido, de 2008 a 2012.	de opiáceos fue codeína (43.4%). seguido de dihidrocodeína (35.8%), tramadol (23.2%), morfina (9.2%), buprenorfina (6.2 %), oxicodona (5.2%) y fentanilo (3.9%).	diagnosticados por médicos.
Multi-variant Genetic Panel for Genetic Risk of Opioid Addiction. (2017).	Donaldson, Demers, Taylor, López y Chang.	Comparar la frecuencia de 16 polimorfismos de un solo nucleótido implicados en las vías de recompensa del cerebro en pacientes con y sin adicción a opiáceos.	El ADN genómico se extrajo de muestras obtenidas mediante frotis bucal y se genotipó mediante AutoGenomics, utilizando INFINITI® Plus System y Neuropath Panel. Se obtuvo presencia de SNP ID, que se sabe están involucrados en las vías de recompensa del cerebro, en pacientes con dolor crónico, por lo que se diagnosticó una adicción a opiáceos. Datos de generalización: sensibilidad= 97%, especificidad= 87%, cociente de probabilidad positivo= 7.3 y cociente de probabilidad negativo= 0.03.	Esta relación se puede utilizar como una medida basada en la evidencia para excluir a los pacientes con un alto riesgo de adicción a los opiáceos o trastorno por consumo de sustancias, o administrar con seguridad a los pacientes con un menor riesgo de adicción a opiáceos.
Principles for managing OUD related to chronic pain in the Nordic countries based on a structured assessment of current	Kakko, Gedeon, Sandell, Grelz, Birkemose, Clausen, Rúnarsdóttir, Simojoki, Littlewood	Desarrollar principios basados en conocimientos clínicos expertos para el tratamiento de la OUD relacionados con el uso a largo plazo de la OA en el	Se identificaron importantes barreras para la atención efectiva: los pacientes en ocasiones no se presentan para recibir ayuda, las herramientas de diagnóstico no se usaron, las vías de referencia no estaban claras y las opciones de tratamiento no se esclarecieron. Los principios para el manejo de OUD incluyeron el desarrollo de un	Existe la oportunidad de mejorar los resultados para los pacientes con OUD relacionados con el dolor crónico, mediante el desarrollo y la introducción de vías de atención adaptadas a las necesidades específicas de la población.

practice. (2018).	, Alho y Nyber.	contexto del dolor crónico.	camino de tratamiento específico, programas de sensibilización y educación para equipos de atención primaria, orientación sobre el uso de herramientas de diagnóstico y un plan de tratamiento flexible para alentar las mejores prácticas en derivación, evaluación de tratamiento, elección y manejo continuo.	
----------------------	--------------------	--------------------------------	---	--

Elaboración propia, con base en: Cícero, Wong, Tian, Lynskey, Todorov y Isenberg (2009); Murnion, Gnjidic y Hilmer (2010); Cícero, Ellis, Paradis y Ortbal (2011); Juurlink y Dhalla (2012); Mohamed, El Hamrawy, Shalaby, Mohamed, El Bahy y Allah (2015); Cooper et al. (2017); Donaldson, Demers, Taylor, López y Chang (2017); Kakko et al. (2018).

Cícero et al. (2009), Cícero et al. (2011), Mohamed et al. (2015), García et al. (2016), Barrio et al. (2017) coinciden en que el alcoholismo, el tabaquismo y el abuso de sustancias psicoactivas se relacionan con los factores de riesgo que favorecen la farmacodependencia del tramadol en pacientes con dolor crónico no oncológico, ya que las tres se relacionan con el mecanismo de recompensa y reforzamiento positivo de sistema mesolímbico, provocando paulatinamente cambios neuroadaptativos importantes en el proceso adictivo. (Valiente, Andrés, de la Puerta y Moreno, 2010).

Así mismo, se modula la transmisión de péptidos opioides en el cerebro por medio de modificaciones en la síntesis, el procesamiento, la liberación y la unión de estos péptidos opioides a sus receptores. (Leriche y Méndez 2001). Es por este motivo que, al administrar tramadol en un paciente que tenga historia de alcoholismo, tabaquismo o abuso de sustancias psicoactivas, se aumenta la posibilidad de generar farmacodependencia al tramadol en él.

Entre otros factores de riesgo también están los relacionados con los trastornos psiquiátricos como la depresión y ansiedad, descritos por Cícero et al. (2009), Cícero et al. (2011),

Mohamed et al. (2015) y Barrio et al. (2017), pues dependen de la motivación y expectativas que tiene el paciente ante el dolor y las creencias sobre el mismo y asociado a la personalidad. Así mismo, los pacientes con dolor crónico no oncológico, que padecen síndromes de impulsividad y personalidad, tienen un riesgo mayor de generar farmacodependencia al tramadol, porque, según Cervera, Rubio, Haro, Bolinches, De Vicente y Valderrama (2001), existe un desequilibrio en los neurotransmisores dopamina y serotonina; el primero implicado en la respuesta cognitiva, por lo que existe una deficiente interpretación entre el individuo y el ambiente -por ejemplo, la hiperactividad y déficit de atención- y, por otro lado, la serotonina está implicada en los procesos anímicos y de impulsividad, así como conductas adictivas que favorecen la adicción en estas personas.

Por otra parte, en el estudio de Murnion et al. (2010), los autores destacan que la prescripción médica de los fármacos opioides, asociada a la falta de capacitación en el manejo del dolor crónico no oncológico, lleva a administrar dosis subterapéuticas a los individuos, y quienes, al no obtener alivio del dolor, aumentan las dosis, influyendo directamente en la tolerancia, abuso y farmacodependencia. Lo anterior se complementa con lo detallado por Cerdá et al. (2006), donde señalan que “el infratratamiento es una de las causas más frecuentes de falta de eficacia analgésica y es consecuencia del desconocimiento sobre el uso de opioides y el miedo a sus efectos secundarios”. Cícero et al. (2009) señalan que los médicos administran opioides sin fundamento asociado al nivel del dolor del paciente, ya que la selección de un opioide débil o fuerte parecía estar impulsada por numerosos factores no necesariamente relacionados con la intensidad o la duración del dolor.

Por otra parte, Kakko et al. (2018) indican que los médicos, las enfermeras y otros profesionales de la salud, a menudo, tienen poca preparación en el reconocimiento y tratamiento de trastornos asociados al uso de opioides, porque no están capacitados para utilizar las herramientas de diagnóstico adecuadas, y no se logran definir efectivamente los problemas del paciente y progresar hacia la atención adecuada. Así mismo, se detalla, en este mismo estudio, que no se les informa a los pacientes sobre el potencial de adicción al fármaco, por lo que existe falta de compromiso de los mismos, ya que no se interesan en consultar cuando se presentan conductas adictivas.

Adicional al factor de la prescripción médica, Juurlink y Dhalla (2012) comparan estudios que indican que la dependencia a opioides es muy baja, contra otras investigaciones actuales, que demuestran que los opioides pueden generar adicción hasta en un tercio de la población a la que se le administran y, por este motivo, los médicos prescriben con seguridad los fármacos de esta familia, sin realizar análisis que determinen los riesgos de adicción en cada paciente; sin embargo, es necesario emplear herramientas que midan ese riesgo de adicción en los pacientes con dolor crónico no oncológico.

Otro factor de riesgo, importante, es la variable genética, ya que en la práctica diaria no se evalúa esta característica, teniendo un papel clave en la adicción a la prescripción de opiáceos. Los pacientes con dolor crónico están genéticamente predispuestos a la dependencia de opiáceos, por la mutación de los genes del citocromo P450; es por este motivo que no todas las poblaciones son propensas a desarrollar farmacodependencia. Esta variable es muy importante para prevenir la adicción, ya que es la herramienta más confiable, al estar basada en evidencia y determina cuál es el mejor fármaco para cada paciente, con el menor riesgo de adicción y efectos adversos. También los fármacos pueden utilizarse para determinar regímenes de desintoxicación de opioides más efectivos y eficaces. (Donaldson et al., 2017).

### Características sociodemográficas

**Tabla 22: Características sociodemográficas de pacientes con dolor crónico no oncológico, farmacodependientes al tramadol**

Título y año del artículo	Autor (es)	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Co-Morbidity and Utilization of Medical	Cícero, Wong, Tian, Lynskey,	Examinar la prevalencia del abuso de opiáceos en individuos, y	Los usuarios de opiáceos crónicos representaban solo el 0.65% de la población total; tenían una comorbilidad física y psiquiátrica mucho mayor que el opioide agudo	La adherencia a la escala de analgésicos de la OMS y otras guías de tratamiento del

Services by Pain Patients Receiving Opioid Medications: Data from an Insurance Claims Database. (2009).	Todorov e Isenberg.	describir los tipos de medicamentos opioides que se recetan a aquellos en dolor agudo y crónico.	o los fármacos no opioides. El diagnóstico de abuso y dependencia de opiáceos fue raro en todos los grupos. Los pacientes con dolor crónico y que utilizaban opioides débiles también presentaban trastorno psiquiátrico (10.4%), depresión (26.9%), ansiedad (16.1%) y trastorno relacionado con alcohol (0.92%). El grupo de opiáceos crónicos fue dividido en mujeres de edad promedio ( $57.31 \pm 0.3$ ) y hombres en edad promedio ( $50.56 \pm 0.3$ ); Se presentó mayormente en hombres que en mujeres.	dolor fue relativamente poco frecuente. La selección de un opioide débil o fuerte parecía estar impulsada por numerosos factores no necesariamente relacionados con la intensidad o la duración del dolor.
The Role of Key Informants and Direct Patient Interviews in Epidemiological Studies of Substance Abuse. (2011).	Cícero, Ellis, Paradis, Ortbal.	Evaluar el grado de concordancia de la percepción de los KI (informantes clave) y si corresponden al uso real de drogas en sus pacientes.	Los individuos dependientes de opioides correspondían al 51.08% de mujeres, el 55% tenía antecedentes de problemas psiquiátricos graves, adicional a la dependencia que ya presentaban; muchos tenían dolor crónico de intensidad moderada (5 en la escala de EVA) y obtuvieron un promedio de 3.9 veces que se solicitó tratamiento previo por dependencia. El tramadol fue el fármaco que reportó menor prevalencia en el abuso.	Los KI brindan información válida y confiable sobre el alcance y patrones de abuso, pero si se requieren más detalles sobre las características del abuso, entonces se deben realizar entrevistas directas con los propios abusadores.
An epidemiological study of tramadol HCl dependen-	Mohamed , El Hamrawy, Shalaby, Mohamed S. El Bahy y Allah.	Evaluar la gravedad de la adicción, reconocer los trastornos psiquiátricos comórbidos.	Se encontró que la edad principal de inicio del inicio del abuso de tramadol fue de $26.02 \pm 12.01$ años: el 80% de la muestra era de sexo masculino y el 20% de sexo femenino; el 23% tenía antecedentes familiares de	La prevalencia de la dependencia al tramadol, según todos los adictos a sustancias, fue del 49%. La prevalencia de trastornos

ce in an outpatient addiction clinic at Heliopolis Psychiatric Hospital. (2015).			trastornos psiquiátricos y el 25% de abuso de sustancias. El 41% tenía trastornos psiquiátricos comórbidos. La prevalencia de tramadol fue del 49%.	psiquiátricos comórbidos fue del 41%.
Dependence to legally prescribed opioid analgesics in a university hospital in Medellín-Colombia an observation at study. (2016).	García, Alarcón, Sánchez, Agudelo y Zuluaga.	Identificar a los pacientes con dependencia a analgésicos opioides que fueron tratados en un hospital universitario en Medellín, Colombia, durante 4 años y caracterizar a esta población.	Solo el 88% usaba el opioide como tratamiento para el dolor. La mediana de edad fue de 43 años. La mediana del tiempo de consumo fue de 48 meses. El tramadol fue el opioide utilizado con mayor frecuencia por los pacientes. El 55% de los pacientes pasó por una terapia de reemplazo basada en metadona, posterior al diagnóstico de trastorno de opiáceos.	La dependencia legalmente prescrita de opioides se diagnosticó tardíamente en 60 pacientes en un hospital de la universidad, posterior al uso prolongado de medicamentos para tratar el dolor crónico y con baja adherencia a las pautas.
Metadona para el tratamiento de la dependencia de opioides de prescripción médica. Una revisión retrospectiva de	Barrio, Ezzeldin, Bruguera, Pérez, Mansilla, Fábrega, Lligoña, Mondón y Balcells.	Revisar las historias clínicas de todos los pacientes ingresados en una unidad de psiquiatría para la desintoxicación de OPM usando metadona entre el	Se incluyeron 11 pacientes, mayoritariamente mujeres (81,8%), con una mediana de edad de 50 años. La mediana de duración de la dependencia fue de 8 años. Hubo una alta prevalencia de adicción a otras sustancias, así como de comorbilidades psiquiátricas. Ocho pacientes fueron seguidos durante al menos 3 meses. De estos, 7 (87,5%) estuvieron abstinentes hasta el final del periodo evaluado por el estudio.	La metadona ha de continuar como una opción de tratamiento para los pacientes con dependencia de los OPM. Se requiere de estudios aleatorios, comparativos y de mayor tamaño.

historias clínicas. (2017).		2010 y el 2013, y evaluar las características sociodemográficas de la muestra.		
Problematic Use of Prescription Opioids and Medicinal Cannabis Among Patients Suffering from Chronic Pain. (2017).	Feingold, Goor-Aryeh, Bril, Delayahu y Lev-Ran.	Evaluar las tasas de prevalencia y las correlaciones del uso problemático de los opiáceos recetados y el cannabis medicinal (CM) entre los pacientes que reciben tratamiento para el dolor crónico.	34% de la muestra presentaba abuso de opiáceos, siendo un 19.6% hombres, y la edad de los pacientes que presentaban abuso se mantuvo en los intervalos de 18 a 64 años. El 42,5% recibía subsidio por discapacidad. El uso problemático de los opiáceos y el cannabis fue más común en las personas que usaban medicamentos durante períodos más largos, quienes informaban niveles más altos de depresión y ansiedad y que consumían alcohol o drogas.	El uso problemático de opiáceos es común entre los pacientes con dolor crónico tratados con opiáceos recetados. Los pacientes con dolor deben someterse a pruebas de detección de factores de riesgo para el uso problemático antes de iniciar el tratamiento a largo plazo para el control del dolor.
Risk of opioid misuse in chronic non-cancer pain in primary care patients. A cross sectional study. (2018).	Just, Bingener, Bleckwenn, Schnakenberg y Weckbecker.	Evaluar a los pacientes de atención primaria en el tratamiento con opiáceos a largo plazo, para detectar signos de uso indebido de opiáceos recetados.	Un tercio (31.5%) mostró una puntuación positiva de COMM®, que representa un alto riesgo de comportamiento aberrante de las drogas. Un puntaje COMM® positivo mostró una correlación estadísticamente significativa, con un diagnóstico de por vida de depresión y dolor de cuello.	Casi cada tercio de los pacientes estaba en riesgo y, por lo tanto, se les debía seguir de cerca. La prevalencia conjunta de la depresión es un problema importante y siempre debe evaluarse en pacientes con dolor

				crónico, especialmente por lo que se refiere a un comportamiento farmacológico aberrante.
--	--	--	--	---

Elaboración propia, con base en: Cícero et al., (2009); Cícero et al. (2011); Mohamed et al. (2015); García, Alarcón, Sánchez, Agudelo y Zuluaga (2016); Barrio et al. (2017); Feingold, Goor-Aryeh, Bril, Delayahu y Lev-Ran (2017); Just, Bingener, Bleckwenn, Schnakenberg y Weckbecker (2018).

Con respecto a las características sociodemográficas de los pacientes con dolor crónico, farmacodependientes de tramadol, se evaluó la variable de edad, donde se obtuvieron variantes de acuerdo con cada estudio. En la investigación de Mohamed et al. (2015), la edad promedio fue de 30,18 años. Sin embargo, el comienzo de la adicción se presentó de los 11 a los 65 años, datos muy similares a los indicados por Feingold et al., donde se obtuvo un intervalo de 18 a 64 años de edad, y, según García et al., indican un intervalo de 18 a 60 años. En el caso de Cícero et al. (2009), la edad promedio de los pacientes con dolor crónico fue de 57.31 años para las mujeres y 50.56 años para los hombres, datos comparables con Barrio et al., donde el promedio fue de 50 años y Just et al., de  $69.61 \pm 17$  años. Así mismo, en el estudio de Cícero et al. (2011), la edad promedio fue de 35.8 años entre los dos sexos. Al analizar todos los estudios se obtiene un intervalo de 11-69 años de edad de todos los artículos consultados en esta categoría, por lo que la adicción al tramadol no presenta una franja etaria, y se puede presentar a cualquier edad.

Otra característica demográfica investigada fue el género, donde las conductas farmacodependientes estuvieron en mayor proporción en mujeres, ya que estas son más propensas, tal como lo indica Salazar (2017, p. 16), por tener dolores más intensos, duraderos y mal localizados, así como tener índices más elevados de ansiedad, relacionada con el dolor, y se automedican más frecuentemente que los hombres (como respuesta al estrés), siendo este género más sensible a los efectos de los fármacos opioides; por este motivo, tienen una progresión de farmacodependencia más elevada que los hombres en el dolor crónico no oncológico.

Así mismo, las mujeres con dolor crónico tienden a tener una ingesta de opiáceos en combinación con antidepresivos, mientras que los hombres son más propensos a asociarlos con el alcohol. Las mujeres presentan mayores tasas de trastornos psiquiátricos coexistentes (incluyendo la depresión), y tienden a describir un patrón de uso relacionado con situaciones afectivas negativas y dolor. (Ortega y Neira, 2015, p. 44). En cuanto a las patologías coexistentes, se encuentran la diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las úlceras duodenales. Existe una relación directa entre la intensidad del dolor y el grado de afectación de la calidad de vida de los pacientes. La mayoría de patologías anteriormente descritas predominan en las mujeres; por este motivo, son las más afectadas en la calidad de vida y justifican que es el género que sufre más depresión.

Por otra parte, Cícero et al. (2009), Cícero et al. (2011), Mohamed et al. (2015), Feingold et al. (2017) y Just et al., (2018) detallaron que los pacientes con dolor crónico no oncológico presentan trastornos psiquiátricos como depresión y ansiedad, que son características usuales de los pacientes dependientes al tramadol, esto porque, al ser es un fármaco que interviene en la liberación de serotonina y noradrenalina, reduce los síntomas depresivos y obsesivo-compulsivos en pacientes con dolor (2015, p. 592) y, al existir tolerancia o síndrome de abstinencia, se presentan comorbilidades psiquiátricas. Así mismo, estos trastornos se deben también a que los pacientes con dolor crónico no oncológico tienden a presentar una disminución en la calidad de vida, ya que el dolor los imposibilita para realizar actividades que anteriormente eran normales y se ven limitados desde el punto de vista socioeconómico, ya que se presentan incapacidades laborales y pérdida de empleo, así como dificultad para realizar las tareas del hogar. (Cabello, 2017, p. 112).

Analizando los trastornos de abuso de sustancias, se encontró que el alcohol, la nicotina y las sustancias psicoactivas se presentan en todos los artículos de esta categoría; sin embargo, tanto el tramadol como las sustancias de abuso pueden generar la estimulación del mecanismo de recompensa y reforzamiento positivo de sistema mesolímbico, por lo que el abuso de alcohol, nicotina y sustancias psicoactivas favorecen la dependencia al tramadol y, de la misma forma, el abuso del tramadol puede estimular la adicción de esas mismas sustancias, al inducir cambios neuroadaptativos importantes en el proceso adictivo. (Valiente et al., 2010, p. 103).

## Técnicas de Prevención y Farmacoterapia

**Tabla 23: Resumen de artículos que establecen la farmacoterapia y prevención de la farmacodependencia del tramadol**

Autor, Título y año del artículo	Objetivo	Resultados	Conclusiones
<p>Vegge-land y Dyb. The contribution of a clinical pharmacist to the improvement of medication at a geriatric hospital unit in Norway. (2008).</p>	<p>Utilizar un fármaco clínico para mejorar la medicación de pacientes en un hospital geriátrico.</p>	<p>El farmacéutico evaluó la medicación de 250 pacientes. Se encontró al menos un problema relacionado con medicamentos (PRM) en 188 de los pacientes (75%). Para estos pacientes, el médico tomó 606 decisiones relativas a los cambios en la medicación (3.2 por paciente). El 42% (205/606) de las decisiones produjeron discontinuación de medicamentos, reducción de dosis o la decisión de revisar la evaluación posteriormente. El 21% (129/606) de los PRM se debió a medicamentos con potencial adicción: hipnóticos, ansiolíticos, así como analgésicos como tramadol y codeína. El resultado más frecuente (71%, 91/129) fue la reducción de dosis, cambio de medicamentos a dosis fija por medicamentos a demanda o discontinuación.</p>	<p>La evaluación de la medicación por un fármaco clínico llevó a mejorar los cambios y el seguimiento de la medicación de los ancianos.</p>
<p>Celaya y Malón. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. (2014).</p>	<p>Valorar el uso de los opioides en el dolor crónico no oncológico, su manejo a largo plazo, la efectividad, los efectos secundarios y la</p>	<p>Los datos de consumo en Navarra en los últimos 15 años muestran un incremento importante, de 1.7 dosis por 1000 habitantes al día (DHD) a 10.7 DHD. Entre los opioides fuertes, la vía transdérmica es, con gran diferencia, la más utilizada. El aumento del uso de opioides por vía oral se debe a la prescripción de los más nuevos del grupo. El consumo de morfina se ha estabilizado en los últimos años. Se han publicado artículos que evidencian que el incremento en la utilización a largo plazo de opioides en el dolor crónico no oncológico se ha acompañado de un aumento del riesgo de sobredosis, dependencia, mal uso y muerte.</p>	<p>No hay datos consistentes de eficacia y seguridad a largo plazo, por lo que estarían indicados cuando el dolor es intenso y continuo, no responde a otras terapias. Se debe comenzar con</p>

	seguridad del paciente.		la menor dosis posible (morfina oral 10 mg o su equivalente), reevaluar a las 72 horas y valorar la eficacia y los efectos adversos de forma continua. Cuando esté indicada la retirada, se debe hacer un descenso progresivo de la dosis.
Just, Mücke y Bleckwenn. Dependence on Prescription Opioids. (2016).	Identificar a los pacientes afectados de manera temprana y encontrar un plan terapéutico adecuado para ellos y, de esta manera, ayudar a los profesionales a prevenir la dependencia.	Los pacientes deben ser informados y asesorados sobre los efectos y riesgos de los opioides antes de que se prescriban estos medicamentos. Todas las recetas de opioides para pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer deben revisarse periódicamente. El riesgo de abuso es alto en adultos jóvenes (odds ratio [OR] = 6.74) y en aquellos con antecedentes de abuso de sustancias (OR = 2.34). Cualquier conducta inusual relacionada con la medicación requiere una evaluación adicional por parte del médico, en conversación con el paciente. Las pruebas de orina para los medicamentos y sus metabolitos también son útiles. El objetivo del tratamiento del abuso de opiáceos es la abstinencia de opioides, mediante la reducción gradual de la dosis. Si esto no es posible de forma ambulatoria, se puede ofrecer la hospitalización por abstinencia de	Los médicos que conocen las indicaciones y los riesgos de la terapia con opioides y el comportamiento típico de los pacientes dependientes de fármacos estarán en mejores condiciones para identificar a los pacientes en riesgo y

		drogas o terapia de adicción basada en la sustitución.	para prevenir la dependencia.
Calvo y Torres. Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico: recomendaciones para una prescripción segura. (2017)	Revisar las principales guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, recomendaciones y estrategias para minimizar los riesgos de adicción de los opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico.	<p>1. Conocer las herramientas y recomendaciones de las sociedades científicas y respetar las dosis diarias.</p> <p>2. Aumentar la educación a los profesionales de la salud acerca del tratamiento del dolor crónico, fundamentalmente en Atención Primaria, donde se prescriben cerca del 70 % de los opioides. Hay profesionales que no han recibido la formación necesaria para saber cuándo prescribir cada fármaco, las características farmacológicas de cada uno, las complicaciones con las que se pueden encontrar y cómo manejarlas.</p> <p>3. Aumentar la investigación en el campo del dolor. Se requieren investigaciones más extensas que corroboren el menor potencial adictivo a más larga duración de los fármacos con doble vía de acción o de combinaciones farmacológicas sinérgicas.</p>	Las nuevas evidencias sobre los riesgos de CAAO, de sobredosis y de adicciones iatrogénicas obligan a reconsiderar la práctica clínica; no existen soluciones sencillas, pero sí recomendaciones que pueden reducir estos riesgos y mejorar el tratamiento del dolor.
Barrio, Ezzeldin, Bruguera, Pérez, Mansilla, Fábrega, Lligoña, Mondón y Balcells. Metadona para el tratamiento de la dependencia de opioides de prescripción médica. Una revisión retrospectiva de	Revisar las historias clínicas de todos los pacientes ingresados en una unidad de psiquiatría para la desintoxicación de OPM usando	Se incluyeron 11 pacientes, mayoritariamente mujeres (81,8%), con una mediana de edad de 50 años. La mediana de duración de la dependencia fue de 8 años. Hubo una alta prevalencia de adicción a otras sustancias, así como de comorbilidades psiquiátricas. Ocho pacientes fueron seguidos durante al menos 3 meses. De estos, 7 (87.5%) estuvieron abstinentes hasta el final del periodo evaluado por el estudio.	La metadona ha de continuar como una opción de tratamiento para los pacientes con dependencia de los OPM. Se requiere de estudios aleatorios, comparativos y

historias clínicas. (2017).	metadona entre el 2010 y el 2013.		de mayor tamaño.
Kakko, Gedeon, Sandell, Grelz, Birkemose, Clausen, Rúnarsdóttir, Simojoki, Littlewood, Alho y Nyber. Principles for managing OUD related to chronic pain in the Nordic countries based on a structured assessment of current practice. (2018).	Desarrollar principios basados en conocimientos clínicos expertos para el tratamiento de la OUD relacionados con el uso a largo plazo de la OA en el contexto del dolor crónico.	Se identificaron importantes barreras para la atención efectiva: los pacientes en ocasiones no se presentaban para recibir ayuda, las herramientas de diagnóstico no se usaron, las vías de referencia no estaban claras y las opciones de tratamiento no se esclarecieron. Los principios para el manejo de OUD incluyen el desarrollo de un camino de tratamiento específico, programas de sensibilización y educación para equipos de atención primaria, orientación sobre el uso de herramientas de diagnóstico y un plan de tratamiento flexible para alentar las mejores prácticas en derivación, evaluación de tratamiento, elección y manejo continuo.	Existe la oportunidad de mejorar los resultados para los pacientes con OUD relacionados con el dolor crónico, mediante el desarrollo y la introducción de vías de atención adaptadas a las necesidades específicas de la población.

Fuente: Elaboración propia, con base en Vegge-land y Dyb (2008); Celaya y Malón (2014); Just et al. (2016); Calvo y Torres (2017); Barrio et al. (2017); Kakko et al. (2018).

En relación con la prevención de la farmacodependencia, se detalla que, inicialmente se deben establecer la evaluación del dolor del paciente, la historia clínica completa, la exploración física, los desencadenantes, el tratamiento farmacológico que toma en la actualidad, así como la afectación de su funcionalidad y la calidad de vida. (Calvo et al., 2017). Posteriormente, se deben establecer las contraindicaciones para el uso de opioides en los pacientes, como lo son: dolores de cabeza primarios, trastornos en la funcionalidad de órganos (síndrome de colon irritable), fibromialgia (a excepción de tramadol que es eficaz por su mecanismo de acción sobre la inhibición

en la recaptación de serotonina), dolor crónico generado por algún trastorno mental, uso irresponsable de opioides y embarazo. (Just et al., 2016).

Además, como lo mencionan Calvo y Torres (2017), se debe determinar, inicialmente, si el paciente cuenta con factores de riesgo de farmacodependencia opioide para evitar administrarlo, o administrarlo con precaución, y con esto, no comprometer la calidad de vida del mismo. Existen herramientas como los cuestionarios que miden el nivel de riesgo; entre ellos: Opioid risk tool (ORT), Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-revised version (SOAPP-R); además, se puede consultar al paciente si ha utilizado fármacos opioides con fines distintos a los descritos y, adicional a esto, obtener una historia clínica completa, junto con revisiones correspondientes, para detectar cualquier uso indebido de opioides o conocer antecedentes de consumo de tabaco, alcohol o abuso de alguna otra sustancia.

Así mismo, Calvo y Torres (2017) indican que, cuando el paciente con dolor crónico no oncológico, cumple con los requisitos anteriormente descritos, se le prescriben opioides durante un periodo de prueba, con el fin de analizar su comportamiento, y de esta forma se evidencia el uso del opioide en el paciente. Además, se realizan pruebas de orina al inicio del tratamiento y de manera rutinaria, con el fin de determinar el nivel de fármaco consumido por el paciente y con eso medir la disminución del dolor, o mejoría del paciente, los efectos adversos reportados por el paciente y las posibles trastornos conductuales por uso de opioides. Es importante mantener informado al paciente con dolor crónico, sobre los beneficios que se esperan conseguir y los posibles riesgos, para que, en caso de presentarse una sospecha de adicción, el paciente busque solucionarla con el médico. Se debe llenar un consentimiento informado, donde se detalle la información.

Una vez determinada la causa y el tipo de dolor, se le debe explicar al paciente que el dolor no se eliminará en su totalidad, y se debe negociar un plan de tratamiento para encontrar un equilibrio entre el alivio del dolor, la mejoría funcional y los efectos adversos. (Celaya y Malón, 2014). Al momento de seleccionar el opioide más adecuado para el paciente, se deberá ajustar a un máximo de 120 mg equivalentes a morfina para evitar patrones de comportamiento indebido por el uso de opiáceos, ya que, aunque los opioides no tienen techo terapéutico, existen dosis de

estancamiento, donde no se observa mejoría en el paciente, por lo que debe tener en cuenta no sobrepasar este valor. Just et al. (2016) y Calvo et al. (2017) sugieren que se debe valorar la opción de rotación de opioides cuando se presenten las siguientes condiciones: haber llegado a la dosis máxima recomendada, notar que se ha perdido eficacia, tener efectos adversos no tolerables o detectar trastornos conductuales en el uso de los opioides.

Según Just et al. (2016), cuando existe sospecha de farmacodependencia, se debe realizar el cuestionario que mide el nivel de adicción opioide, creado por CIE-10. Sin embargo, Salazar (2017, pp. 14-15) también sugieren otros cuestionarios como Addiction Severity Index (ASI), Current Opioid Misuse Measure (COMM), Pain Assessment and Documentation Tool (PDAT), que también sirven para monitorizar el uso de opioides una vez iniciado el tratamiento. Es importante resaltar que la labor del farmacéutico en este nivel es muy importante, ya que, con la atención farmacéutica, como lo detallan en su estudio Vegge-land y Dyb (2008), se logran determinar los problemas relacionados con los medicamentos, y se trabaja de manera multidisciplinaria para mejorar la terapia medicamentosa con fármacos opioides, detectando posibles adicciones por el uso incorrecto de estos fármacos.

Calvo et al. (2017) y Just et al. (2016) coinciden en que, en caso de detectar una farmacodependencia de opioides, es importante destacar que no se deben privar de manera abrupta los opioides en el paciente, ya que se desarrolla el síndrome de abstinencia, cursando con síntomas difíciles de controlar; solo en caso de que el paciente no quiera cooperar con el tratamiento, se debe pausar la prescripción. Se debe apoyar al paciente y favorecer el tratamiento farmacológico, como, por ejemplo, con la abstinencia de pacientes hospitalizados o el tratamiento de adicción basado en la sustitución. Así mismo, se deben contemplar las terapias complementarias, como el acceso en programas de fisioterapia, terapia ocupacional, deportes, rehabilitación, psicoterapia, grupos de apoyo y asesoramiento sobre drogas. (Just et al., 2016).

Kakko (2018) evidenció en su estudio que “las pautas no brindan información para ayudar a los médicos en los aspectos prácticos de la construcción y entrega de un plan de tratamiento por medio de un equipo integrado especializado en este entorno particular”. Debe existir una distribución del personal de salud y la terapia psicológica/social, por lo que la falta de conocimiento

y experiencia en el tratamiento de pacientes en esta población hace que esto sea más difícil de lograr, conduciendo a una prestación de servicios inadecuada y resultados pobres.

Por otra parte, Calvo et al. (2017) indican que se debe reevaluar el tratamiento y realizar cambios para controlar la farmacodependencia, como, por ejemplo, aumentar la frecuencia de visitas o los controles de análisis de orina, reforzar la información al paciente de los riesgos para su salud, o bien rotar a otro opioide que se considere más seguro. Los autores indican que se debe tener en cuenta que muchos de los casos en los que aparecen signos y síntomas de adicción/abuso son en realidad casos de pseudoadicción o infratratamiento del dolor.

Durante este proceso de deshabituación, Just et al. (2016) sugieren que se debe administrar a un paciente entre el 80% y el 90% de la dosis del día anterior, para prevenir los síntomas de abstinencia, y que la duración de la terapia con opiáceos debe determinar la velocidad de reducción: cuanto más prolongada es la terapia, más lenta es la reducción gradual. Para la reducción de la dosis, el opioide original se suspende y se reemplaza por una formulación de liberación prolongada, y se puede utilizar la clonidina o la doxepina como soporte, ya que no son fármacos opioides, pero ayudan a minimizar los efectos adversos generados por el síndrome de abstinencia.

La condición fundamental para un tratamiento de adicción, basado en la sustitución de fármacos opioides, es que el paciente cumpla con los criterios de diagnóstico ICD-10 para la dependencia de opiáceos. Sin embargo, esto no significa que todo paciente con dolor dependiente de opioides deba someterse a terapia de sustitución. De hecho, tratar la dependencia con la sustitución de opioides afecta al paciente y restringe en gran medida la libertad de movimiento y su capacidad para organizar la vida cotidiana. Esta terapia solo debe considerarse después de que haya fallado la terapia opioide de disminución de dosis, y si el paciente cumple con los criterios de dependencia, como lo son: tolerancia, abstinencia, consumo repetido de opioides en situaciones de riesgo físico o psicológico, deseo desesperado o muy intenso de consumir opioides, incapacidad repetida para llevar a cabo las obligaciones laborales, académicas o domésticas, debido al consumo de opioides. (Just, 2016).

Es importante destacar que, en el dolor crónico no oncológico, la indicación de rotación de opioides no está tan clara como en el dolor oncológico, ya que parece que los pacientes que no responden bien a un tratamiento o que presentan efectos adversos podrían beneficiarse del cambio a otro fármaco opioide. Así mismo, se observan problemas farmacocinéticos, económicos, de eficacia y seguridad. Siempre que se plantee rotar desde un opioide diferente a la morfina, se ha de calcular la dosis equivalente de morfina y reducir un 30-50% la dosis. (Celaya et al., 2014).

Entre los opioides “más seguros” se encuentran los utilizados en los tratamientos de deshabituación (metadona y buprenorfina sola o asociada a naloxona) (Calvo et al., 2017). En el caso de la metadona, las dosis en el estudio de Barrio et al. (2017) eran relativamente bajas, incluso por debajo de los niveles esperados según la conversión de dosis. De nuevo, esto resalta la necesidad de un ajuste lento y cuidadoso en el uso de metadona, y aunque se pueden consultar algoritmos indicativos, en última instancia la experiencia clínica guía la determinación de la dosis adecuada. Por otra parte, Calvo et al. (2017) indican que la buprenorfina es de uso habitual en dolor crónico y se encuentra disponible para su administración por vía transdérmica, oral sublingual e inyectable. En caso de rotación de opioide debida a tolerancia al opioide previo, se podrían tener en cuenta, por su doble mecanismo de acción sinérgico y su baja tasa de abuso; así, mismo se puede utilizar tapentadol en dolor moderado-severo, que es el fármaco químicamente más parecido al tramadol, por su acción dual.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

En el presente capítulo se exponen las conclusiones, derivadas del análisis profundo de la información suministrada por los diversos autores mencionados a lo largo de la investigación. Asimismo, se exponen recomendaciones esenciales, aplicables y dirigidas a diferentes instituciones, profesionales de salud y estudiantes, que busquen ampliar sus conocimientos en el área tratada. Ambos aspectos, conclusiones y recomendaciones, fueron elaborados bajo el foco de los objetivos planteados en este trabajo, con el fin de brindar una respuesta apropiada a la pregunta de investigación.

### **Conclusiones**

Se determinó que el alcohol, la nicotina y las sustancias psicoactivas son un factor de riesgo para la dependencia al tramadol, ya que estimulan el mecanismo de recompensa y reforzamiento positivo de sistema mesolímbico, induciendo cambios neuroadaptativos importantes en el proceso adictivo.

El dolor crónico está relacionado con los trastornos psiquiátricos como la depresión y la ansiedad, en dependencia de la motivación y expectativas que tiene el paciente ante el dolor y las creencias sobre el mismo y asociado a la personalidad, por lo que se debe combinar el tratamiento farmacológico con intervenciones psicológicas y terapia física, con el fin de reducir las dosis de tramadol en paciente y, con esto, evitar trastornos conductuales por uso de opioides.

Los pacientes con dolor crónico que tienen síndromes de la impulsividad y personalidad tienen mayor probabilidad de generar farmacodependencia al tramadol, porque existe un desequilibrio en los neurotransmisores dopamina y serotonina, responsables de las conductas repetitivas y adictivas en el paciente.

Dentro de los factores de riesgo de la dependencia al tramadol, se encuentra la prescripción médica, ya que les falta capacitación, a los médicos de atención primaria, sobre el tratamiento del dolor crónico no oncológico, afecta la administración del tratamiento por parte del paciente, ya que

en muchos casos se administran dosis subterapéuticas para evitar efectos adversos, y el paciente tiende a automedicarse, favoreciendo la farmacodependencia.

Un factor de riesgo muy importante es la variable genética, ya que se pueden determinar los pacientes que son propensos a desarrollar una farmacodependencia, puesto que se da por la mutación de los genes del citocromo P450. Sería una herramienta muy eficaz antes de iniciar un tratamiento con opioides en pacientes genéticamente predispuestos a la farmacodependencia al tramadol o cualquier otro opioide. Sin embargo, no es utilizado en la práctica diaria, porque no se cuenta con los equipos que midan el genotipo del paciente, ni especialistas en el área de la genómica.

Dentro de las características sociodemográficas analizadas, se determinó que la farmacodependencia al tramadol afecta en mayor medida a las mujeres, ya que las mismas son propensas a padecer dolores más intensos, duraderos y de difícil localización; así mismo, sufren más ansiedad relacionada con el dolor y, debido al estrés, se automedican más frecuentemente que los hombres. A su vez, las mujeres tienden a tener una ingesta de opiáceos en combinación con antidepresivos, mientras que los hombres son más propensos a asociarlos con el alcohol. Las mujeres presentan mayores tasas de trastornos psiquiátricos coexistentes (depresión, ansiedad).

Existe una relación directa entre la intensidad del dolor y el grado de afectación de la calidad de vida de los pacientes. La mayoría de patologías predominan en las mujeres, entre ellas diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, EPOC y úlceras duodenales. Por este motivo, son las más afectadas en la calidad de vida y justifican que este género sufre más depresión.

De acuerdo con la edad analizada, todos los estudios discreparon en ese punto, por lo que para efectos de esta investigación no se puede limitar la edad de franja específica, en relación con las conductas adictivas de los pacientes con dolor crónico no oncológico, puesto que se presentan en un rango de 11 a 69 años de edad, en dependencia del tipo de dolor de cada paciente.

En cuanto a la prevención, inicialmente se debe establecer la terapia más adecuada para el paciente, de acuerdo con el tipo de dolor, la exploración física, los desencadenantes, la funcionalidad y la calidad de vida. Posteriormente, se deben analizar las contraindicaciones en el uso de tramadol y realizar los test de detección de riesgo opioide; explicarle al paciente los efectos farmacológicos y adversos de la terapia opioide, así como su potencial de adicción. De manera

continúa se le debe dar un seguimiento al paciente, con el fin de detectar de manera temprana la farmacodependencia al tramadol, y darle el tratamiento necesario.

En caso de existir un trastorno por el uso de opioides, se deben utilizar, inicialmente, las encuestas de adicción, con el fin de determinar en qué nivel de farmacodependencia se encuentra el paciente y, a su vez, suspender el tramadol de liberación inmediata y prescribir el mismo principio activo, pero de liberación retardada. En caso de no encontrar mejoría en el paciente, se debe realizar una rotación opioide, utilizando las dosis equianalgésicas de morfina como referencia y administrar del 30 al 50% de la dosis descrita, hasta encontrar el equilibrio en el paciente. Así mismo, se debe evitar la retirada del fármaco de manera abrupta, para evitar efectos desagradables en el paciente.

Como tratamientos para la dependencia a opioides, se encontró que existen fármacos no opioides, como la clonidina, que produce una reducción rápida y prolongada de los signos y síntomas del retiro, pero no acorta el tiempo del síndrome de retiro. Por otra parte, dentro de los fármacos opioides para el tratamiento de la farmacodependencia, se encontraron metadona y buprenorfina (sola o asociada a naloxona).

Es importante recalcar la necesidad de un ajuste lento y cuidadoso en el uso de metadona, para evitar acumulo de metabolitos y lograr la dosis adecuada. Así mismo, la buprenorfina es de uso habitual en dolor crónico y, en caso de rotación de opioide debida a tolerancia al opioide previo, se podrían tener en cuenta, por su doble mecanismo de acción sinérgico y su baja tasa de abuso; además, se puede utilizar tapentadol en dolor moderado-severo, que es el fármaco químicamente más parecido al tramadol por su acción dual.

## **Recomendaciones**

Según los datos obtenidos a partir de esta investigación, es válido realizar las siguientes recomendaciones:

### **A los pacientes con dolor crónico no oncológico que utilizan tramadol como tratamiento**

Ante cualquier conducta (deseo de disminuir o abandonar el consumo sin lograrlo; incapacidad repetida para llevar a cabo las obligaciones laborales, académicas o domésticas, debido al consumo repetido de opioides en situaciones de riesgo físico; deseo desesperado o muy intenso de consumir opioides; consumo continuado a pesar de ser conscientes de las dificultades físicas o psicológicas causadas por dicho consumo) que los haga sospechar de dependencia a tramadol o cualquier otro opioide, comuníquenlo, ya sea en instituciones gubernamentales como IAFA o visiten al médico, para que los apoye en el proceso de deshabituación y logren superar ese efecto adverso, manteniendo el dolor controlado y mejorando la calidad de vida.

### **A la Universidad Internacional de las Américas**

Fomentar el estudio e investigación de temas relacionados con la adicción generada a partir de fármacos, así como el manejo terapéutico, en el programa académico de Medicina y Farmacia, para que los futuros profesionales tengan bases concretas en el manejo de farmacodependencia, y logren orientar a los pacientes con patologías dolorosas crónicas.

Mantener actualizadas las bases de datos, para que los estudiantes puedan consultar los artículos de revistas, con el fin de obtener información vigente que sustente las futuras investigaciones.

## **A los farmacéuticos**

Ante sospecha de conductas que sugieran farmacodependencia en los pacientes, es importante informarles sobre los efectos que produce el fármaco y guiarlos a instituciones especializadas, como IAFA, para que obtengan ayuda y logren superar el trastorno asociado al abuso del tramadol.

Recordar siempre dispensar el tramadol únicamente con receta médica y, de esta forma, garantizar que el paciente consume el fármaco con fines médicos y no por adicción, disminuyendo, de esta forma, la incidencia y prevalencia en la farmacodependencia del tramadol.

Participar en el apoyo al paciente con dolor crónico no oncológico, mediante la atención farmacéutica, dando un seguimiento al tratamiento farmacoterapéutico de opioides, cooperando con el médico y otros profesionales de la salud, con el fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente.

## **A los médicos**

Capacitarse de manera periódica, sobre el tema de dolor crónico no oncológico y farmacodependencia de opioides, con el fin de garantizar el mayor bienestar a los pacientes que cursan esta patología.

Informar a los pacientes que consumen opioides sobre la efectividad, efectos adversos y potenciales de adicción de los fármacos opioides, para que se apeguen a la posología requerida y en caso de sospecha de adicción, logren detectar estos problemas y busquen ayuda médica.

## **A la Caja Costarricense de Seguro Social**

Capacitar a los médicos de atención primaria y personal de enfermería en el tema de dolor crónico y farmacodependencia, con el fin de detectar a los pacientes de consulta frecuente que consumen tramadol y, así, disminuir la incidencia en la farmacodependencia.

Establecer un protocolo de manejo de dolor crónico, según guías internacionales, para lograr identificar a los pacientes con esta patología, y remitirlos a la red de control del dolor y cuidados paliativos.

### **Al Ministerio de Salud**

Incluir el tramadol como medicamento estupefaciente, con base en estudios internacionales, con el fin de limitar la prescripción de este fármaco, disminuyendo la incidencia y prevalencia de la farmacodependencia a nivel nacional.

### **Al IAFA**

Realizar programas de información a la población, donde se publiquen en redes sociales, prensa escrita, volantes, páginas web, entre otros, sobre los efectos de los fármacos opioides y los cuidados que se deben tener para evitar la farmacodependencia.

Dar seguimiento a los pacientes farmacodependientes con dolor crónico, que necesitan opioides, estableciendo una rotación de opioides periódica, con el fin de garantizar una mejora en la calidad de vida

## REFERENCIAS

- Acuña, J. (2014). Tratamiento Del Dolor Agudo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 664-673. Recuperado de [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70088-4](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70088-4)
- Adams, E., Breiner, S., Cicero, T., Geller, Inciardi, J., Schnoll, S., Senay, E., Woody, G. (2006). A Comparison of the Abuse Liability of Tramadol, NSAIDs, and Hydrocodone in Patients with Chronic Pain. *Journal of Pain and Symptom Management*. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16716877>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2017). Informe de utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. España. Recuperado de <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>
- Aldrete, J. (2003). Clínica del dolor en el consultorio. [Versión DX Reader]. Recuperado de: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/biblioui/reader.action?docID=3204614&query=fisiolog%C3%ADa+del+dolor>
- Alonso, A. (2004). Técnicas de diagnóstico y tratamiento en reumatología. [Versión DX Reader]. Recuperado de: <https://books.google.co.cr/books?id=Oet5wH1B9zgC&pg=PA237&dq=dolor+nociceptivo&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwjAqOf7xKfbAhUKuFMKHZgUCNkQ6AEISDAG#v=onepage&q=dolor%20nociceptivo&f=false>
- Antolínez, A., Pérez, P., Molina, B., López, D. (2014). Consumo de opioides en pacientes hospitalizados en un centro oncológico. *Revista Colombiana de Cancerología*. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cancerologia-361-pdf-S0123901518300015-S300>
- Arroyo, Y., Sala, A. y Arias, F. (2014). Tendencia de la mortalidad por casos de intoxicaciones en Costa Rica. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 23 (1), 58-62. Recuperado de

[http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttextpid=S1409-14292014000100010yIng=enytIng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttextpid=S1409-14292014000100010yIng=enytIng=es).

Ávalos, D. (2008). Depresión en pacientes geriátricos con dolor crónico de difícil control (tesis de posgrado). Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

Barnés, H. (24 de octubre de 2016). Tramadol, el potente analgésico que más adicciones causa (y se compra en España). Diario El confidencial. Sección Alma, corazón y vida. Recuperado de: [https://www.elconfidencial.com/alma-corazon-vida/2016-10-24/tramadol-analgésico-adiccion\\_1277716/](https://www.elconfidencial.com/alma-corazon-vida/2016-10-24/tramadol-analgésico-adiccion_1277716/)

Barrett, K., Barman, S., Boitano, S., Brooks, H. (2013). Ganong fisiología [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliouiasp/detail.action?docID=3214445>.

Barrio, P., et al (2017) “Metadona para el tratamiento de la dependencia de opioides de prescripción médica. Una revisión retrospectiva de historias clínicas”. Revista adicciones. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/2891/289149600007.pdf>

Blanco, E. (2010). Tratamiento del dolor agudo. Semergen. Recuperado de: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-tratamiento-del-dolor-agudo-S1138359310002133>

Blanco, E. (2005). Guía de buena práctica clínica en dolor y su tratamiento. In: E. Blanco, J. Espinosa, H. Marcos, y M. Rodríguez. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: [https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia\\_dolor\\_0.pdf](https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_dolor_0.pdf)

Berruecos, L. (2010). Drogadicción, farmacodependencia, y drogodependencia: definiciones, confusiones y aclaraciones. Revista Chicuilco. pp. 61-81. Recuperado de: <http://www.scielo.org.mx/pdf/cuicui/v17n49/v17n49a5.pdf>

- Breijo, F. (2009). Dolor, tipos de dolor, cefaleas. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/unacrsp/reader.action?docID=3180214&query=tipos+de+dolor>
- Cabello, L. (2017). Impacto económico a nivel nacional del dolor crónico. Libro de ponencias y comunicaciones. XXVI Congreso de la Asociación Andaluza del dolor y asistencia continuada. pp. 112. Recuperado de: [http://www.congresoaad.com/Documentos/LIBRO\\_DE\\_PONENCIAS\\_Y\\_COMUNICACIONES4OCT2017.compressed.pdf](http://www.congresoaad.com/Documentos/LIBRO_DE_PONENCIAS_Y_COMUNICACIONES4OCT2017.compressed.pdf)
- Calvo, R y Torres, L. (2017) “Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico”. Revista Sociedad Española del Dolor. Recuperado de: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v24n6/1134-8046-dolor-24-06-00313.pdf>
- Carregal, A., Román, A., Mayo, M. (2018). Bases anatómicas, fisiológicas y bioquímicas del dolor. Manual básico de dolor de la SGADOR para residentes. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <http://www.sgador.com/manual-de-tratamiento-del-dolor-cronico-para-residentes/>
- Casals, M., Samper, D. (2004). Efectividad, tolerabilidad y calidad de vida en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, con tramadol de liberación controlada en dosis única diaria. Revista Sociedad Española del Dolor. 129-140. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462004000300003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000300003)
- Casals, M., Samper, D. (2004). Epidemiología, prevalencia y calidad de vida del dolor crónico no oncológico. Estudio ITACA. Revista Sociedad Española del Dolor. 129-140. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462004000500002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000500002)
- Catalá, E., Bainac, A. (2015). Tratamiento oral III: fármacos coadyuvantes en el tratamiento del dolor. En: E. Catalá. Manual de Tratamiento del Dolor. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Eddy\\_Salvador/publication/290805183\\_Manual\\_d](https://www.researchgate.net/profile/Eddy_Salvador/publication/290805183_Manual_d)

el\_tratamiento\_del\_dolor/links/569bb09808aea14769543ab6/Manual-del-tratamiento-del-dolor.pdf

Catalá, E., Ferrándiz, M. (2015). Tratamiento oral II: opioides. En: E. Catalá. Manual de Tratamiento del Dolor. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Eddy\\_Salvador/publication/290805183\\_Manual\\_del\\_tratamiento\\_del\\_dolor/links/569bb09808aea14769543ab6/Manual-del-tratamiento-del-dolor.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Eddy_Salvador/publication/290805183_Manual_del_tratamiento_del_dolor/links/569bb09808aea14769543ab6/Manual-del-tratamiento-del-dolor.pdf)

Celaya, M., Malón, M. (2014) “Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico”. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Recuperado de: [https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/56A8FB8B-FEDF-4C55-B004-C4EE91169C0C/327202/Bit\\_v22n6.pdf](https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/56A8FB8B-FEDF-4C55-B004-C4EE91169C0C/327202/Bit_v22n6.pdf)

Cerdá, G., De Andrés, J. (2006). Dolor crónico. Guía de actuación clínica A.P. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <http://publicaciones.san.gva.es/docs/dac/guiasap014dolorcronico.pdf>

Chavarría, N., Robles, K. (2008). Influencia de los factores protectores ambientales e individuales en el proceso de resiliencia en hombres recuperados de la adicción a sustancias psicoactivas residentes en el cantón de San Ramón. (Tesis de grado). Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

Cícero, T., Wong, G., Tian, Y., Lynskey, M., Todorov, A. e Isenberg, K. (2009) “CoMorbidity and Utilization of Medical Services by Pain Patients Receiving Opioid Medications Data from an Insurance Claims database”. Revista National Institutes of Health. Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.01.026>

Cícero, T., Ellis, M., Paradis, A. y Ortbal, Z. (2011) “The Role of Key Informants and Direct Patient Interviews in Epidemiological Studies of Substance Abuse”. Revista

Pharmacoepidemiol Drug Saf. Recuperado de:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3094596/>

Cooper, A., Willis, J., Fuller, J., Benecke, H., Leighton-Scott, J., Andersohn, F., Knaggs, R. (2017). Prevalence and Incidence Trends for Diagnosed Prescription Opioid Use Disorders in the United Kingdom. *Pain and Therapy*, 6 (1), 73–84. Recuperado de <http://doi.org/10.1007/s40122-017-0070-9>

Cotillo, P. (2004). Atención Farmacéutica. Bases Farmacológicas. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: [https://books.google.co.cr/books?id=UqWm7qI57GsC&printsec=frontcover&dq=inauthor:%22Pedro+A+Cotillo+Zegarra%22&hl=es&sa=X&ved=0ahUKewiwm9\\_op4vbAhXSvVMKHW9RAJ4Q6wEIJzAA#v=onepage&q&f=false](https://books.google.co.cr/books?id=UqWm7qI57GsC&printsec=frontcover&dq=inauthor:%22Pedro+A+Cotillo+Zegarra%22&hl=es&sa=X&ved=0ahUKewiwm9_op4vbAhXSvVMKHW9RAJ4Q6wEIJzAA#v=onepage&q&f=false)

Del Corral, C., Vizcaíno, L., De la Iglesia, A. (2017). Analgésicos coadyuvantes: antidepresivos, antiepilépticos. Manual básico de dolor de la SGADOR para residentes. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <http://www.sgador.com/manual-de-tratamiento-del-dolor-crónico-para-residentes/>

De la Iglesia, A., Freire, E., Del Corral, C. (2017). Opioides en dolor crónico no oncológico. Manual básico de dolor de la SGADOR para residentes. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <http://www.sgador.com/manual-de-tratamiento-del-dolor-crónico-para-residentes/>

Donaldson, K., Demers, L., Taylor, K., López, J., Chang, S. (2017) “Multi-variant Genetic Panel for Genetic Risk of Opioid Addiction” *Revista Annals of Clinical & Laboratory Science*. Recuperado de: <http://www.prescientmedicine.com/sites/default/files/resources/Multi-variant-Genetic-Pane-for-Genetic-Risk-of-Opioid-Addiction.pdf>

DrugBank (27 mayo, 2018). Tramadol. Recuperado de: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00193>

- Durán, J. (2017). El dolor, duele. [Versión DX Reader]. Recuperado de: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/biblioui/reader.action?docID=5192583&query=dolor>
- Feingold, D., Goor-Aryeh, I., Bril, S., Delayahu, Y. y Lev-Ran, S. (2017) “Problematic Use of Prescription Opioids and Medicinal Cannabis Among Patients Suffering from Chronic Pain”. Revista Pain Medicine. Recuperado de: [https://pdfs.semanticscholar.org/4fb7/5d83743e6e2dffa82a19a321a7db6eae23d7.pdf?\\_ga=2.41750308.722598176.1535314100-117797124.1526841110](https://pdfs.semanticscholar.org/4fb7/5d83743e6e2dffa82a19a321a7db6eae23d7.pdf?_ga=2.41750308.722598176.1535314100-117797124.1526841110)
- Fernández, J., Pereiro, C. (2007). Guía clínica para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_231209\\_EN\\_ES04\\_GuiaClinicaOpiaceos.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_231209_EN_ES04_GuiaClinicaOpiaceos.pdf)
- Fernández, L. (2015). Velásquez. Farmacología Básica y clínica. [Versión DX Reader]. Recuperado de: <https://books.google.co.cr/books?id=BeQ6D40wTPQC>
- Fernández, S. (2016). Estudio sobre el papel de enfermería en la dependencia a opiáceos. (Tesis de grado). Universidad de la Rioja, España.
- Fernández, J. (2017). Intervenciones psiquiátricas. Manual básico de dolor de la SGADOR para residentes. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <http://www.sgador.com/manual-de-tratamiento-del-dolor-cronico-para-residentes/>
- Ferrándiz, M. (2006). Fisiopatología del dolor crónico. Recuperado de: <http://www.scartd.org/arxiu/fisiodolor06.pdf>
- Ferrándiz, M., Catalá, E. (2015). Las clínicas del dolor. En: L. Aliaga et al. ed., Manual de tratamiento del dolor, 3ra. ed. [Versión Dx Reader] Barcelona: Elena Catalá, pp. 23-34. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Eddy\\_Salvador/publication/29080518](https://www.researchgate.net/profile/Eddy_Salvador/publication/29080518)

3\_Manual\_del\_tratamiento\_del\_dolor/links/569bb09808aea14769543ab6/Manual-del-tratamiento-del-dolor.pdf

Fisiología y control del dolor. Revista Informe Médico. pp. 517-531. Recuperado de: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&sid=eb1d7a04-443f-40bb-a14b-eedb9be4878b%40sessionmgr101>

Florez, J. (1998). Fármacos analgésicos opioides. En: J. Florez. Farmacología humana, 3ra. ed. [Versión Dx Reader] (pp. 435-452). Madrid: Editorial Masson Multimedia.

Freire, E., De la Iglesia, A., Rey, A. (2017). Opioides. Manual básico de dolor de la SGADOR para residentes. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <http://www.sgador.com/manual-de-tratamiento-del-dolor-crónico-para-residentes/>

García, F., Cusco, A., Poca, V. (2006). Abriendo caminos: principios básicos de fibromialgia, fatiga crónica e intolerancia química múltiple. [Versión DX Reader]. Recuperado de: <https://books.google.co.cr/books?id=KGY4KZ8GBBwC&pg=PA58&dq=neuroplasticidad+AND+dolor&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjrnqmBoafbAhWSna0KHAM5B3kQ6AEILDAB#v=onepage&q=neuroplasticidad%20AND%20dolor&f=false>

García, E., Márquez, R., Ramos, I., Melis, A., y García, G. (2014). Farmacopuntura con tramadol como analgesia posoperatoria preventiva en la herniorrafía inguinal. Revista Cubana de Medicina Militar, 43 (1), 42-51. Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572014000100006&lng=es&tyng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572014000100006&lng=es&tyng=es).

García, M., Alarcón, L., Sánchez, J., Agudelo, Y., y Zuluaga, A. (2016). Dependence to legally prescribed opioid analgesics in a university hospital in Medellín-Colombia: an observational study. BMC Pharmacology and Toxicology. Recuperado de: <http://doi.org/10.1186/s40360-016-0087-4>

- Garrido, B. (2005). Síndrome doloroso regional complejo. Un acercamiento entre fisiopatología y terapéutica. *Revista Sociedad Española del Dolor*. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462005000400006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462005000400006)
- Gómez, A. (2008). Farmacoterapia del dolor oncológico, Analgésicos y coadyuvantes (PDF). *Revista de Farmacia Profesional*. Elsevier, España. 22 (1) 44-49. Recuperado de <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-farmacoterapia-deldolor-oncologico-analgescicos-13114984>
- González, M., González, M. (2007). [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <https://books.google.co.cr/books?id=dF8kNV7L2t0C&pg=PA304&dq=dolor+psicogeno&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwj00Ia1zafbAhWOylMKHQhKBEsQ6AEIKzAB#v=onepage&q=dolor%20psicogeno&f=false>
- González, M., Ordoñez, A. (2003). Dolor y cáncer: hacia la oncología sin dolor. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <https://books.google.co.cr/books?id=4Bg1oYkGrz8C&pg=PA A72&dq=Opioides+y+receptores+que+condicionaran+la+respuesta+a+los+mismos&hl=es-19&sa=X&ved=0ahUKEWjk76WB17zbAhVEOKwKHdteBdoQ6AEIKDAA#v=onepage&q=Opioides%20y%20receptores%20que%20condicionaran%20la%20respuesta%20%20los%20mismos&f=false>
- González, J., Ángel, M., Guzmán, M. (2014). Uso y abuso indebido de los medicamentos. Recuperado de <http://www.revistascientificas.udg.mx/index.php/AIA/article/view/4826>
- Guerra de Hoyos, J. et al. (2014). Dolor crónico no oncológico. Proceso asistencial integrado. Versión [DX Reader]. Recuperado de: <https://www.repositoriosalud.es/handle/10668/1618>
- Gutiérrez, M. (2017). Eficacia de dexketoprofeno versus tramadol como analgesia preventiva en Anestesia General Balanceada. (Tesis de maestría). Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. Nicaragua.

- Gutiérrez, R. (2010). Tramadol, tabletas revestidas. *Revista Cubana de Farmacia*. Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152010000200016](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152010000200016)
- Gutstein, H., Akil, H. (2007). Fármacos con acción en el sistema nervioso central. En L. Brunton, J. Lazo, K. Parker. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Recuperado de: <https://oncouasd.files.wordpress.com/2015/06/goodman-farmacologia.pdf>
- Heredia, R., Ramírez, M. (2002). *Guía sobre salud y población*. Recuperado de: <https://books.google.co.cr/books?id=RrQQFBGtyxAC&pg=PA52&dq=demograf%C3%ADa+que+es&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwuiuoMy94NHbAhU1FTQIHTACCvoQ6AEINDAD#v=onepage=demograf%C3%ADa%20que%20es&f=false>
- Hernández, R., Fernández, C y Baptista, M. (2014). *Metodología de la investigación*. España. McGraw-Hill.
- Herrera, S., Rolle, A., Babul, M., Maldonado, A., Zamora, M., Nazar, C. (2016). Manejo del dolor: trastorno por uso de opiáceos de prescripción médica y su relación con la práctica clínica. *Revista Chilena de Anestesia*. Recuperado de: <https://www.researchgate.net/publication/311908263>
- International Association for Hospice and Palliative Care. (2012). *Manual para Latinoamérica: Uso de Opioides en Tratamiento del Dolor*. Recuperado de <http://cuidadospaliativos.org/uploads/2012/11/ManualOpioides.pdf>
- International Association for Study of Pain. (20 de abril, 2018). *IASP Terminología [Definición de dolor]*. Recuperado de: <https://www.iasppain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
- Irola, X. (2008). *Análisis del uso del Clorhidrato de Tramadol en niños, niñas y jóvenes en condición de vida limitada, que acuden al Albergue San Gabriel*. (Tesis de grado). Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.

Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. (25 de junio, 2018). Recuperado de:  
<https://www.incb.org/incb/es/about.html>

“Dependence on Prescription Opioids”. Deutsches Ärzteblatt International. Recuperado de:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4857553/pdf/Dtsch\\_Arztebl\\_Int-113-0213.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4857553/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-113-0213.pdf)

Just, J., Mücke, M. y Bleckwenn, M. (2018). “Risk of opioid misuse in chronic non-cancer pain in primary care patients - a cross sectional study”. Revista BMC family practice. Recuperado de:  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6011396/pdf/12875\\_2018\\_Article\\_775.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6011396/pdf/12875_2018_Article_775.pdf)

Juurlink, D. y Dhalla, I. (2012) “Dependence and Addiction During Chronic Opioid Therapy”. Journal of medical toxicology. Recuperado de:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3550262/>

Kakko, J., et al (2018). “Principles for managing OUD related to chronic pain in the Nordic countries based on a structured assessment of current practice”. Revista BMC. Recuperado de:  
<https://substanceabusepolicy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13011-018-0160-7>

Khosrojerdi, H., Alipour, G., Hassan, G., Shokooh, S., Adab, A., y Afshari, R. (2015). Tramadol half-life is dose dependent in overdose. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, 23(1), 22. Recuperado de <http://doi.org/10.1186/s40199-015-0104-y>

La Nación (28 de junio, 2010). Preocupa creciente adicción de pacientes a medicina tramadol. Diario La Nación, Sección de Sucesos. Recuperado de: <https://www.nacion.com/sucesos/preocupa-creciente-adiccion-de-pacientes-a-medicina-tramadol/Q5P4WO6KR5A BXCOCII3RF7FWI4/story/#>

- Maestre, J. (2001). El dolor en el adulto mayor. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/bibliouiasp/detail.action?docID=3166705>.
- Martin, M., Goicoechea, C. (2008). Fármacos analgésicos opioides. En P. Lorenzo, A. Moreno, I. Lizasoain, J. Leza, M. Moro, A. Portolez. Velásquez. Farmacología básica y clínica. (pp. 213-227). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- MedlinePlus (16 de abril, 2018). Dolor Crónico. Recuperado de: <https://medlineplus.gov/spanish/chronicpain.html>
- Mendoza, N. (2008). Farmacología Médica. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: [https://books.google.co.cr/books?id=EUBNE4Y0v9sC&dq=opioideos+receptores+mecanismo+de+accion&source=gbs\\_navlinks\\_s](https://books.google.co.cr/books?id=EUBNE4Y0v9sC&dq=opioideos+receptores+mecanismo+de+accion&source=gbs_navlinks_s)
- Mesas, A. (2012). Dolor Agudo y Crónico. Clasificación del Dolor. Historia clínica en las Unidades de Dolor. Recuperado de: <https://www.academia.cat/files/425-11062-DOCUMENT/DolorAgutICronic.pdf>
- Miotto, K., Cho, A., Khalil, M., Blanco, K., Sasaki, J., Rawson, R. (2017). Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. Magazine Anesthesia & analgesia. Recuperado de: [https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2017/01000/Trends\\_in\\_Tramadol\\_\\_\\_Pharmacology,\\_Metabolism,\\_and.10.aspx](https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2017/01000/Trends_in_Tramadol___Pharmacology,_Metabolism,_and.10.aspx)
- Mohamed, N., El Hamrawy, L., Shalaby, A., Bahy, M. y Allah, M. (2015) “An epidemiological study of tramadol HCl dependence in an outpatient addiction clinic at Heliopolis Psychiatric Hospital”. Menoufia Medical Journal. Recuperado de: <http://www.mmj.eg.net/article.asp?issn=1110-2098;year=2015;volume=28;issue=2;:page=591;epage=596;aulast=Mohamed>

- Montero, F., Jiménez, L. (2010). Medicina de urgencias y emergencias. Recuperado de <https://oncousd.files.wordpress.com/2015/06/medicina-de-urgencias-y-emergencias.pdf> (pp 674-676)
- Morales, M. (2010). Ministerio de Salud Pública de Costa Rica. Circular DRS-410-2010. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/circulares/606-exigencia-de-receta-medica-para-la-venta-tramadol-08-2010/file>
- Moyano, J., Figueras, A. (2012). A review of opioid prescription in a teaching hospital in Colombia. *Journal of Pain Research*. pp. 237-242. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23049273>
- Murnion, B., Gnjidic, D. y Hilmer, S. (2010) “Prescription and Administration of Opioids to Hospital In-patients, and Barriers to Effective Use”. *Revista Pain Medicine*. Recuperado de: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/11/1/58/1846565>
- Nabil, R. Hamwary, L., Shalaby, Amro, El Bahy, M., Allah, M. (2014). An epidemiological study of tramadol HCl dependence in an outpatient addiction clinic at Heliopolis Psychiatric Hospital. *Menoufia Medical Journal*, pp. 591-596. Recuperado de: <http://www.mmj.eg.net/article.asp?issn=1110-2098;year=2015;volume=28;issue=2;spage=591;epage=596;aulast=Mohamed>
- Oconor, J. (2017). Estudio de la relevancia sobre la inclusión del tramadol, en la regulación de medicamentos estupefacientes en Costa Rica, mediante la información generada por parte de los regentes farmacéuticos del cantón de San José en el IV Trimestre de 2016. (Tesis de grado). Universidad Internacional de las Américas, Costa Rica.
- Organización Mundial de la Salud. (21 de enero, 2017). Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. Obtenido de <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js4898s/3.6.html>

- Organización Mundial de la Salud. (21 de enero, 2017). Manejo del abuso de sustancias. Obtenido de [http://www.who.int/substance\\_abuse/information-sheet/es/](http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/es/)
- Ortega, J., Neira, F. (2017). Opioides en el tratamiento de la lumbalgia. ¿Cuándo? En Asociación Andaluza del dolor y asistencia continuada, Libro de ponencias y comunicaciones (pp. 10-19). Recuperado de: [http://www.congresoaad.com/Documentos/LIBRO\\_DE\\_PONENCIAS\\_Y\\_COMUNICACIONES4OCT2017.compressed.pdf](http://www.congresoaad.com/Documentos/LIBRO_DE_PONENCIAS_Y_COMUNICACIONES4OCT2017.compressed.pdf)
- Otermin, P., Genové, M. (2015). Las clínicas del dolor. In: L. Aliaga et al. ed. Manual de tratamiento del dolor, 3ra. ed. [Versión Dx Reader]. Barcelona: Elena Catalá, pp.3-21. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Eddy\\_Salvador/publication/290805183\\_Manual\\_del\\_tratamiento\\_del\\_dolor/links/569bb09808aea14769543ab6/Manual-del-tratamiento-del-dolor.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Eddy_Salvador/publication/290805183_Manual_del_tratamiento_del_dolor/links/569bb09808aea14769543ab6/Manual-del-tratamiento-del-dolor.pdf)
- Pardo, C., Muñoz, T., Chamorro, C. (2006). Monitorización del dolor. Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. Revista Medicina Intensiva. Recuperado de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-56912006000800004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912006000800004)
- Patricio, E., Nebreda, C., Aliaga, L. (2015) Tratamiento oral I: antiinflamatorios no esteroideos. En E. Catalá. Manual de Tratamiento del Dolor. Recuperado de: [https://www.researchgate.net/profile/Eddy\\_Salvador/publication/290805183\\_Manual\\_d\\_el\\_tratamiento\\_del\\_dolor/links/569bb09808aea14769543ab6/Manual-del-tratamiento-del-dolor.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Eddy_Salvador/publication/290805183_Manual_d_el_tratamiento_del_dolor/links/569bb09808aea14769543ab6/Manual-del-tratamiento-del-dolor.pdf)
- Prada, A., Soto, M. (2014). Intervención clínica breve desde la terapia familiar sistémica, en una comunidad terapéutica, a familias con un miembro en tratamiento para la dependencia a sustancias psicoactivas (tesis de grado). Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

- Puebla, F. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica del O.M.S. dolor iatrogénico. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0378-48352005000300006&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0378-48352005000300006&script=sci_arttext&tlng=en)
- Ramírez, E. (2013). Diagnóstico y tratamiento de la dependencia a los opioides. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. Recuperado de: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/608/art7.pdf>
- Randa Hilal-Dandan, Laurence L. Brunton. (2014). Goodman & Gilman. Manual de farmacología y terapéutica. Recuperado de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1468&sectionid=93489999>
- Real Academia Española (2016). Diccionario de la lengua española. Recuperado de: <http://dle.rae.es/?id=80Ipenfj80KB8MZ>
- Rehab, M., Mahgoub, R., El-Hadidy, M., Abo El Hoda, M., Atrouny, M. (2016). A study of opioid dependence among Mansoura University students. Egyptian Journal of Psychiatry. Recuperado de <http://new.ejpsy.eg.net/article.asp?issn=11101105;year=2016-;volume=37;issue=3;spage=174;epage=179;aulast=Mahgoub.DO10.4103/1110-1105.195548>
- Rodríguez, M. (2006). Valoración de la actitud terapéutica ante el paciente con dolor crónico en las Unidades de Dolor en España. Estudio STEP. Revista Sociedad Española del Dolor. España. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462006000800003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000800003)
- Rojas, J. (2001). Factores Psicológicos que Inciden en el Abuso del Tramadol por Parte de Personas con Enfermedades Crónicas Dolorosas, Atendidas en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos. Revista Costarricense de Psicología. Recuperado de [www.redalyc.org/pdf/4767/476748704002.pdf](http://www.redalyc.org/pdf/4767/476748704002.pdf)

- Romera, E., Perena, M., Perena, M., Rodrigo, M. (2000). Neurofisiología del dolor. Revista Sociedad Española del Dolor. Tomado de: [http://revista.sedolor.es/pdf/2000\\_10\\_04.pdf](http://revista.sedolor.es/pdf/2000_10_04.pdf)
- Román, A., Mayo, M., Carregal, A. (2017). Aspectos psicológicos y emocionales del dolor crónico. Manual básico de dolor de la SGADOR para residentes. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <http://www.sgador.com/manual-de-tratamiento-del-dolor-cronico-para-residentes/>
- Rosenstein, E., Del Campo, A. (2007) Diccionario de especialidades farmacéuticas, Volume 1. Colombia: P.L.M. International. Recuperado de <https://books.google.co.cr/books?id=W1ROAQAIAAJ>
- Rubiales, M., Palmar, A. (2011). Enfermería del adulto. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <https://books.google.co.cr/books?id=JW2nDAAAQBAJ&pg=PA102&dq=dolor+nociceptivo+sensacion&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwj3p30yafbAhWDu1MKHcXhD6wQ6AEINjAD#v=onepage&q=dolor%20nociceptivo%20sensacion&f=false> Salas, R. (2007).
- Salazar, R. (2017). Adicción y test de detección. En Asociación Andaluza del dolor y asistencia continuada, Libro de ponencias y comunicaciones (pp. 10-19). Recuperado de: [http://www.congresoaad.com/Documentos/LIBRO\\_DE\\_PONENCIAS\\_Y\\_COMUNICACIONES4OCT2017.compressed.pdf](http://www.congresoaad.com/Documentos/LIBRO_DE_PONENCIAS_Y_COMUNICACIONES4OCT2017.compressed.pdf)
- Sandí, S., y Sandí, L. (2015). Dependencia a opioides y su tratamiento. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR–HSJD. Recuperado de <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/23063>
- Serrano, M., Peramo, F., Cañas, A., García, P., Serrano, C., Caballero, J. (2002). Modulación descendente de la información nociceptiva (I). Revista Sociedad Española del Dolor. Recuperado de: <http://files.kinesiologia-al-dia.webnode.cl/200000002-33731346f3/modulacion%20de%20dolor%20serrano.pdf>

- Taghaddosinejad, F., Mehrpour, O., Afshari, R., Seghatoleslami, A., Abdollahi, M., y Dart, R. (2011). Factors Related to Seizure in Tramadol Poisoning and Its Blood Concentration. *Journal of Medical Toxicology*, 7 (3), 183–188. Recuperado de: <http://doi.org/10.1007/s13181-011-0168-0>
- Torres, M., Compañ, V. (2006). La Experiencia del dolor. [Versión DX Reader]. Recuperado de: [https://books.google.co.cr/books?id=pv7hW0bCyV0C&pg=PA23&dq=fisiologia+del+dolor&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwj0087O-J\\_bAhUFiqwKHUikBVsQ6AEIJjAA#v=onepage&q=fisiologia%20del%20dolor&f=false](https://books.google.co.cr/books?id=pv7hW0bCyV0C&pg=PA23&dq=fisiologia+del+dolor&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwj0087O-J_bAhUFiqwKHUikBVsQ6AEIJjAA#v=onepage&q=fisiologia%20del%20dolor&f=false)
- Vanderah, T. (2007). Fisiopatología del dolor. *Revista Clínicas Médicas de Norte América*. pp. 1-12. Recuperado de: <http://centromedicoclinico.com/wp-content/uploads/2017/01/dolor-fisiopatologia-clin-med-nort-america-2007.pdf>
- Veggeland, T. y Dyb, S. (2008) “The contribution of a clinical pharmacist to the improvement of medication at a geriatric hospital unit in Norway”. *Revista Pharmacy Practice*. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4147275/>
- Vizcaíno, Rey, A., Del Corral, C. (2017). Analgésicos y antiinflamatorios no esteroides. Manual básico de dolor de la SGADOR para residentes. [Versión Dx Reader]. Recuperado de: <http://www.sgador.com/manual-de-tratamiento-del-dolor-crónico-para-residentes/>
- Zegarra, J. (2007). Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta médica periódica*. pp. 105-108. Recuperado de <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v24n2/a07v24n2.pdf>
- Zhang, H., y Liu, Z. (2013). The Investigation of Tramadol Dependence with No History of Substance Abuse: A Cross-Sectional Survey of Spontaneously Reported Cases in Guangzhou City, China. *BioMed Research International*, 2013, 283425. <http://doi.org/10.1155/2013/283425>