

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LA
AMÉRICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

**“ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE LA ADICCIÓN
A OPIÁCEOS TRADICIONALES EN EL
CONTINENTE AMERICANO PARA PROPONER EL
USO DE OPIOIDES DISUASIVOS DEL ABUSO EN
PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO”**

MODALIDAD TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

LUIS DIEGO MONTIEL CARRILLO

TUTOR

Dra. MELISSA MARTÍNEZ DOMINGO

SEDE ARANJUEZ, ABRIL, 2020

CONTENIDOS

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	9
Planteamiento del Problema.....	9
Objetivos	12
Objetivos General.....	12
Objetivos Específicos	12
Justificación.....	13
Antecedentes	17
Antecedentes Históricos.....	17
Antecedentes Internacionales	18
Antecedentes Nacionales.....	23
Proyecciones.	24
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL.....	25
Dolor	25
Teorías del Dolor.....	26
Mecanismo y vías del dolor.	26
Receptores y Mediadores del Dolor	27
Estimulación de Nociceptores	27
Mediadores en la médula espinal:	28
Tipos de Dolor.....	33
<i>Dolor agudo y crónico</i>	33
Dolor Agudo.....	33
Dolor Crónico.....	34
Dolor Somático cutáneo y profundo	35
Dolor Visceral	36
Valoración del dolor.....	36
Tratamiento del dolor	40
Tratamiento farmacológico del dolor.	41
Tratamiento del dolor agudo	41
Tratamiento del dolor crónico	42
Analgésicos No Opiáceos.....	49
Analgésicos Opiáceos.	51
Agonistas de Receptores Opioides	53

Antagonistas de Receptores Opioides.....	55
Estructura del receptor opioide.	56
Relación de la estructura-actividad de los opioides similares a la morfina.....	58
Absorción Distribución, metabolismo y excreción de la morfina y sus congéneres.....	60
Absorción.....	60
Distribución y metabolismo.	60
Excreción.....	61
Congéneres de la morfina.....	62
Codeína.....	62
Heroína.....	62
Hidromorfona.....	63
Oxicodona.....	63
Hidrocodona.....	63
Oximorfona.....	64
Levorfanol.....	64
Analgésicos derivados de piperidina y fenilpiperidina.....	64
Meperidina, difenoxilato y loperamida.....	64
Meperidina.....	64
Difenoxilato.....	65
Loperamida.....	65
Fentanilo y fármacos relacionados.....	66
Fentanilo.....	66
Remifentanilo.....	67
Metadona.....	67
Propoxifeno.....	68
Otros agonistas opioides.....	69
Tramadol.....	69
Tapentadol.....	70
Agonistas/antagonistas opioides y agonistas parciales.....	71
Pentazocina.....	71
Nalbufina.....	72
Butorfanol.....	73
Buprenorfina.....	74

Perfil de los efectos de los opioides de uso clínico	76
Analgesia.....	76
Especificidad de los efectos analgésicos.	77
Mecanismos de la analgesia inducida por los fármacos opioides.	77
Tipos de Opioides.....	99
Consecuencias funcionales de la activación aguda y crónica de los receptores de opioides.	102
Desensibilización.	103
Tolerancia.....	103
Dependencia.....	104
Adicción	105
Terapia Farmacológica de la adicción.....	109
Tratamiento con el apoyo de agonistas o agonistas parciales	111
Tratamiento antagonista.....	113
Antagonistas a receptores opioide.....	113
Opiáceos Disuasorios del Abuso.....	119
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.	124
Método	124
Diseño Metodológico.	124
Criterios de Inclusión y Exclusión	125
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.	137
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.	160
BIBLIOGRAFÍA.....	163
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.	188
BIBLIOGRAFÍA.....	191

Contenido de tablas.

Tabla 1. Características del dolor agudo y del dolor crónico	38
Tabla 2. Profesionales de la salud y sus roles en un programa interdisciplinario de manejo del dolor crónico	46
Tabla 3. Herramientas para evaluar, clasificar y predecir el dolor	49
Tabla 4. Abreviaturas brindadas a los receptores opioides por parte del Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification of the International Union of Pharmacology	53
Tabla 5. Guías para el uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico.	113
Tabla 6. Usos terapéuticos de los antagonistas opioides.	119
Tabla 7. Opiáceos disuasorios del abuso aprobados por la Food & Drug Administration.	122
Tabla 8. Fuentes de información	134
Tabla 9. Tabla de categoría de análisis y definiciones	136
Tabla 10. Porcentajes de abuso / adicción en la exposición a la terapia analgésica opioide crónica (COAT) derivada de estudios de opinión clínica que abordan esta área	138
Tabla 11. títulos de Artículos que tienen relación con la muerte asociada con la adicción a los opioides en pacientes con dolor crónico	140

Contenido de Figuras.

Figura 1. Vías primarias del dolor.....	30
Figura 2. Mecanismo del dolor agudo.....	34
Figura 3. Escalas de mayor uso en la valoración y el diagnóstico del dolor.....	39
Figura 4. Escala Visual Análoga (EVA).....	40
Figura 5. Escala de tratamiento analgésico de la Organización Mundial de la Salud.....	43
Figura 6. Escala Analgésica de la Organización Mundial de la Salud.....	43
Figura 7. Comportamiento de los Diferentes AINES en relación a la similitud química, como su selectividad a COX-1 vs COX-2, y comportamiento de la vida media del fármaco.....	50
Figura 8. . Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) usados para el manejo del dolor. ...	51
Figura 9. Principales agonistas opioides y sus respectivas selectividades a los diferentes receptores opioides.....	54
Figura 10. Diferentes antagonistas a los receptores opioides.....	56
Figura 11. Estructura general de los receptores opioides.....	57
Figura 12. Estructuras de los agonistas y antagonistas relacionados o derivados de la morfina.	59
Figura 13. Mecanismo de acción de los opioides en la producción de la analgesia.....	79
Figura 14. Esquema de las vías que participan en las propiedades de recompensa de los opioides.....	83
Figura 15. Datos de dosificación para los analgésicos agonistas opioides empleados clínicamente.....	102
Figura 16. Datos de dosificación para los analgésicos opioides mixtos empleados clínicamente.....	102
Figura 17. Características de la abstinencia a los opioides.....	110
Figura 18. Información descriptiva con respecto a las comparaciones del diseño del estudio, el método de diagnóstico y el entorno clínico según al mal uso y las adicciones a opioides.....	144
Figura 19. Información descriptiva con respecto a las comparaciones del diseño del estudio, el método de diagnóstico y el entorno clínico según al mal uso y las adicciones a opioides.....	158
Figura 18. Información descriptiva con respecto a las comparaciones del diseño del estudio, el método de diagnóstico y el entorno clínico según al mal uso y las adicciones a opioides.....	171
Figura 19. Información descriptiva con respecto a las comparaciones del diseño del estudio, el método de diagnóstico y el entorno clínico según al mal uso y las adicciones a opioides.....	185

Agradecimientos

Primeramente, quiero agradecer a mis profesores a lo largo de la carrera por ser ese acervo de conocimiento y de paciencia para conmigo durante todo estos años, no tengo como agradecerles todas sus enseñanzas.

A mis catequistas y hermanos de comunidad agradecerles por toda la ayuda asistida, por lo mucho que han aportado en ayudarme a conocerme y aprender la importancia de tener a Dios en mi vida.

Darles las gracias a mis compañeros de universidad que sin ellos el recorrido de las aulas se habría convertido en un viaje gris, gracias por ser siempre amables conmigo, siempre en mi tendrán un amigo y una mano para cuando me necesiten.

A los más cercanos, Falon, Natalia, Roger, Marilys y Diana no tengo como agradecerles todos estos años, ustedes se convirtieron en mi familia universitaria y ahora espero que se conviertan en mi familia de la vida, cada recuerdo y cada risa compartida las tendré atesoradas siempre.

A Yuliana Mojica, quiero agradecerle especialmente por estar conmigo en los momentos de más estrés por tranquilizarme y centrarme en este proceso cuando más lo he necesitado.

Muy especialmente agradecerte a vos Melvin, por ser mi hermano lejos de casa, sos más que un mejor amigo, te has convertido en familia y doy gracias a Dios todos los días por haberte conocido estos años, como diría la letra de Mengoni sos incomparable.

Por último, a la Dra. Melissa Martínez por tenerme la paciencia durante este proceso, por ubicarme cuando ha sido necesario, no tendré nunca como pagarle toda la ayuda brindada en este trabajo como también en los cursos que me impartió.

Dedicatoria

Este trabajo primero se lo quiero dedicar a Dios por toda la ayuda asistida, por ser mi consuelo y no dejarme solo en los momentos de más necesidad. A la vez dedicárselo a mi Familia, a mis padres Ulises y Flor, a ellos que no tengo como agradecerles siempre haber creído en mí, en haberme apoyado, en siempre darme las palabras que he necesitado en mi vida y durante este duro proceso.

A mi hermano Harinton y mis dos hermanas Noelia y María por también estar conmigo por apoyarme y por ponerme siempre en sus oraciones, y con ustedes todas esas bendiciones María Paula, Sebastián, Alejandro, Fabián, Aymara, Mariano, Jesé y Abigail que me han dado y que me han convertido en tío, este trabajo también es para ustedes. Ustedes son todo, ustedes son mi historia.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema.

La Organización de Estados Americanos, de ahora en adelante entendida por sus siglas como OEA, en su Informe Sobre el Consumo de Drogas en las Américas 2019, indica que el uso de opiáceos de manera abusiva, en países como Estados Unidos y Canadá, es una problemática que incrementa día a día y no tiene una tendencia a la baja desde ya muchos años. En Estados Unidos los opiáceos son la segunda causa más común para buscar tratamiento rehabilitatorio por problemas de drogas después de la marihuana, se estima que en ese país 91 personas mueren diariamente por intoxicaciones con opiáceos. En Canadá indican, en el lapso del 2016 al 2017, un total de 6965 muertes debido a claras sobredosis relacionadas con los opiáceos, razones por las cuales estas cifras son de grado alarmante con repercusiones sociales, económicas para los habitantes y gobiernos del continente americano (Organización de los Estados Americanos-CICAD, 2019, p. 266).

La Food & Drug Administration (FDA) viendo esta realidad hace esfuerzos para fomentar nuevas estrategias para combatir esta crisis que cobra la vida de miles de personas todos los años en América. La FDA hace recomendaciones, como lo son el tratamiento de apoyo para personas con trastornos por el consumo de opioides, haciendo uso de fármacos que han demostrado tener eficacia en tratar adicciones, como también el fomentar el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento del dolor, ejemplo de ello, podemos citar los analgésicos opiáceos disuasivos del abuso. Esta nueva formulación, es una nueva categoría descrita por la FDA para disminuir posibles adicciones por el uso de opiáceos tradicionales (Food & Drugs Administration, 2019).

En relación con estas nuevas formulaciones descritas anteriormente se puede decir que, son un avance prometedor en el desarrollo de nuevas tecnologías farmacéuticas, y como la ciencia busca maneras para evitar engrosar el flagelo de las adicciones que muchísimas personas padecen.

Para América Latina, el problema de los opiáceos no es de un grado alarmante, esto no significa, que se deba de obviar la realidad vivida en la parte norte del continente y las repercusiones potenciales que podría traer dicha situación. En Colombia, por ejemplo, según datos del Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas de 2013, un 1.07% de las personas encuestadas entre los 12 y 65 años habían consumido opiáceos alguna vez sin una prescripción médica, mayoritariamente entre jóvenes de 18 a 34 años, esto significa un riesgo ya que se aumentan potencialmente posibles adicciones en la población (Gobierno Nacional de la República de Colombia , 2013, p. 63).

Esto afecta los estilos de vida de las personas, las cuales no pueden tener vida productiva por la dependencia que sufren por el consumo de estas sustancias, limitándoles las aspiraciones de realización de los individuos que se encuentran en esta situación. Además, esto afecta el núcleo familiar el cual debe de lidiar con el flagelo de vivir con un adicto y el rezago y la estigmatización que eso trae consigo. Por último, también afecta al sector productivo de la sociedad en su conjunto, porque un aumento en el número de adictos implica mayor inversión de los gobiernos para combatir el fenómeno de las drogas, como también de programas de rehabilitación que muchas veces son mal aprovechados por las conductas reincidentes de los adictos.

En Costa Rica, el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones, publicó el Perfil Epidemiológico de Intoxicaciones en Costa Rica, para el año 2017, en donde hace la acotación de que los medicamentos son la principal causa de intoxicaciones en humanos (43.8%) de este porcentaje, los opiáceos son la octava causa de intoxicaciones por familia farmacológica (4.28%) (Zeledón, 2017, pp. 21, 25). Además, el Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia (IAFA), indica en VI Encuesta Nacional 2015, que hay un repunte en el año 2015 del consumo de opiáceos sin prescripción si es comparado con la información obtenida para el año 2010, cifra que denota el degrado o la desinformación que hay al respecto sobre esta familia de fármacos en el territorio nacional (Instituto Sobre Alcoholismo y Farmacodependencia, 2015, p. 94).

Por tanto, existen muchas consecuencias relacionadas a las adicciones por opioides tradicionales, es por eso relevante en importancia mitigar esta situación con abordajes distintos al tratamiento del dolor crónico. La presente investigación tiene una preocupación real ante dicha situación, por eso, se plantea la siguiente hipótesis:

¿Cuál es la incidencia de la adicción a opiáceos tradicionales en el continente americano, para proponer el uso de opioides disuasivos en pacientes con dolor severo?

Con la finalidad última de servir de apoyo ante el panorama de la crisis de las adicciones en el continente americano.

Objetivos

Objetivos General

- Analizar la incidencia de las adicciones por opiáceos tradicionales en pacientes del continente americano con dolor severo para la consideración del uso de opiáceos disuasorios del abuso como terapia alternativa a posibles adicciones.

Objetivos Específicos

- Relacionar cómo la dosis y la duración del tratamiento con opioides puede incidir en el desarrollo de las adicciones.
- Establecer el abordaje terapéutico ideal para el tratamiento del dolor crónico de manera integral mediante programas de abordaje interdisciplinario.
- Identificar la eficacia de los analgésicos opiáceos disuasorios del abuso como terapia sustitutiva de los opiáceos tradicionales para el tratamiento del dolor.

Justificación

A nivel mundial se ha visto un incremento sustancial en la incidencia del consumo y por ende, también adicciones a los opiáceos tradicionales. La Organización de las Naciones Unidas, de ahora en adelante ONU, mediante la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, menciona en su Reporte Mundial sobre las Drogas del año 2018 que, el uso incorrecto de opioides en el mundo es una crisis a la que se le debe de prestar atención dado que no sólo afecta a América del Norte con el uso de opioides tradicionales fuertes de manera recreativa y no terapéutica, sino también alza alarmas por el alto uso de tramadol en ciertas regiones de África, siendo así un fenómeno que no distingue zona geográfica, sino a través de las repercusiones reales en la calidad de vida de las personas a largo plazo (United Nations Office on Drugs and Crime, 2018, p. 1).

Por tanto, es conveniente dimensionar y trasladar la realidad de las adicciones por opiáceos tradicionales a un espectro más cercano como lo es el continente americano, teniendo en cuenta que, la Food & Drugs Administration sólo en Estados Unidos hace llamados de atención, debido a que muchos ciudadanos se han visto afectados por las crecientes adicciones asociadas al uso de estos medicamentos; aún con los esfuerzos continuos, el alcance de la crisis de los opiáceos continúa creciendo. Los opiáceos siguen cobrando vidas a un ritmo asombroso, donde las sobredosis de estos medicamentos prescritos están reduciendo la esperanza de vida de los estadounidenses (Food & Drugs Administration, 2019).

La sociedad se mueve de manera constante a un comportamiento cada vez mayor de consumo, en donde, lo convencional deja de ser aceptable y esa búsqueda lleva a abordajes poco comunes que pueden traer consecuencias a largo plazo. Este tipo de comportamientos no escapa a la terapia del dolor, como tampoco el uso de drogas con un uso recreativo llevando a estas personas a sufrir de desensibilización y tolerancia a las drogas, y con ella la búsqueda de nuevas sustancias o distintas formas de administración que traigan consigo un mayor efecto, supliendo con ello, las nuevas necesidades del individuo; lo anterior

considerado a largo plazo, representa un alto riesgo de desarrollo de nuevas y fuertes adicciones. Citado lo anterior, esto hace que el número de personas que han llegado a consumir opiáceos sin una prescripción médica sea elevado, no sólo en EE. UU donde se ven los mayores casos sino también países en menor medida como Colombia, México y Costa Rica, caso que puede desarrollar nuevos casos de adicciones (Organización de los Estados Americanos-CICAD, 2019).

Con lo anterior, son importantes las investigaciones de este tipo ya que ayudan a dimensionar los riesgos del mal uso de los opiáceos tradicionales y las repercusiones sociales que este mal uso trae consigo. Teniendo como beneficio al quehacer farmacéutico, el buscar constantemente soluciones ingeniosas para tratar el dolor y las adicciones, ya que los esfuerzos realizados por la FDA en las exhortaciones realizadas en el 2019, en donde se pretende una disminución en el número de adicciones presentes en Estados Unidos, asegurándose que solo pacientes adecuadamente indicados reciban los opioides recetados y que dichas recetas sean por periodos y con dosis que coincidan adecuadamente con la razón clínica por la cual el fármaco fue prescrito en primer lugar (Food & Drugs Administration, 2019).

Es por lo anterior, que cuando se deba considerar el uso de la analgesia narcótica para tratar casos de dolor severo debe de tomarse en cuenta uso de abordajes personalizados para cada individuo en relación con la necesidad de su tratamiento, teniendo en cuenta el uso de nuevas formulaciones que busquen disminuir riesgos de futuras adicciones y poder así disminuir los efectos producidos por la necesidad a la que se vincula el opioide; por dicha circunstancia, se debe de procurar de estrategias o manejos del dolor que venga en ayuda de estas personas (Food & Drugs Administration, 2019).

Es por esta razón que, analizando las opiniones de diferentes actores garantes de la salud pública del continente como también opiniones de la comunidad científica familiarizada con este tema, se debe tener una adecuada manipulación de la información

necesaria para emitir criterios para proponer soluciones a las adicciones por opiáceos en el continente americano mediante la revisión de artículos científicos y estudios con criterios de organizaciones reguladoras de esta materia, con un fin último de que socialmente pueda ser de conocimiento y de utilidad para los profesionales en salud.

Por otra parte, se pretende realizar un análisis que sirva de material de apoyo para el abordaje de los problemas reales como lo son las consecuencias que traen social y económicamente las adicciones por opiáceos tradicionales en el continente americano. Países como Estado Unidos para el año 2017 tenía estimaciones de unas 70.000 personas muertas a causa de sobredosis con drogas, de estas, 50.000 de ellas eran muertes relacionadas únicamente con opiáceos, esto ha llevado al gobierno federal de dicho país realizar esfuerzos extraordinarios para paliar la crisis de las adicciones por opiáceos (Bipartisan Policy Center, 2019, p. 5).

Según los datos manejados por Centro de Políticas Bipartidistas de Estados Unidos (2019) logro identificar 57 programas de índole federal que realizan esfuerzos para cambiar la realidad de las adicciones con opiáceos en dicho país. El Gobierno Federal estadounidense incluyo aproximadamente 11 billones de dólares en dichos programas con un 124 % de crecimiento entre los dineros destinados para el año fiscal 2017 y el año fiscal 2018, en donde dichos programas tienen una finalidad de tratamiento, prevención y recuperación a las adicciones por opiáceos en Estados Unidos (p. 5).

En el resto de América Latina, los gobiernos enfrentan una problemática menor en cuestión de adicciones por opiáceos tradicionales, pero el gasto presupuestario que es asignado por los países en el continente para controlar el consumo ilegal, tráfico de drogas, como también en la restauración de los individuos que sufren adicciones como lo es programas de desintoxicación y deshabitualización. Por ejemplo, en México en el año 2018 el presupuesto de Egresos de la Federación en relación con el gasto de las instituciones que tienen competencias en la reducción de la demanda del consumo de drogas hizo inversiones

que rondan en un aproximado de 90 millones de dólares sin estimar toda estrategia de reducción de la oferta de drogas en ese país (Comisión Nacional Contra las Adicciones, 2019, p. 19).

Es así como se busca conocer cuáles son exactamente los opiáceos que más problemas causan, cuáles son los que representan un mayor riesgo de producir potenciales adicciones en el continente, como también cual es la eficacia de los analgésicos opiáceos disuasivos del abuso ya que esta calificación dada por la Food & Drug Administration de los Estados Unidos es la que recomiendan como una de las alternativas al combate a las adicciones en dicho país.

En Costa Rica, esta calificación alternativa que se le da a ciertos opiáceos es desconocida, por ser formulaciones bastante recientes, ya que de los fármacos que entran en dicha categoría por la FDA en Costa Rica sólo se cuenta con una sola patente de las ocho patentes autorizadas por la FDA que es Oxycontin, es por esto, que ahondar en investigar acerca de los mismos es imperativo ya que el fenómeno de tráfico de drogas es una amenaza latente y constante por la situación geográfica nacional (Ministerio de Salud de la República de Costa Rica, 2015).

Finalmente, se pretende realizar un análisis que sirva de material de apoyo para el abordaje de estos problemas, como lo son las consecuencias que traen social y económicamente las adicciones por opiáceos tradicionales en el continente americano. Tal cual es importante investigaciones de este tipo ya que sirven de complemento para el abordaje de nuevas formas de terapia y como también dar luz a la problemática del consumo incorrecto de opiáceos y otras drogas en el continente. Conocer la magnitud del flagelo que causa este tipo de adicciones en los países de América.

Antecedentes

Antecedentes Históricos

Las adicciones han estado presentes en la historia del hombre desde los albores de la historia misma. Aristóteles (384 a.C-322 a.C) llamó akrasia a la incontinencia de la voluntad, las personas acráticas no podían controlarse lo suficiente como para tener fuerza de voluntad para dejar de beber (Oriol Salgado, et al., 2004).

Los sumerios en la antigua Mesopotamia estuvieron entre las primeras civilizaciones que han sido identificadas en haber cultivado la planta de amapola alrededor del 3400 a. C. Donde fue llamada Hul Gil, “la planta de la alegría” (Rosenblum, Marsch, & Joseph, 2008, pp. 405, 416).

Ya en la Roma Imperial añadió a sus virtudes y vicios de los pueblos que habían conquistado. Ya que en la obra de Virgilio *Eneida* del Siglo I a.C “*dormirá al feroz león de las Hespérides con el zumo de las adormideras*” (Pinto Núñez, 1998).

Desde el siglo XIX se transformó la práctica de la medicina e inicio la tensión entre lo que fue el deseo de poner por delante los beneficios medicinales de los opiáceos y un reconocimiento del desarrollo de abuso y adicción que conducía a consecuencias devastadoras para las personas y para la sociedad (Rosenblum, Marsch, & Joseph, et al., 2008, pp. 405, 416).

El 1803 se extrajo la morfina, un analgésico opioide del opio por Friedrich Serturmer en Alemania (Rosenblum, Marsch, & Joseph, et al., 2008, pp. 405, 416).

El Dr. Eduard Livenstein, un médico alemán, redactó la primera descripción precisa y completa de lo que es una adicción a la morfina, incluido el síndrome de abstinencia y la recaída, en donde se empezó la argumentación de que el ansia que provocaba la morfina era un riesgo fisiológico (Rosenblum, Marsch, & Joseph, et al., 2008, pp. 405, 416).

En el año 1874 se logra sintetizar la heroína y, erróneamente se le consideró como el analgésico más potente hasta ese momento, pero menos peligroso y adictivo teniendo una comparación con la morfina. En donde el uso de esta sustancia se propagó con una gran

rapidez, llegando a convertirse en unos de los principales problemas que enfrentó el gobierno estadounidense durante la Guerra de Vietnam.

Al comenzar el siglo XX ya se contabilizaba tres millones de adictos a los opiáceos. El abuso de narcóticos en Estados Unidos llevo a que se hiciera obligatorio de 1906 señalar la concentración de estos fármacos (Pinto Núñez, et al., 1998).

Antecedentes Internacionales

Moulin, Clark, Speechley & Morley-Foster en el año 2002 realizaron un estudio que llevó el nombre “*Chronic pain in Canada –Prevalence, treatment, impact and the role of opioid analgesia*”, el cual tuvo como objetivo evaluar la prevalencia, el tratamiento y el impacto del dolor crónico en Canadá.

En el cual, se observó que 29% de los encuestados informó padecer de dolor crónico no canceroso, con mayor frecuencia en mujeres y grupos de mayor edad. La duración promedio de padecimiento del dolor fue de 10.7 años y el promedio la intensidad fue de 6.3 (en una escala del 1 al 10), con un 80% de dolor moderado o severo. Se prescribieron agentes antiinflamatorios para el 49% de los encuestados y se prescribieron analgésicos opioides para el 22%. Casi el 70% estaba preocupado por el potencial de adicción, y un tercio sentía que los analgésicos fuertes deberían reservarse para enfermedades terminales.

Por último, se concluye, El dolor crónico no canceroso es común en canadienses adultos y tiene un gran impacto social y económico. Los analgésicos opioides mayores deben usarse con mayor frecuencia en el tratamiento del dolor crónico moderado a intenso no canceroso como parte de un programa integral de tratamiento que incluye fisioterapia y enfoques psicológicos y conductuales para el manejo del dolor (Moulin, Clark, Specheley, & Morley-Foster, 2002, pp. 179, 184).

Compton y Volkow en el año 2005 realizaron un estudio para la revista Drug and Alcohol Dependence denominado “*Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: Concerns and strategies*”, el cual tuvo como objetivo determinar las razones detrás del porqué el aumento del abuso de opioides en los Estados Unidos. Los

autores mencionan que estos abusos se dan por cambios en la práctica de cómo se prescriben dichas drogas, como también en la formulación de estos medicamentos y por último a un fácil acceso a estos fármacos por internet. Además, el estudio menciona de la importancia de la aplicación de prácticas clínicas que minimicen los riesgos de la adicción, mediante el desarrollo de pautas de detección temprana y el tratamiento de la adicción.

Por último, se concluyó que, con las altas tasas de abuso de analgésicos opioides entre los adolescentes de los Estados Unidos, es necesaria e impostergable la investigación de mejores prácticas para el tratamiento del dolor en adolescentes, así como el desarrollo de estrategias de prevención para reducir la diversión y el abuso de estos medicamentos (Compton & Volkow, 2005, pp. 103, 107).

Pergolizzi, Böger y otros autores en un estudio denominado “*Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly*” en el 2008, documento facilitado al Wold Institute of Pain en el cual tenían como objetivo identificar factores que faciliten determinar situaciones en donde el uso de opioides es necesario para tratar el dolor crónico y severo en pacientes geriátricos. Como lo es en el dolor causado por enfermedades como el cáncer. Además, mencionan la necesidad de aplicar perfiles de titulación de la dosis individualizada a cada paciente, como también perfiles de tolerancia respectivos.

También, en el uso de opioides los pacientes geriátricos con dolor neuropático, teniendo en cuenta que las dosis de opioides deben de ser más altas en dolor neuropático que en dolor nociceptivo. Por último, se concluyó que, los opioides son la base del tratamiento para el dolor crónico y severo, siendo la morfina un analgésico efectivo, el cual tiene mayor penetración en ciertas partes del mundo donde conseguir otros opioides no es factible.

Además, concluyen que en relación a los 6 opioides analizados en el estudio (Buprernorfina, morfina, fentanilo, metadona, oxicodona e hidromorfona), en el momento que estos deben de ser utilizados en el tratamiento del dolor en pacientes adultos mayores se deben de tomar consideraciones importantes como las características farmacológicas y farmacocinéticas ya que estas deben de influir en la escogencia del opioide, un ejemplo de

estos es en pacientes con insuficiencia renal en donde se debe de ajustar la dosis de los opioides mencionados cuando se va a tratar a un paciente en dichas condiciones (Pergolizzi, et al., 2008, pp. 287, 313).

Turk, Wilon & Cahana (2011) realizaron un estudio llamado “Treatment of chronic non-cancer pain” el cual tiene el objetivo de profundizar en una descripción general de la evidencia empírica de las intervenciones más utilizadas en el tratamiento del dolor crónico no canceroso, incluidas las modalidades farmacológicas, intervenciones físicas, psicológicas de rehabilitación y otras alternativas.

Por otro lado, la calidad de la evidencia según los autores es mediocre y no ha mejorado sustancialmente durante la pasada década. Además, menciona la enorme necesidad de evaluar los tratamientos combinados, identificar los indicadores de respuesta al tratamiento y evaluar los beneficios de hacer coincidir los tratamientos con las características del paciente.

Es así como, se concluye de manera general que, ninguno de los regímenes de tratamiento prescritos con más frecuencia es, por sí solo, suficiente para eliminar el dolor y tener un efecto importante en la función física y emocional en la mayoría de los pacientes con dolor crónico (Turk, Wilson , & Cahana, 2011, pp. 2226, 2235).

Moorman-Li, Motycka, et al., en el 2012 realizaron una revisión en relación con el uso de opioides disuasivos del abuso en dolor no maligno, cuyo nombre de publicación fue “*A Review of Abuse-Deterrent Opioids For Chronic Nonmalignant Pain*”, el cual tenía como objetivo describir y diferenciar entre las tecnologías disuasivas del abuso, como también, comparar y contrastar estos nuevos agentes para tratar el dolor crónico no maligno en relación con los viejos agentes. Teniendo como conclusión que, los varios tipos de dolor y cómo estos deben de ser tratados, siguen generando grandes retos para el sistema de salud estadounidense.

En donde se ha demostrado la eficacia en el manejo del dolor no maligno cuando se utilizan opioides, sin embargo, mencionan que se necesita profundizar en mayores estudios que logren confirmar o no la utilidad de usar estos agentes en el largo plazo. Con la introducción de nuevas formulaciones disuasorias se ha mejorado las opciones en el manejo

por parte de los profesionales de la salud que se dedican en el desarrollo de nuevos planes de tratamiento (Moorman-Li, et al., 2012, pp. 412, 418).

Rajapakse, Liossi & Howard (2014) en un estudio llamado “*Presentation and Management of Chronic Pain*” mencionan que el dolor crónico es un problema clínico importante que afecta a cantidades significativas de niños y sus familias. Por tanto, el objetivo de esta investigación es presentar cómo debe de ser el manejo del dolor crónico en pediatría. Además, dicho estudio menciona la necesidad de intervenir el fenómeno del dolor crónico de manera multifactorial en Pediatría, con intervenciones farmacológicas en donde el paracetamol y los AINES pueden tener lugar individualmente, o en combinación con el manejo del dolor a largo plazo de carácter inflamatorio.

Por otro lado, en pediatría el uso de opioides rara vez están indicados para el dolor crónico infantil, excepto en cuidado paliativos debido a sus efectos secundarios y problemas fármaco-dinámicos como lo es el estreñimiento. Además, se habla de la necesidad de intervenciones psicológicas, ya que se cree que indican que es necesario enfatizar los factores psicológicos o sociales en lugar de únicamente tratar los factores biológicos. Y así poder dar un abordaje más integral al niño. Sumando a las anteriores intervenciones se debe considerar las intervenciones físicas, que no son limitadas a la fisioterapia, terapia de masaje y tratamiento de desensibilización, TENS, calor y frío, locales, y acupuntura.

Los autores concluyeron que el dolor crónico en niños y jóvenes sigue siendo una entidad que a menudo es poco reconocida, evaluada y gestionada provocando una angustia innecesaria y malos recuerdos de salud en esta población. La carga económica del dolor crónico en la población pediátrica del Reino Unido se estimó en £ 8000 por niño por año (pp. 1, 7).

Martínez Sánchez, entre otros autores, en el año 2014 realizaron un estudio para la Revista de la Sociedad Española del Dolor denominado “*Uso de terapias alternativas, desafío actual en el manejo del dolor*”, el cual tenía como objetivo analizar las diferentes terapias alternativas existentes para el manejo del dolor.

Los autores mencionan que las medicinas complementarias y alternativas (CAM) constituyen una amplia y compleja combinación de intervenciones, filosóficas, enfoques y terapeutas que adaptan un punto de vista holístico de la atención, con tratamientos de la mente, el cuerpo y el espíritu. Estas son de carácter complementario, ya que son usadas en conjunto con la medicina convencional. Estas terapias alternativas son herramientas que pueden desempeñar alguna función en el programa de tratamiento integral diseñado por el paciente y el profesional de salud.

Por último, se concluye que el papel que debe de desempeñar el médico en el manejo del dolor como síntoma, como enfermedad y como condición implica que este debe de desarrollar habilidades que permitan afrontar de manera personalizada, con oportunidad, continuidad y calidad, el control adecuado y efectivo de sus pacientes (Martínez Sánchez, et al., 2014, pp. 338, 344).

En el año 2015, Gasior y entre otros autores publicaron *“Routes of abuse of prescription opioid analgesics: A review and assessment of the potential impact of abuse-deterrent formulations”*, una revisión y evaluación que tiene como objetivo determinar el impacto potencial de formulaciones disuasorias de abuso para tratar el dolor crónico. Los datos que exponen indican que la ingestión (con o sin manipulación de la formulación prescrita) es la ruta más frecuente de abuso, seguida de la inhalación (inhalación, tabaquismo y vapeo) y la inyección. Sin embargo, las rutas de abuso reportadas varían considerablemente entre las diferentes formulaciones.

En conclusión, la creciente evidencia sugiere que la introducción de analgésicos opioides disuasivos del abuso en los EE. UU. Se ha asociado con una disminución de las tasas de abuso de estas formulaciones. La disponibilidad de formulaciones disuasorias de abuso, por lo tanto, parece representar un paso importante hacia frenar la epidemia de abuso de analgésicos opioides recetados, al tiempo que garantiza la disponibilidad de analgésicos efectivos para pacientes con necesidades médicas legítimas (Gasior, Bond, & Malamut, 2017, pp. 1, 37).

Kroenke entre otros autores, en el 2019 hicieron un estudio llamado *“Challenges with Implementing the Centers for Disease Control and Prevention Opioid Guideline: A Consensus Panel Report”*, con el objetivo de determinar los retos con la implementación de

centros de control de enfermedades y una guía de prevención del uso de opioides. De la cual, pudieron observar la existencia de una crisis en Estados Unidos de morbilidad, mortalidad y uso indebido relacionado con los opioides que ha llevado a iniciativas para abordar el papel apropiado de los opioides en el tratamiento del dolor. Además, se desplegó una Guía de los Centros para el Control y la prevención de Enfermedades para así reducir los riesgos de la terapia con opioides de los cuales ha planteado importantes desafíos en la clínica y en el desarrollo de políticas públicas.

Además, un panel de expertos multidisciplinario se reunió para así revisar la influencia de las recomendaciones centrales de la guía sobre las prácticas de manejo del dolor, principalmente, en relación con los aproximadamente 5 a 8 millones de estadounidenses con dolor crónico que actualmente consumen opioides. El panel concluyó que existen desafíos de implementación incluida la aplicación de límites de dosificación y la orientación de la duración de la prescripción, la incapacidad de apreciar la importancia de la participación de pacientes en las decisiones de reducir o interrumpir los opioides, las barreras para un correcto diagnóstico y un tratamiento del trastorno por el uso de opioides (Kroenke, et al., 2019, pp.724, 735).

Antecedentes Nacionales

Chaverri, entre otros autores, hicieron una publicación en la revista médica de la Universidad de Costa Rica en el año 2015, el nombre de su investigación fue: Comparación de las estrategias analgésicas más utilizadas en el manejo del dolor postoperatorio en el Hospital Clínica Bíblica. Teniendo como objetivo realizar un análisis de las efectivas estrategias analgésicas para el manejo del dolor postoperatorio dentro de ese centro médico, mediante de la aplicación de la escala visual análoga (EVA) 24 horas después de efectuada la cirugía y en el periodo postoperatorio. Teniendo en cuenta que los resultados obtenidos y las combinaciones más usadas para manejar el dolor fue. 1. Dexketoprofeno + Metamizol. 2. Dexketoprofeno + Metamizol + Morfina. 3. Dexketoprofeno únicamente, del cual concluyeron que la utilización de este tipo de herramientas como lo es la Escala EVA en el

hospital Clínica Bíblica tienen resultados efectivos en beneficio de los pacientes que ahí atienden (Chaverri, et al., 2015, pp. 66, 77).

Por otra parte, se indagó en la biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas (UIA) y no se encontraron antecedentes; de la misma manera se realizó la búsqueda de información en la Universidad Iberoamericana (UNIBE) no se hallaron antecedentes, y en la Universidad de las Ciencias Médicas (UCIMED) donde tampoco se encontraron antecedentes para este trabajo de investigación.

Proyecciones.

- Demostrar que en el continente americano existen una alta incidencia de adicciones por el uso de opiáceos tradicionales para el manejo del dolor.
- Verificar que en Costa Rica existen también adicciones por el uso de opiáceos tradicionales para el manejo del dolor.
- Evidenciar que el uso de opiáceos disuasorios pueden disminuir la incidencia de adicciones por el uso de opiáceos tradicionales para el manejo del dolor.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

En el siguiente capítulo se expondrán los términos y conceptos que servirán de ayuda en la comprensión de la problemática antes planteada y las patologías relacionadas, como también las características clínicas como lo es el abordaje terapéutico y otros. Con la finalidad de comprender cómo sería un correcto abordaje terapéutico de acuerdo con las características y las escalas existentes para el diagnóstico del dolor crónico, brindando finalmente, la mayor información posible para los profesionales en salud interesados en este tema y que así sirva como una guía para realizar un abordaje y un tratamiento adecuado y satisfactorio.

Dolor

Bautista, entre otros, (2014) menciona que la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió este fenómeno como aquella experiencia sensitiva y también emocional molesta que está relacionada con un daño real o potencial de los tejidos. Entendiendo que por lo general se sabe que la percepción del dolor y de la reacción ante el dolor se pueden separar. El dolor a su vez incluye estructuras anatómicas y conductuales fisiológicas así también de factores psicológicos, sociales, culturales y conductuales (p.430).

El dolor es el síntoma más frecuente por el cual la gente busca atención médica. En donde las manifestaciones de dolor agudo a menudo es resultado de lesiones, operaciones o procedimientos médicos que implican penetración de los tejidos corporales, puede ser síntoma igualmente de algunas infecciones. El dolor crónico puede llegar síntoma de una amplia variedad de problemas de salud, ejemplos como artritis, lesiones de espalda y cáncer. De acuerdo con Bautista, sólo en Estados Unidos aproximadamente 1 de cada 4 estadounidenses presentó un brote de dolor que tuvo una duración de todo un día en un lapso de un mes; 1 de cada 10 dice que los brotes de dolor tienen una duración mayor de 1 año completo (p. 430).

Teorías del Dolor.

Bautista (2014) menciona que hay dos teorías para explicar las bases fisiológicas para la experiencia dolorosa. Primero la “*teoría de la especificidad*” y segundo la “*teoría del patrón*”. La Primera teoría de la especificidad consiste en considerar a la experiencia del dolor como una modalidad sensitiva independiente evocada por la actividad de receptores específicos que transmiten los impulsos o la información a los centros o regiones del dolor en el prosencéfalo en donde es experimentado el dolor. La segunda teoría conocida como la teoría del patrón está compuesta por un grupo de teorías, esta propone que los receptores del dolor comparten terminaciones o vías con otras modalidades sensitivas pero que se puedan utilizar diferentes patrones de actividades ya sean espacial o temporal de las mismas neuronas para la señalización del estímulo doloroso y no doloroso (p.431).

Por ejemplo, los anteriores autores mencionan que el tacto ligero aplicado sobre la piel producirá la sensación de tacto a través de una estimulación de baja frecuencia del receptor en sí. Por otro lado, si partimos de un estímulo de alta frecuencia (presión intensa) producirá la sensación de dolor partiendo del mismo receptor.

Mecanismo y vías del dolor.

Según Norris (2019) hace la consideración en caracterizar al dolor como una lesión de los tejidos. El término nocicepción tiene como significado “sensación de dolor”. Los estímulos de tipo nociceptivo tienen una definición objetiva como estímulos de provocan o casi provocan daño a niveles tisulares. Para determinar cuándo hay una respuesta a un estímulo nociceptivo se hace uso del “Reflejo de Retirada”, que vendría siendo el retiro de una forma refleja por parte de alguna parte del cuerpo llámese extremidad del estímulo que tiene una acción de dañar los tejidos; se puede utilizar la presión ante un objeto puntiagudo, corriente eléctrica potente en la piel, o la aplicación de calor y frío sobre la piel (p. 398).

Se entiende que los mecanismos del dolor son múltiples como también lo son complejos. De igual manera que otras formas de somato-sensación, estas vías se encuentran compuestas por neuronas de primero, segundo y tercer orden. Las neuronas de primer orden y lo que son sus terminaciones receptoras lo que hacen es detectar los estímulos que

amenazan la integridad de los tejidos inervados. Las neuronas de segundo orden se encuentran localizadas a nivel de médula espinal y son las encargadas de procesar la información nociceptiva. Por último, las neuronas de tercer orden son las encargadas de proyectar información dolorosa al cerebro. Como también el tálamo y la corteza somatosensitiva integran y modulan el dolor, así como también una reacción subjetiva de la persona ante la experiencia dolorosa (p. 398).

Receptores y Mediadores del Dolor

Los receptores de dolor también conocidos como nociceptores, son aquellos receptores de tipo sensitivo que son activados por estímulos de carácter nocivo en los tejidos periféricos. Estas terminaciones de tipo receptivo se encuentran ampliamente distribuidas en estructuras como la piel, la pulpa dental, el periostio, las meninges y algunas vísceras. Estos receptores tienen la función de traducción del estímulo nocivo en lo que vendrían siendo potenciales de acción que se transmiten por un ganglio de la raíz dorsal hacia el cuerno posterior de la médula espinal (p. 398).

Norris (2019) explica los potenciales de acción nociceptivos, los cuales son transmitidos por medio de dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Una conocida como fibras mielínicas A δ y fibras C amielínicas. Primero, las fibras A δ tienen una estructura mucho más larga a su vez tienen una velocidad de conducción del impulso considerablemente mayor; estos impulsos viajan a velocidades de 6-30 m/s. Segundo, las fibras C son mucho más pequeñas estructuralmente en relación con todas las fibras de los nervios periféricos; éstas transmiten los impulsos a una velocidad de 0.5-2.0 m/s. En resumen se entiende que el dolor conducido por las fibras A δ es denominado dolor rápido y los estímulos nocivos que lo desencadenan son usualmente estímulos de carácter mecánico y térmico. El dolor por fibras C a menudo es descrito como dolor de onda lenta porque es de inicio más lento y tiene a su vez una mayor duración (p. 398).

Estimulación de Nociceptores

Norris (2019) menciona que los nociceptores responden a varias formas de estimulación, que vendrían siendo estímulos de carácter mecánico, térmico y químico.

Algunos de estos receptores tienden a responder a un solo estímulo ya sea mecánico o térmico y otros receptores tiene la capacidad de responder a los tres tipos de estímulos antes mencionados, estos se denominan receptores polimodales. Los estímulos mecánicos pueden llegar a surgir a causa de una presión intensa aplicada a la piel o por una contracción violenta o estiramiento extremo de un músculo. A su vez los extremos de calor y frío pueden estimular a los nociceptores.

Por su parte los estímulos químicos surgen de varias fuentes como traumatismos tisulares, isquemia e inflamación. De estos una gran variedad de estos mediadores químicos son liberados en estos tejidos lesionados e inflamados, algunos de estos mediadores son: iones de hidrógeno y potasio, prostaglandinas, leucotrienos, histamina, bradicinina, acetilcolina y serotonina. Los mediadores químicos llegan a producir sus efectos al estimular directamente a los nociceptores o sensibilizarlos antes los efectos de dicho estímulo nociceptivo, con lo que se perpetúa la respuesta inflamatoria que a su vez libera sustancias químicas que llegan actuar como estímulos nociceptivos, o incitan reflejos neurógenos que aumentan la respuesta a otros estímulos nociceptivos.

A su vez Norris también menciona que la estimulación nociceptiva que activa a las fibras C puede provocar una respuesta conocida como “*inflamación neurógena*” que producen una vasodilatación y una mayor liberación de mediadores químicos ante los cuales responden los nociceptores. Este mecanismo de las fibras tipo C es mediado por un reflejo de neurona de raíz dorsal que produce transporte retrógrado y liberación de mediadores de tipo químico lo que provoca finalmente un aumento en la inflamación de lo que son los tejidos periféricos (p. 399).

Mediadores en la médula espinal:

La transmisión de los impulsos que viajan entre las neuronas nociceptivas y las del cuerpo posterior en la médula espinal están mediadas por neurotransmisores liberados por terminaciones nerviosas centrales de las neuronas nociceptivas, algunos de estos neurotransmisores mencionados son ciertos aminoácidos como el glutamato y otros derivados de los aminoácidos como lo es la noradrenalina. El glutamato tiene una función excitatoria importante ya que es liberado desde las terminaciones nerviosas de las neuronas

nociceptivas, esta tiene una acción confinada al área inmediata de lo que es la terminal sináptica (p. 399).

Circuito y vías de la médula espinal

De acuerdo con Norris (2019) explica que la médula espinal de las raíces dorsales, las fibras de dolor se bifurcan y ascienden o descienden uno o dos segmentos antes de hacer la sinapsis con las neuronas de asociaciones en el cuerno posterior. Desde el cuerno posterior, los axones de las neuronas de proyección de asociación se cruzan a través de la comisura anterior hasta el lado opuesto y después ascienden a las vías neoespinotalámicas y paleoespinotalámicas.

Figura 1. Vías primarias del dolor

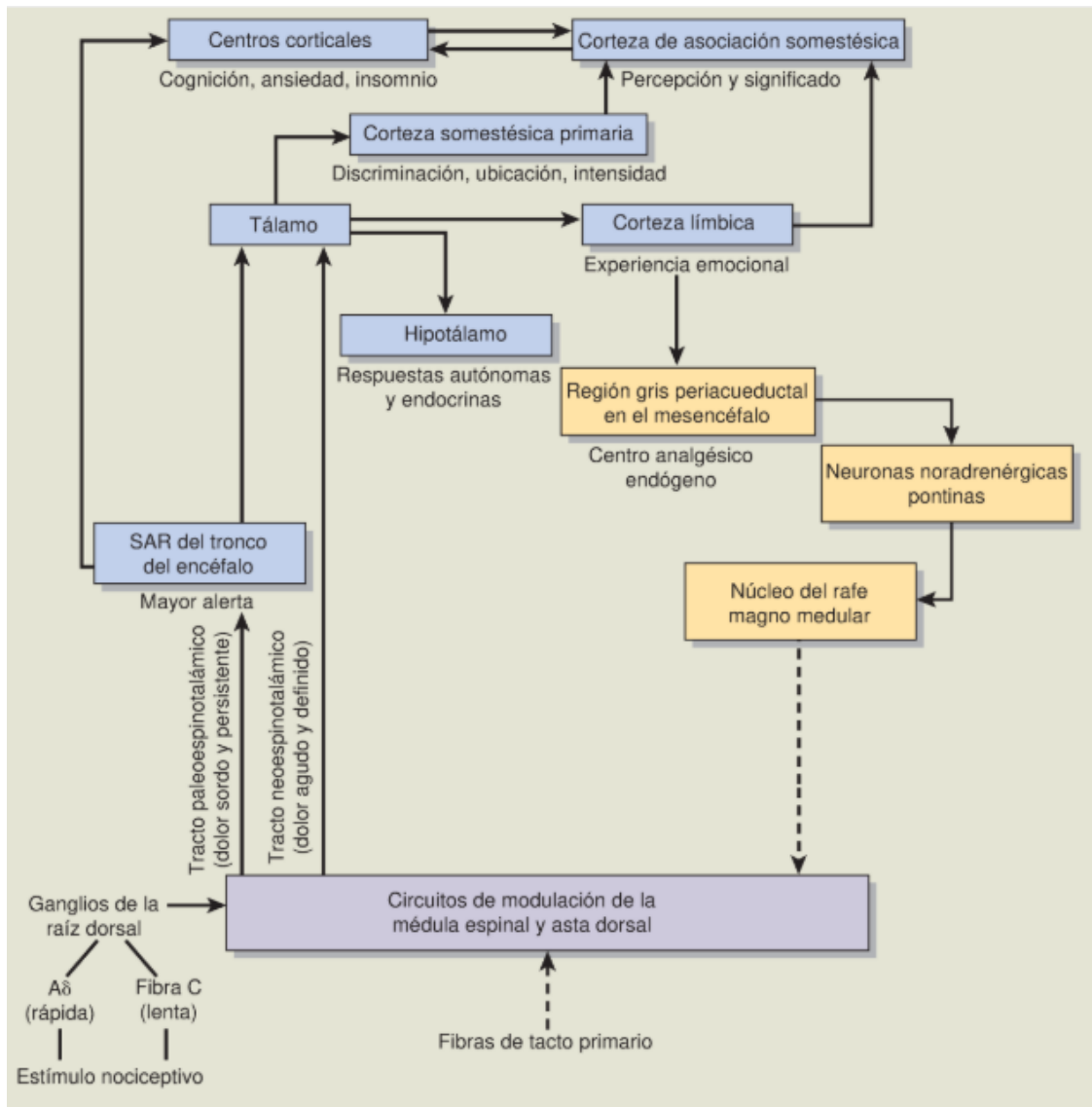


Figura 1. Vías primarias del dolor.

Nota. (Norris & Lalchandani, 2019).

Las fibras de conducción más rápida están dentro del tracto neoespinal y son asociadas principalmente, con la transmisión de información de dolor agudo-rápido al tálamo. El área paleoespinal es un tracto multi-sináptico de una conducción lenta encargado de las sensaciones difusas, sordas y molestas que se encuentran fuertemente relacionadas con el dolor crónico y visceral (p. 399).

Norris (2019) las neuronas del cuerpo posterior, es decir, las de segundo orden se encuentran divididas principalmente en dos tipos: primero, neuronas de rango dinámico amplio (RDA), estas responden a diferentes estímulos de baja intensidad. Segundo, neuronas nociceptivas específicas que responden a los estímulos nocivos o nociceptivos. Cuando estos estímulos aumentan en intensidad a un nivel nociceptivo, las neuronas RDA responden con una mayor intensidad, después de un daño más intenso en los aferentes sensitivos periféricos, las fibras Aδ y C responden con más fuerza conforme estos se estimulan con mayor frecuencia, las fibras C se estimulan de manera repetitiva a una velocidad de una vez por segundo cada estímulo produce una respuesta mayor por las neuronas RDA. Esta amplificación de señales es un fenómeno conocido como “*Sensibilización*” y esto podría explicar el motivo por el que la sensación dolorosa parece aumentar con la estimulación repetida.

Centros cerebrales y percepción del dolor

La información proveniente de la lesión tisular es enviada desde la médula espinal a los centros cerebrales en el tálamo, donde se presenta la sensibilidad básica de dolor. El sistema neoespinotalámico necesita que las interconexiones entre lo que es el tálamo lateral y la corteza somatosensitiva ya que brindan la precisión, discriminación y significado a lo que es la sensación dolorosa. Por otro lado, el sistema paleoespinotalámico se proyecta de forma difusa desde lo que son los núcleos intralaminales del tálamo hasta las áreas amplias de la corteza límbica. Estas conexiones según Norris quizá estén relacionadas con las sensaciones de molestia y alteraciones en el estado de ánimo y también en el efecto de disminución de la atención, propias cuando se siente dolor (pp. 399-400).

Vías centrales para la modulación del dolor.

De acuerdo con Norris (2019) se ha avanzado enormemente en lo que es la comprensión de la sensación del dolor, eso debido al descubrimiento de las vías neuro-anatómicas que son aquellas que surgen en el mesencéfalo y el tronco cerebral, estas descienden a la médula espinal y modulan lo que son los impulsos dolorosos de manera ascendente. Norris indica que una de estas vías da inicio en un área del mesencéfalo

llamada “*sustancia gris periacueductal*” (SGPA). Mediante las investigaciones se encontró que las estimulaciones eléctricas de las regiones de SGPA del mesencéfalo produce estados de analgesia que pueden durar muchísimas horas. Con el tiempo, también se encontró la existencia de receptores de tipo opioide altamente concentrados en esta y en otras regiones del sistema nervioso central donde la estimulación eléctrica provocó la analgesia. Es debido a estos acontecimientos descubiertos y descritos que el área de SGPA del mesencéfalo a menudo es conocida como “*sistema de analgesia*” (p. 401).

Este sistema de analgesia se encuentra conectado al sistema límbico, que se relaciona con la experiencia emocional. Las neuronas del SGPA tienen en su anatomía axones que descienden a lo que es el área en la medula superior que es llamada “núcleo magno del rafe” (NMR). En donde la serotonina se ha identificado como un neurotransmisor que se encuentra en el núcleo medular de lo que el NMR. Las investigaciones han demostrado que los antidepresivos tricíclicos tienen una gran eficacia en el tratamiento del dolor crónico ya que aumenta los efectos de la serotonina al bloquear su captación en la neurona pre-sináptica. Como también, se descubrió que la noradrenalina puede bloquear la transmisión del dolor, esto llevo a conducir a estudios dirigidos a la administración combinada a opiáceos y clonidina, un bloqueador α -adrenérgico de acción central, para el alivio del dolor (p. 401).

Umbral y tolerancia al dolor.

De acuerdo con Norris al hablar del umbral y la tolerancia al dolor indican que estos dos afectan la respuesta de la persona a un estímulo doloroso. El umbral del dolor es el punto al cual se percibe un estímulo como doloroso. Y la tolerancia al dolor es la experiencia total al dolor, siendo así se ha observado que los factores psicológicos, familiares, culturales y ambientales influyen significativamente en la proporción o cantidad de dolor que puede llegar una persona a soportar. Dicho todo lo anterior una separación como también una identificación del papel de cada uno de estos factores del dolor aún sigue siendo hoy uno de los muchos problemas fundamentales del equipo en salud para dar tratamiento al dolor (p. 402).

Tipos de Dolor

Norris entre otros autores (2019) menciona que la clasificación del dolor puede darse por su duración (agudo o crónico), ubicación (cutáneo, o profundo y visceral) y sitio de referencia (p. 402).

Dolor agudo y crónico

Norris (2019) menciona que la clasificación de dolor mayoritariamente aceptada por la comunidad médica es aquella dada por la duración de este. En donde las investigaciones hacen un fuerte énfasis en la importancia de saber diferenciar el dolor agudo del dolor crónico, su diagnóstico y el tratamiento para cada uno son distintos porque tienen orígenes, función, mecanismos y secuelas psicológicas completamente diferentes. (p.402).

Dolor Agudo

Según Norris este es causado por una lesión de los tejidos corporales y la activación de estímulos nociceptivos en el sitio de la lesión, una de sus características principales es que es de corta duración y tiende a tener solución una vez que es resuelto el proceso patológico subyacente. El dolor agudo cumple la función de servir de alerta, es decir, alerta al usuario de este a notar la existencia de un daño tisular real o inminente, provocando la búsqueda de atención. La ubicación del dolor, la irradiación, la intensidad como también la duración, así como también los diferentes factores que lo agravan o lo alivian, llegan a aportar la información fundamental para el correcto diagnóstico. Las intervenciones que pueden llegar a aliviar el dolor resuelven otros problemas relacionados al dolor, como lo son la ansiedad y espasmos y musculoesqueléticos (p. 402).

Figura 2. Mecanismo del dolor agudo.

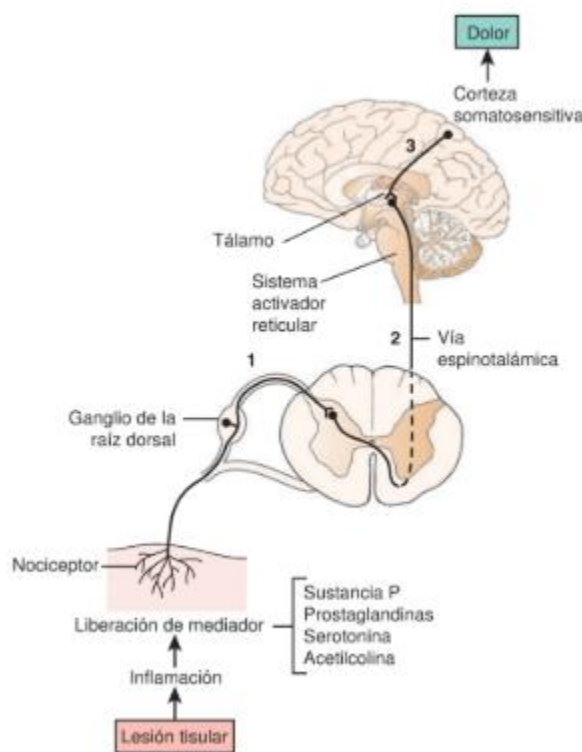


Figura 2. Mecanismo del dolor agudo.

Nota: (Norris, 2019).

El dolor mal tratado puede llegar a la conducción de malas respuestas fisiológicas que pueden llegar a alterar la circulación y el metabolismo tisular y a la vez ocasionan manifestaciones clínicas como: taquicardia y aumento de la actividad simpático refleja. El dolor agudo mal tratado tiende a disminuir la movilidad y los movimientos respiratorios, como la respiración profunda y la tos, al grado que pueden complicar o retrasar la recuperación (p. 402).

Dolor Crónico

Norris (2019) conceptualiza al dolor crónico como aquel que persiste más tiempo del que se puede esperar de forma razonable después del acontecimiento que lo provocó. Dicho esto, se entiende que además se llega a mantener por factores que son patológicos y físicamente lejanos a la causa que es original. Este tipo de dolor se conoce que puede llegar

a tener una duración larga de incluso hasta años. El dolor crónico es variable; puede llegar a ser insoportable y demasiado intenso para la persona que lo sufre, como pacientes con dolor óseo metastásico, o puede ser continuo con o sin períodos de escalamiento, como lo es en algunos tipos de lumbalgia. Algunas alteraciones con episodios recurrentes de dolor agudo son problemáticas porque tienen características de dolor agudo y crónico, un ejemplo de lo anterior mencionado es el dolor relacionado con las crisis drepanocíticas y las cefaleas por migraña.

Es conocido que el dolor crónico es la principal causa de las discapacidades. A diferencia del dolor agudo, el dolor crónico tiene la característica de persistir y no suele tener una función útil. Al contrario, este tipo de dolor implica estrés fisiológico, psicológico, familiar y económico, llegando a provocar un agotamiento de los recursos de una persona.

Existen diferentes factores biológicos que pueden influir en el dolor crónico, de estos se incluyen, mecanismos periféricos, periféricos-centrales y centrales. Los primeros son el resultado de una estimulación persistente de los nociceptores y están fuertemente involucrados con las alteraciones musculo-esqueléticas, viscerales y también vasculares. Los segundos conocidos como periféricos-centrales están relacionado a una función anómala de las porciones periféricas y centrales del sistema somato-sensitivo, como aquellos que son resultado de la pérdida parcial o completa de las vías inhibidores descendentes o la estimulación o la estimulación espontanea de las fibras nerviosas regeneradas, estas están relacionadas a las alteraciones como la causalgia, el dolor del miembro fantasma y la neuralgia post-herpética. Los terceros son los mecanismos de dolor central que están relacionados a lesiones del SNC y se caracterizan por ardor, dolor, hiperalgesia, disestesia y otras sensaciones anómalas.

Dolor Somático cutáneo y profundo

Norris (2019) indica que este tipo de dolor también se puede clasificar según su localización, en donde el dolor cutáneo surge de las estructuras superficiales, es un dolor agudo con una cualidad ardorosa que puede ser abrupta o de un inicio lento. Se puede

localizar exactamente y tiene la particularidad de distribuirse a lo largo de los dermatomas. El dolor somático profundo se origina de estructuras corporales profundas, por ejemplo, músculos, tendones, articulaciones y vasos sanguíneos. Las características del dolor somático profundo es que es más difuso que el dolor cutáneo. Traumas por una presión fuerte sobre un hueso, isquemia muscular y daño tisular pueden llegar a provocar dolor somático profundo (p. 403).

Dolor Visceral

Según Norris (2019) este tiene su origen en los órganos viscerales y es uno de los dolores más fuertemente producidos por una enfermedad. Tiene como similitud al dolor somático en muchas formas, sin embargo, muchos mecanismos neurales como la percepción del dolor visceral difiere del dolor somático. La principal diferencia entre dolor superficial y visceral es dada en el tipo de daño que llega a producir la sensación de dolor en la persona. Morfológicamente se dice que existe una baja densidad de nociceptores a nivel de las vísceras en comparación de la piel. Habiendo así una divergencia funcional de impulso visceral dentro del SNC, lo cual hace que éstos se presenten cuando las neuronas de segundo orden responden a un estímulo desde una sola aferente visceral.

Valoración del dolor

De acuerdo con Norris (2019) una valoración cuidadosa del dolor ayuda al personal en salud en el diagnóstico, en el tratamiento y el alivio del dolor de la persona que lo sufre. En esta valoración es importante tomar en cuenta diversos factores como lo son la naturaleza, la intensidad del dolor, su localización y también la irradiación de la sensación dolorosa. Como también otros estados, como lo son los patológicos, siempre teniendo en cuenta la preferencia de así eliminar primeramente la causa del dolor que tratar simplemente el síntoma. Es así, como teniendo en cuenta una historia clínica tomada cuidadosamente suele aportar la información acerca de los factores desencadenantes, por ejemplo, lesiones, infecciones o enfermedad. Y el sitio del estímulo nociceptivo, por ejemplo, receptor periférico o visceral) Es por último que la anamnesis completa del dolor debe de incluir la siguiente información.

- Inicio del dolor
- Descripción, localización, irradiación, intensidad, cualidad y patrón del dolor.
- Cualquier aspecto que lo alivie o que lo agrave
- Reacción personal del paciente ante el dolor

Tabla 1. Características del dolor agudo y del dolor crónico

Características del dolor agudo y crónico		
CARACTERÍSTICA	DOLOR AGUDO	DOLOR CRÓNICO
<i>Inicio</i>	Reciente	Continuo o intermitente
<i>Duración</i>	Corta (<6 meses)	≥6 meses
<i>Respuestas Autónomas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Congruente con una respuesta simpática de lucha o huida. • Aumento de la frecuencia cardiaca. • Incremento del volumen sistólico • Aumento de la presión arterial • Mayor dilatación pupilar • Aumento de la tensión muscular • Disminución de la motilidad intestinal • Reducción del flujo salival (xerostomía) 	Ausencia de respuestas autónomas
<i>Componente psicológico</i>	Relacionado con la ansiedad	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la irritabilidad • Asociado con

		depresión <ul style="list-style-type: none"> • Preocupación somática • Retirada de interés externos • Disminución de la compenetración de las relaciones
<i>Otros tipos de respuestas</i>		<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del sueño • Disminución de la libido • Cambios de apetito

Tabla 1. Características del dolor agudo y del dolor crónico

Nota. (Norris & Lalchandani, 2019).

De igual manera se debe tener en cuenta que a diferencia de muchas otras respuestas corporales como lo son la temperatura y la presión arterial; la naturaleza, la intensidad y la molestia del dolor no se pueden medir de manera objetiva. Por esta dificultad se han desarrollado varios métodos para cuantificar el dolor de una persona. Una manera es mediante la cuantificación numérica del dolor, la escala visual analógica (escala E.V.A) y las escalas de descripción verbal (Norris, 2019, p. 405).

Herrero entre otros autores indica que definir el dolor y hacerlo de una manera que tenga una aceptación unánime es complejo, puesto que se trata de una experiencia individual y subjetiva, con lo anteriormente dicho se une el hecho de que aún no existe un método científico que logre hacerlo “medible”, y es acompañado con la percepción de un heterogéneo grupo de matices y sensaciones que pueden incrementarla. Es por esto por lo que se recurra a instrumentos que, con el mínimo esfuerzo para el paciente, sean fácilmente comprensibles y que demuestren fiabilidad y validez (Vicente Herrero, Delgado Bueno, Bandrés Moyá, Ramírez Iñiguez de la Torre, & Cepdevila García, 2018, p. 230).

Figura 3. Escalas de mayor uso en la valoración y el diagnóstico del dolor

ESCALAS MÁS UTILIZADAS PARA LA VALORACIÓN DEL DOLOR		
<i>Tipo escala</i>	<i>Características</i>	<i>Numeración Interpretación</i>
Escala analógica visual (EVA)	Permite medir la intensidad del dolor con la máxima reproductibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros	Sin dolor Máximo dolor
Escala numérica (EN)	Escala numerada del 1-10, donde 0 es la ausencia y 10 la mayor intensidad; el paciente selecciona el número que mejor evalúa la intensidad del síntoma. Es el más sencillo y el más usado	0 = sin dolor 10 = máximo dolor
Escala categórica (EC)	Se utiliza si el paciente no es capaz de cuantificar los síntomas con las otras escalas; expresa la intensidad de síntomas en categorías, lo que resulta más sencillo. Se establece una asociación entre categorías y un equivalente numérico	0 (nada) 4 (poco) 6 (bastante) 10 (mucho)
Escala visual analógica de intensidad	Consiste en una línea horizontal de 10 cm; en el extremo izquierdo está la ausencia de dolor y en el derecho el mayor dolor imaginable	0 = nada 10 = insoportable
Escala visual analógica de mejora	Consiste en la misma línea; en el extremo izquierdo se refleja la no mejora y en el derecho la mejora total	0 = no mejora 10 = mejora

Figura 3. Escalas de mayor uso en la valoración y el diagnóstico del dolor

Nota. (Vicente Herrero, Delgado Bueno, Bandrés Móya, Ramírez Iñiguez de la Torre, & Cepdevila García, 2018).

Figura 4. Escala Visual Análoga (EVA).



Figura 4. Escala Visual Análoga (EVA)

Nota. (Fuente. <http://enfermeroemergencias.blogspot.com/2015/08/escalas-de-valoracion-del-dolor.html>).

Tratamiento del dolor

De acuerdo con Norris (2019) los métodos terapéuticos para controlar el dolor agudo y crónico difieren en gran medida. Primeramente, el dolor agudo tiene un tratamiento que está dirigido a proporcionar alivio al interrumpir los estímulos nociceptivos. Partiendo del principio que el dolor es auto-limitado, por el hecho que este tiende a resolverse conforme sanan los tejidos que han sido lesionados, siendo así, que el dolor agudo no requiere tratamientos a largo plazo. El tratamiento del dolor crónico tiene un manejo mucho más complejo en las cuales se deben de tomar en cuenta múltiples consideraciones, incluida la expectativa de vida de la persona que lo sufre (Norris & Lalchandani, 2019, p. 405).

Durante mucho tiempo se ha hecho uso de los analgésicos para aliviar el dolor de corta duración. Se entiende como analgésico como todo aquel medicamento que actúa a nivel del sistema nervioso para así disminuir o eliminar la sensación de dolor sin inducir pérdida de la consciencia. Teniendo siempre en cuenta que los analgésicos no curan la

causa subyacente que provoca la sensación dolorosa, pero consumirlos de manera adecuada puede llegar a evitar que el dolor agudo se convierta en un dolor crónico (Norris & Lalchandani, 2019, p. 407).

Se debe de tener siempre en cuenta que un analgésico ideal debe de ser eficaz, no provocar adicciones y deben de ser económicos, además producir la menor cantidad de efectos adversos y no afectar el estado de consciencia de la persona. En ciertos casos de pacientes que sufren dolores crónicos usan tratamientos con opiáceos por largos periodos de tiempo, con el riesgo que el uso de esta familia fármaco-terapéutica puede desarrollar tolerancia a las dosis prescritas por los médicos (Norris & Lalchandani, 2019, p. 407).

Tratamiento farmacológico del dolor.

Siempre es necesario distinguir entre el umbral de percepción del dolor: la intensidad con la que se siente por primera vez dolor tras la aplicación del estímulo nociceptivo o doloroso, como también la intensidad en la que el dolor se hace insoportable para la persona. El grado de tolerancia al dolor se debe determinar de forma individual y es variable e influenciado por diversos factores (Blanco Tarrío, Espinosa Almendro, Marcos Carreras, & Rodríguez López, 2004, p. 17).

De acuerdo con las recomendaciones que hace Norris (2019) se debe de hacer un estudio de las necesidades y las circunstancias únicas presentada por cada persona que tiene o padece de dolor para así lograr un tratamiento satisfactorio para este. El consumo de analgésicos es solamente una parte de un programa integral de tratamiento del dolor en el caso del dolor agudo y más aún con el dolor crónico (Norris & Lalchandani, 2019, p. 407).

Tratamiento del dolor agudo

De acuerdo con Norris (2019) el dolor agudo debe de ser controlado de una manera profunda y se debe de garantizar la administración de medicamentos antes de que el dolor se vuelva intenso, ya que la finalidad primordial debe de ser que la persona se encuentre cómoda y activa para asumir las responsabilidades de su propio cuidado. En el dolor agudo está dirigido en proporcionar alivio al eliminar la acción del estímulo nociceptivo causante de la sensación dolorosa (Norris & Lalchandani, 2019, p. 405).

Tratamiento del dolor crónico

El dolor crónico requiere atención temprana para evitar el dolor y un control inadecuado de los brotes agudos. El tratamiento específico del dolor crónico depende de la causa, la evolución del problema y la salud subyacente, así como la expectativa de vida de la persona. Teniendo en cuenta, que, si la enfermedad orgánica causante del dolor no tiene cura, es entonces que el tratamiento esencial son métodos no curativos del control del dolor (Norris & Lalchandani, 2019, p. 405).

La metodología del tratamiento del dolor crónico incluye, un bloqueo neural, modalidades eléctricas (por ejemplo, estimulaciones nerviosas eléctricas trans-cutáneas (TENS)), fisioterapia, intervenciones cognitivo-conductuales y analgésicos opioides y no opioides. Los no opioides, como antidepresivos tricíclicos anti-convulsionantes y los AINES son complementos útiles de los analgésicos opiáceos para el tratamiento de diferentes casos de dolor crónico (Norris & Lalchandani, 2019, p. 405).

El dolor crónico se trata mejor con la intervención de un equipo multidisciplinario que incluya especialistas en áreas de anestesiología, enfermería, fisioterapia, servicios sociales y cirugía (Norris & Lalchandani, 2019, p. 405).

Figura 5. Escala de tratamiento analgésico de la Organización Mundial de la Salud

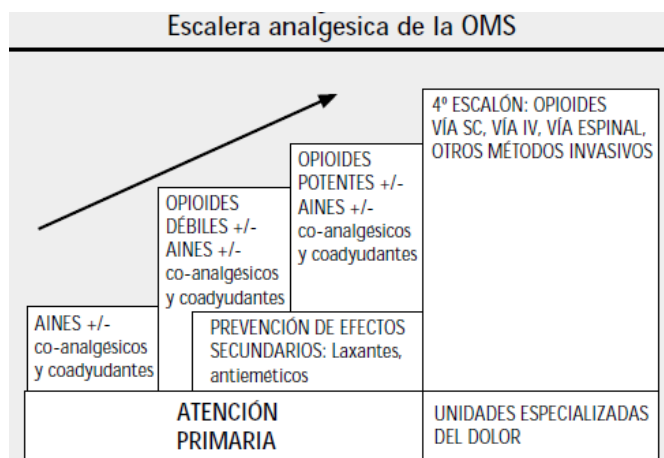


Figura 5. Escala de tratamiento analgésico de la Organización Mundial de la Salud

Nota. (Blanco Tarrío, Espinosa Almendro, Marcos Carreras, & Rodríguez López, 2004).

Figura 6. Escala Analgésica de la Organización Mundial de la Salud



Figura 6. Escala Analgésica de la Organización Mundial de la Salud

Nota (<https://www.dolor.com/tratamiento-farmacologico-escala-analgésica-oms.html>, 2017).

Los autores Gatchel, McGeary & Lippe (2014) hacen mención de que el dolor crónico debe de tener un abordaje multimodal, hacen especial énfasis en que se debe de

existir una distinción entre un abordaje multidisciplinario vs interdisciplinario, ya que existe una confusión generalizada de estos términos. Según con Gatchel, McGeary , entre otros autores, también expuestos en el marco referencial hacen referencia a las diferencias de abordajes multimodales.

De acuerdo con los autores, remarcan la necesidad de diferencias tales conceptos que con tan comúnmente confundidos. Mencionan que un abordaje multidisciplinario del dolor crónico tiene una connotación la cual involucra la asistencia de múltiples proveedores de salud (médicos, psicólogos, terapeutas físicos y terapeutas ocupacionales). Sin embargo, la integración de todos estos servicios, como la comunicación de los estos puede ser limitada a causa de que los proveedores de salud no se encuentran dentro del mismo centro de salud. Se considera un abordaje multidisciplinario cuando los objetivos de cada uno de estos proveedores de salud no toman en cuenta a las otras disciplinas.

Por otro lado, los autores exponen que un abordaje interdisciplinario del dolor crónico es aquel que consiste en una gran coordinación de esfuerzos por parte de los servicios de salud, implantando una comunicación fluida entre los diferentes profesionales en salud, todos proveen de sus servicios bajo un mismo techo y bajo un mismo objetivo que se complementa entre los diferentes servicios de salud. Los autores mencionan que el ingrediente principal del abordaje interdisciplinario del dolor crónico es que se tiene una filosofía de rehabilitación, una comunicación constante diaria entre los profesionales en salud, en la cual se involucra activamente al paciente (p. 121).

Tabla 2. Profesionales de la salud y sus roles en un programa interdisciplinario de manejo del dolor crónico.

Profesional en salud	Rol por desempeñar
Medicina	<ul style="list-style-type: none"> • Se desempeña como director médico del equipo de tratamiento interdisciplinario. • Asume el papel directo del tratamiento médico del paciente. • Coordina el tratamiento médico del paciente proporcionado por otros profesionales de la salud. • Proporciona comunicación constante y efectiva entre todo el personal de tratamiento.

	<ul style="list-style-type: none"> • Asiste a reuniones formales interdisciplinarias del equipo de tratamiento para revisar el progreso del paciente. • Evalúa y monitorea los resultados del tratamiento.
enfermería	<ul style="list-style-type: none"> • Asiste al medico • Proporciona seguimiento para todos los procedimientos (inyecciones, bloqueos nerviosos, etc.) • Mantiene una comunicación efectiva con el equipo de tratamiento. • Asiste a reuniones formales interdisciplinarias del equipo de tratamiento para revisar el progreso del paciente. • Evalúa y monitorea los resultados del tratamiento.
Psicología	<ul style="list-style-type: none"> • Proporciona una evaluación psicosocial completa. • Evaluar las fortalezas y debilidades psicológicas del paciente. • Utiliza un enfoque de tratamiento cognitivo-conductual para problemas psicosociales • Mantiene una comunicación efectiva con el equipo de tratamiento. • Asiste a reuniones formales interdisciplinarias del equipo de tratamiento para revisar el progreso del paciente. • Evalúa y monitorea los resultados del tratamiento.
Terapia Física	<ul style="list-style-type: none"> • Educa las bases fisiológicas del dolor. • Enseña la mecánica corporal y el ritmo adecuados. • Mantiene una comunicación efectiva con el equipo de tratamiento. • Asiste a reuniones formales interdisciplinarias del equipo de tratamiento para revisar el progreso del paciente. • Evalúa y monitorea los resultados del tratamiento.
Terapia Ocupacional	<ul style="list-style-type: none"> • Aborda los problemas vocacionales y los

	<p>determinantes físicos de la discapacidad.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enseña técnicas para manejar el dolor en el trabajo. • Se contacta a los empleadores para obtener la descripción del trabajo/oferta de capacitación laboral • Mantiene una comunicación efectiva con el equipo de tratamiento. • Asiste a reuniones formales interdisciplinarias del equipo de tratamiento para revisar el progreso del paciente. • Evalúa y monitorea los resultados del tratamiento.
--	---

Tabla 2. Profesionales de la salud y sus roles en un programa interdisciplinario de manejo del dolor crónico

Nota. (Gatchel, McGeary, McGeary, & Lippe, 2014, p. 124).

Tabla 3. Herramientas para evaluar, clasificar y predecir el dolor.

<i>Herramienta</i>	<i>Detalles Específicos</i>	<i>Ventajas</i>	<i>Desventajas</i>
STaRT Back	Consta de nueve preguntas que abordan los factores de riesgo conocidos para la progresión del dolor agudo al crónico.	Clínicamente relevante y útil. Estratifica a los pacientes en riesgo bajo, medio y alto. La herramienta recomienda el tratamiento adecuado.	Solo aplicable al dolor de espalda, no generalizable
Evaluación de Leeds de síntomas y signos neuropáticos (LANSS)	Incorpora descripción sensorial y examen de cabecera de la disfunción sensorial.	Proporciona información inmediata, aumentando su utilidad en el	La simplicidad de puntuación puede afectar su capacidad de discriminación. No está diseñado

	Contiene 5 preguntas sobre síntomas y 2 puntos de examen clínico.	entorno clínico. Sistema de puntuación simple. Clínicamente validado	como una herramienta de medición del dolor. No tiene en cuenta el entumecimiento como síntoma.
Cuestionario diagnóstico de dolor neuropático / dolor neuropático en 4 preguntas (DN4)	Un cuestionario administrado clínicamente que consta de 4 preguntas principales (dos síntomas de dirección y dos signos sensoriales de dirección) con un total de 10 sub-puntos. De esos 10 sub-puntos, 7 artículos se basan en síntomas y 3 en examen clínico	Cubre descriptores sensoriales y signos clínicos. Cubre 10 aspectos del dolor. La herramienta más fácil de puntuar, lo que la hace clínicamente muy útil.	Más detallado que LANSS pero puede llevar más tiempo administrarlo. Producida originalmente en francés, la versión en inglés no ha sido validada, y su sistema de puntuación se basa en la versión en francés el cuestionario.
PainDETECT	Basado en los síntomas auto-informados por el paciente en un cuestionario que cubre 9 ítems.	No se requiere examen clínico, lo que facilita su administración menos invasiva y posible ser entregado por no médicos.	Originalmente desarrollado en alemán; La versión en inglés no ha sido validada. No tiene en cuenta los hallazgos del

		Permite determinar el porcentaje de dolor neuropático en 'dolor total	examen clínico, ya que puede faltar información clínica importante
Cuestionario del Dolor Neuropático (NPQ)	Contiene 12 artículos; 10 relacionados con sensaciones y 2 relacionados con el afecto del paciente	No requiere una examinación clínica	No toma en cuenta los hallazgos que podría proveer una examinación clínica.
ID Pain	Cubre 5 artículos de descripción sensorial. Contiene una pregunta clínica que aclara si el dolor está relacionado con las articulaciones.	No requiere una examinación clínica	No incluye información clínica.
Brief Pain Inventory	Un cuestionario auto informado de 9 preguntas que cubre el dolor, su manejo y su impacto en la vida del paciente.	Tiene en cuenta la eficacia del tratamiento actual, y el impacto en la vida del paciente como los síntomas físicos. Herramienta de medición útil para evaluar el dolor a lo largo del tiempo	Cubre todo el dolor en lugar de evaluar el dolor neuropático o nociceptivo por separado.

		durante el tratamiento.	
--	--	-------------------------	--

Tabla 3. Herramientas para evaluar, clasificar y predecir el dolor.

Nota. (Mills, Torrance, & Smith, 2016).

Analgésicos No Opiáceos

Norris (2019) menciona que los analgésicos no opiáceos son de uso frecuente y de estos se incluye al ácido acetilsalicílico, otros AINES y el paracetamol. El ácido acetilsalicílico actúa a nivel del SNC y SNP para bloquear la transmisión de los impulsos nociceptivos causantes de la sensación dolorosa. El ácido acetilsalicílico y los demás analgésicos derivados del como los AINE también tienen función antipirética como también antiinflamatoria, todo esto mediante de la acción inhibitoria que estos ejercen sobre las enzimas ciclooxigenasa (COX) que son las encargadas de mediar en la biosíntesis de prostaglandinas (Norris & Lalchandani, 2019, p. 407).

De acuerdo con Brunton y entre otros autores mencionan que los INES actúan mediante la inhibición de las enzimas prostaglandinas (PG) coloquialmente conocidas como ciclooxigenasas (COX), de estas se conocen dos formas, COX-1 y COX-2. De éstas se piensa que la COX-2 es la mediadora de gran parte de las acciones antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias de los AINES. El ácido acetyl salicílico es el único inhibidor irreversible de las enzimas COS en el uso clínico. Todos los demás AINE tienen un tipo de unión reversible y actúan mediante una competencia directa con el ácido araquidónico (AA en el sitio activo de la COX-1 y de la COX- 2 o al cambiar la conformación estérica de una manera que llega a alterar la capacidad de unión del ácido araquidónico (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

Por si parte el paracetamol es una alternativa para los AINES; aunque por lo general (Norris & Lalchandani, 2019) es considerado equivalente del ácido acetilsalicílico como analgésico y antipirético, pero del cual carece de propiedades antiinflamatorias (Norris & Lalchandani, 2019, p. 407).

Figura 7. Comportamiento de los Diferentes AINES en relación con la similitud química, como su selectividad a COX-1 vs COX-2, y comportamiento de la vida media del fármaco.

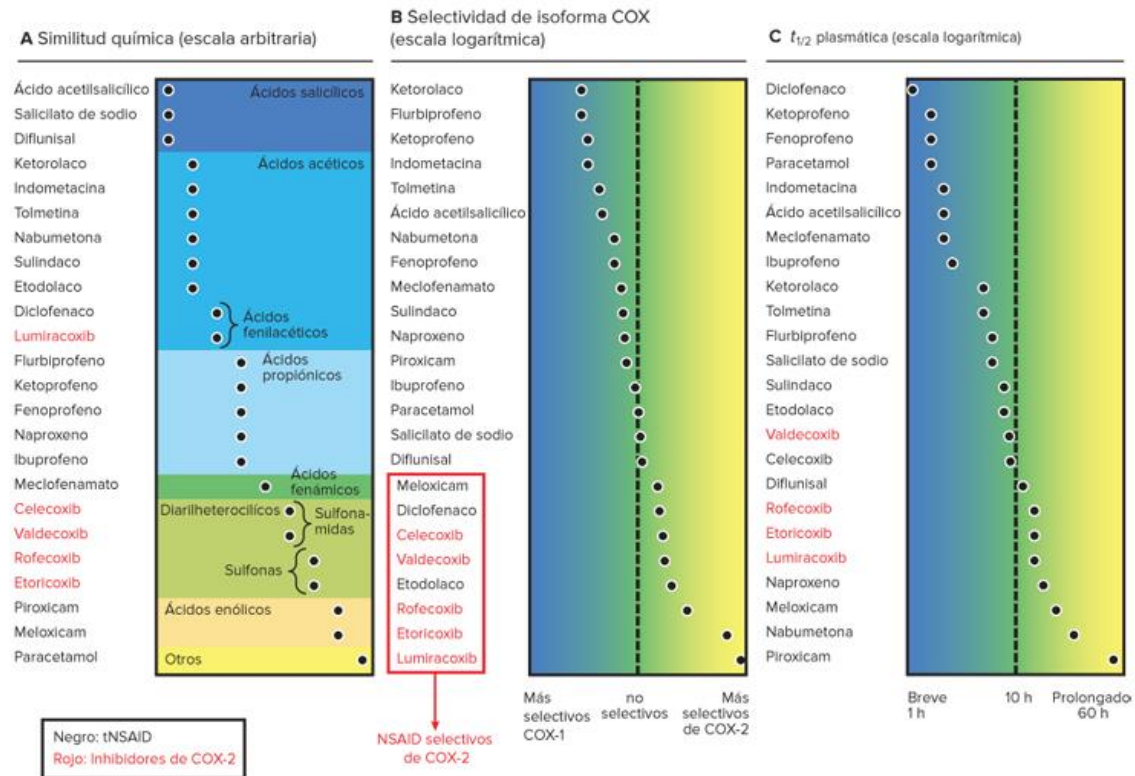


Figura 7. Comportamiento de los Diferentes AINES en relación a la similitud química, como su selectividad a COX-1 vs COX-2, y comportamiento de la vida media del fármaco

Nota. (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

Figura 8. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) usados para el manejo del

	Dosis oral (mg ³)	Intervalo	Dosis máx./día	Eficacia vs 650 mgAAS	Vida media
Paracetamol	500-1.000	4-6	4.000	=	2-3
AAS	500-1.000	4-6	4.000	=	0,25
Diflunisal	1000 inicio 500 cont	8-12	1.500	Superior	8-12
ASL	900-1.800	4-8	6.000-10.000	Superior	6-8
IBUPROFENO	200-400	4-6	2.400	Superior	2-2,5
NAPROXENO	500-250	6-8	1.250	Superior	12-15
KETOPROFENO	25-50	6-8	300	Superior	1,5
INDOMETACINA	25	8-12	100	=	2
AC. MEFENÁMICO	500	6	1.500	=	2
KETOROLACO	10-30	4-6	40	Superior	4
PIROXICAM	20	24h	40	Superior	

Figura 8. . Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) usados para el manejo del dolor.

dolor.

Nota. (Sánchez Jiménez , 2000).

Analgésicos Opiáceos.

De acuerdo con Brunton entre otros autores mencionan que el término opioide es referible a los compuestos con una relación estructural a productos encontrados en el opio. Los opioides naturales son derivados de la resina de la amapola *Paper somniferum*. Es decir, los opioides incluyen a los alcaloides naturales de la planta como morfina, codeína, tebaína y otra serie de derivados semi-sintéticos (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 481).

Un opioide es entendible que es una sustancia que, a pesar de su estructura, tiene propiedades tanto funcionales como también farmacológicas de un opioide. Los opioides endógenos, muchos de los cuales son péptidos, ligados naturales para los receptores opioides que se encuentran en animales. Brunton entre otros menciona que el término *endorfina* es utilizado como un sinónimo con el término *péptidos opioides endógenos*, pero al igual se refiere a un opioide endógeno específico, la endorfina (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 481).

Por otra parte, el término narcótico es una palabra que es derivada de la palabra griega *narkoticos* que tiene un significado a un estado es estupor. Aunque originalmente se denominaba narcótico a cualquier fármaco que llegara a inducir o provocar en el usuario que la consume un fuerte sueño, desde hace muchísimo tiempo la palabra narcótico ha sido asociada con los opioides y es a menudo usada en contextos jurídico-legales para referirse a diversas sustancias con potencial adictivo o de abuso (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 481).

A principios del decenio de los años 70 se empezaron a describir los efectos de la morfina, heroína y otros opioides como antinociceptivos concepto que viene del verbo antinocicepción que se refiere a “*la reversión o alteración de los aspectos sensoriales de la intensidad del dolor*”. Como también a agentes de adicción, pero se desconocía los mecanismos que mediaban la interacción de los alcaloides opioides con los sistemas biológicos. Estudios biológicos realizados *in vivo* e *in vitro* investigaron lo que vendría siendo la farmacología de los agonistas opioides, sus contrapartes los antagonistas y la tolerancia cruzada lo que llevo a la hipótesis de la existencia de tres receptores de tipo opioide separados (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

De acuerdo Brunton y entre otros estos receptores son conocidos como. Receptores, mu (μ), kappa (κ) y delta (δ). Tales trabajos resultaron en los datos encontrados eran paralelos con los trabajos que mostraron la existencia de varios sitios de unión de ligando radio-marcados para opioides en las membranas celulares encefálicas. La hipótesis de los tres receptores más tarde fue confirmada por medio de clonación, lo que indicó la existencia de los tres principales receptores en la farmacología de los opioides (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

En el año 2000 el *Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification of the International Union of Pharmacology* adoptó los términos de receptores MOP, DOP Y KOP, de la siguiente manera:

Tabla 4. Abreviaturas brindadas a los receptores opioides por parte del Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification of the International Union of Pharmacology

Nombre Completo	Abreviatura.
Mu Opioid Peptide Receptor	MOP
Delta Opioid Peptide Receptor	DOP
Kappa Opioid Peptide Receptor	KOP

Tabla 4. Abreviaturas brindadas a los receptores opioides por parte del Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification of the International Union of Pharmacology

Nota. Elaboración propia.

De acuerdo con Brunton entre otros autores mencionan que la distribución de la proteína del receptor, como también el mensaje, la unión del ligando y no menos importante los efectos farmacológicos iniciados por las moléculas opioides, todos los receptores opioides se encuentran grandemente distribuidos en la periferia y en el neuro-eje en el soma y las terminales de las células neuronales. Por otro lado, es menos apreciada es la presencia de los sitios de unión a opioides en una variedad de células que no son neuronales (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

Los ligandos de los receptores opioides se pueden llegar a definir ampliamente por sus propiedades funcionales como agonistas y antagonistas en similitud a muchas otras familias de fármacos, que tienen una interacción a un receptor en particular.

Agonistas de Receptores Opioides

Según lo mencionado por Brunton entre otros autores se han desarrollado agonistas altamente selectivos a los tres sitios de unión, los cuales son DAMGO para MOP, DPDPE para DOP y U-50,488 para KOP. De los cuales es importante mencionar que los agonistas clínicamente útiles están principalmente dirigidos a los receptores mu (μ). Los ligandos que se llegan a unir específicamente, pero a la vez tienen una actividad intrínseca limitada se denominan agonistas parciales para MOP, siendo uno de ellos es la buprenorfina (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

Figura 9. Principales agonistas opioides y sus respectivas selectividades a los diferentes receptores opioides.

LIGANDOS OPIOIDES	TIPOS DE RECEPTORES		
	μ	δ	β
Etorfina	+++	+++	+++
Fentanilo	+++		
Hidromorfona	+++		+
Levorfanol	+++		
Metadona	+++		
Morfina ^a	+++		+
Sufentanilo	+++	+	+
DAMGO ^a ([D-Ala ² ,MePhe ⁴ ,Gli (ol) ⁵] encefalina)	+++		
Bremazocina ^c	+	+	+++
Buprenorfina	P		--
Butorfanol ^c	P		+++
Nalbufina	--		++
DPDPE ^b ([D-Pen ² ,5]-Encefalina)	+++		
U50,488 ^c		++	

Figura 9. Principales agonistas opioides y sus respectivas selectividades a los diferentes receptores opioides

Simbología

+: agonista; -: antagonista; P: agonista parcial

Potencia + < ++ < +++

^a Prototípico preferente a μ . ^b prototípico preferente δ . ^c Prototípico preferente β

Nota. (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

Antagonistas de Receptores Opioides.

De acuerdo con la literatura se menciona que han sido agregados estudios de las funciones biológicas de los receptores opioides *in vivo* por la síntesis de antagonistas selectivos. Entre ellos, los que se pueden utilizar con mayor frecuencia son los análogos cíclicos de somatostatina como CTOP utilizando como antagonista del receptor MOP, un derivado de la naloxona conocido como naltindrol como antagonista del receptor DOP y un derivado tipo bivalente de la naltrexona conocido como binaltorfimina (nor-BNI) como antagonistas del receptor KOP (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 485).

Esto ha hecho posible la identificación de la distribución de los sitios de unión, que en combinación con los métodos de inmuno-histoquímica utilizando anticuerpos derivados de receptores que fueron clonados han servido grandemente a definir la distribución anatómica de los receptores y sus funciones respectivas en la fisiología humana (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 486).

Figura 10. Diferentes antagonistas a los receptores opioides

LIGANDOS OPIOIDES	TIPOS DE RECEPTORES		
	μ	δ	β
Etorfina	+++	+++	+++
Fentanilo	+++		
Hidromorfona	+++		+
Levorfanol	+++		
Metadona	+++		
Morfina ^a	+++		+
Sufentanilo	+++	+	+
DAMGO ^a ([D-Ala ² ,MePhe ⁴ ,Gli(ol) ⁵] encefalina)	+++		
Bremazocina ^c	+	+	+++
Buprenorfina	P		--
Butorfanol ^c	P		+++
Nalbufina	--		++
DPDPE ^b ([D-Pen ² ,5]-Encefalina)	+++		
U50,488 ^c		++	

Figura 10. Diferentes antagonistas a los receptores opioides

+: agonista; -: antagonista

-< -- < --- en potencia

^a Ligando Universal

^b Prototípico preferente μ

^c Ligando irreversible

^d Prototipos preferente δ

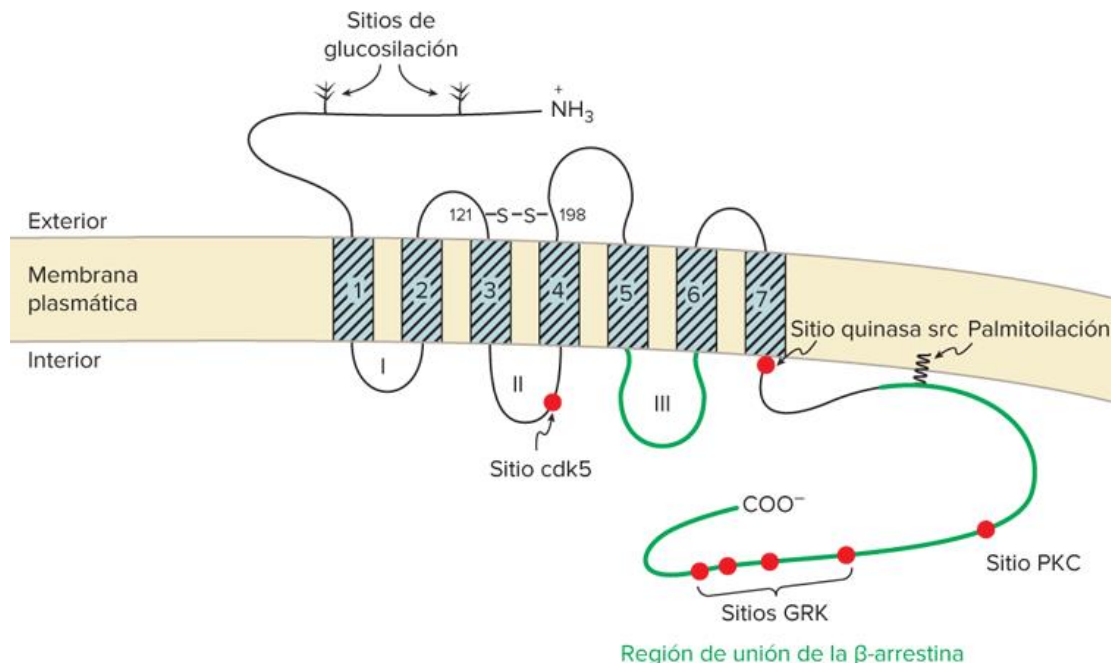
Nota. (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

Estructura del receptor opioide.

Según Brunton entre otros autores mencionan que cada receptor consiste en un extremo N-terminal extracelular, siete hélices trans-membrana, tres asas extracelulares e intracelulares y un extremo C-terminal intracelular que es característico de los GPCR. Por otro lado, los receptores opioides también poseen dos residuos de cisteína conservados en la

primera y segunda asas extracelulares, que forman parte de un puente de di-sulfuro. (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 486).

Figura 11. Estructura general de los receptores opioides.



Fuente: L.L. Brunton, B.A. Chabner, B.C. Knollmann: Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, Decimotercera edición. Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 11. Estructura general de los receptores opioides

Nota. (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

Existen diversos principios generales que definen la unión y selectividad. El primer principio establece que todos los receptores opioides muestran un sitio de fijación formado por TM₃-TM₇. El segundo principio por otro lado establece, que la cavidad en un receptor respectivo está cubierta en parte por las asas extracelulares que en combinación con la terminación extracelular de los segmentos TM logran proporcionar una puerta que confiere una selectividad, lo que por otro lado permite que a los ligandos en particular los péptidos, tengan una accesibilidad diferencial a los diferentes tipos de recetores.

Es así como los alcaloides como la morfina se unen a la región central de la porción trans-membrana del receptor en tanto que los ligandos péptidos grandes se unen en las asas extracelulares. En último y tercer lugar, la selectividad se ha atribuido a las asas extracelulares: la primera y la tercera para MOP, la segunda para KOP, y la tercera para

DOP. Los alcaloides antagonistas se unen en una porción profunda en la cavidad dificultando los cambios de conformación que producen el antagonismo funcional.

Por otra parte, es importante mencionar que la selectividad de los receptores por diversos agonistas opioides se explica con la terminología de “mensajero-dirección”. Los elementos compartidos por todas las estructuras lo que es reflejado en las sustancias que se llegan a unir con los todos los sitios, como por ejemplo la naltrexona que representan el “mensaje” mientras que los elementos relacionados con la unión del ligando a un receptor específico constituyen la “dirección” estructural (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 486).

Las características estructurales comunes que constituyen el mensaje son:







- Un nitrógeno ionizado
- Un anillo fenólico (que en combinación con un nitrógeno ionizado da origen a una tiamina)
- Un dominio hidrófobo.

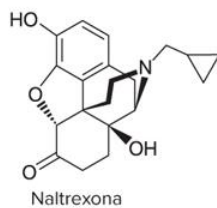
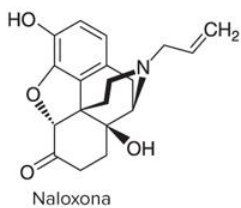
Este mensaje se añade a una región de unión variable y a la dirección que especifica la selectividad del receptor opioide.

Relación de la estructura-actividad de los opioides similares a la morfina.

De acuerdo con Brunton entre otros autores, la morfina, codeína y derivados semi-sintéticos de alcaloides naturales del opio, varias clases químicas estructuralmente diferentes de fármacos tienen acciones farmacológicas similares a la morfina. Se conoce que los compuestos de utilidad clínica incluyen a los morfinanos, benzomorfanos, metadonas, fenilpiperidinas y propionilánidinas. Entre las propiedades importantes de los opioides que pueden alterarse por modificación estructural se encuentran las afinidades por diversos tipos de receptores opioides, sus actividades como agonistas antagonistas, liposolubilidad y resistencia al desdoblamiento metabólico (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 499).

Figura 12. Estructuras de los agonistas y antagonistas relacionados o derivados de la morfina.

Nombre genérico	Radicales químicos y posición ^a			Otros cambios †
	3	6	17	
Morfina	—OH	—OH	—CH ₃	—
Heroína	—OCOCH ₃	—OCOCH ₃	—CH ₃	—
Hidromorfona	—OH	=O	—CH ₃	(1)
Oximorfona	—OH	=O	—CH ₃	(1), (2)
Levorfanol	—OH	—H	—CH ₃	(1), (3)
Levalorfanol	—OH	—H	—CH ₂ CH=CH ₂	(1), (3)
Codeína	—OCH ₃	—OH	—CH ₃	—
Hidrocodona	—OCH ₃	=O	—CH ₃	(1)
Oxicodona	—OCH ₃	=O	—CH ₃	(1), (2)
Nalmefeno	—OH	=CH ₂	—CH ₂ — 	(1), (2)
Nalorfina	—OH	—OH	—CH ₂ CH=CH ₂	—
Naloxona	—OH	=O	—CH ₂ CH=CH ₂	(1), (2)
Naltrexona	—OH	=O	—CH ₂ — 	(1), (2)
Buprenorfina	—OH	—OCH ₃	—CH ₂ — 	(1), (4)
Butorfanol	—OH	—H	—CH ₂ — 	(1), (2), (3)
Nalfufina	—OH	—OH	—CH ₂ — 	(1), (2)
Metilnaltrexona	—OH	=O	—(N)—CH ₂ — 	(1), (2)



^aLos números 3, 6 y 17 confirman la posición en la molécula de morfina, como se muestra arriba. †Otros cambios en la molécula de morfina son 1) enlace simple en lugar de doble entre C7 y C8; 2) OH agregado a C14; 3) no hay oxígeno entre los C4 y C5; 4) puente de endoeteno entre C6 y C14; sustitución de 1-hidroxil-1,2,2-trimetilpropil en C7.

Fuente: L.L. Brunton, B.A. Chabner, B.C. Knollmann: Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, Decimotercera edición:

Figura 12. Estructuras de los agonistas y antagonistas relacionados o derivados de la morfina.

Nota. (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

Absorción Distribución, metabolismo y excreción de la morfina y sus congéneres

Absorción

Por lo general, los opioides absorben mal en el tubo digestivo; la absorción a través de la mucosa rectal es adecuada y unos cuantos fármacos se encuentran disponibles en supositorios, por ejemplo, morfina, hidromorfona. Los opioides más lipófilos si absorben fácilmente a través de la mucosa nasal o bucal. Aquellos con mayor liposolubilidad también pueden absorberse por vía trans-dérmica. La morfina particularmente se ha utilizado ampliamente por administración por vía intrarraquídea a fin de producir analgesia a través de sus acciones espinales (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 499).

Es así como, con la mayor parte de los opioides, donde incluye la morfina, el efecto de una sola dosis dada es menor después de la administración oral que después de una administración parenteral por el metabolismo de primer paso hepático variable, pero significativo. Por ejemplo, la biodisponibilidad de los preparados orales de morfina cercanos al 25%. La forma de la curva de tiempo/efecto también varía con la administración, de manera que la duración de acción en ocasiones es un poco más larga con la administración oral. Si se realizan ajustes para la variabilidad del metabolismo de primer paso y eliminación, puede lograrse el alivio adecuado del dolor con la administración oral de morfina (p. 499).

Cuando se administra morfina y la mayor parte de los opioides por vía intravenosa, actúan con rapidez. Sin embargo, los compuestos más liposolubles por ejemplo fentanilo actúan con mayor rapidez que la morfina después de la administración subcutánea por diferencias en las tasas de absorción y entrada al sistema nervioso central. En comparación con los opioides más liposolubles, como lo son la codeína, la heroína y la metadona, la morfina cruza la barrera hemato-encefálica a una tasa considerablemente menor en relación con las anteriormente mencionadas (p. 499).

Distribución y metabolismo.

Una tercera parte de la morfina en el plasma se encuentra unida a proteínas después de dosis terapéuticas. La morfina por sí misma no persiste en los tejidos y 24 horas después de

la última dosis las concentraciones hícticas son sustancialmente bajas. La principal vía para el metabolismo de la morfina es la conjugación con ácido glucurónico, formando así los metabolitos principales los cuales son morfina-6-glucurónico y morfina-3-glucurónico. A pesar de que estos dos metabolitos son bastante polares tiene una capacidad de cruzar la barrera hemato-encefálica para ejercer efectos clínicamente significativos (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 499).

El compuesto morfina-6-glucurónico tiene acciones farmacológicas indistinguibles de las de la morfina. Tal compuesto administrado por vía sistémica tiene una potencia casi del doble de la morfina en modelos animales. Con la dosificación oral crónica las concentraciones sanguíneas de morfina-6-glucurónico por lo común exceden las de morfina dada su mayor potencia sobre los receptores MOP y sus mayores concentraciones, la morfina-6-glucurónido puede ser la causante principal de la actividad analgésica en pacientes que reciben morfina crónica por vía oral (p. 99).

Este compuesto es excretado por vía renal, en individuos con insuficiencia renal las concentraciones del compuesto pueden acumularse, lo que quizá explica la potencia y la larga duración de la morfina en pacientes con alteración de la función renal. En adultos la semivida de la morfina es alrededor de las 2 horas; la semivida de este compuesto metabolizado es un poco más larga. En personas con edad avanzada se recomienda la administración de dosis bajas de morfina con base en un menor volumen de distribución y por la disminución general de la función renal en la persona de edad avanzada (p. 944).

Excreción.

La morfina es un fármaco que es eliminado mayormente por proceso de filtración glomerular, principalmente como morfina-3-glucurónido; 90% de la excreción total tiene lugar durante el primer día. Muy poca morfina se excreta sin cambios. Ocurre circulación entero-hepática de la morfina y de sus derivados glucurónidos, lo que explica la presencia de pequeñas cantidades de morfina en heces y orina por varios días después de la última dosis (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 99).

Congéneres de la morfina.

Codeína

De acuerdo con Brunton entre otros autores mencionan que la codeína es producto natural que se encuentra en la resina de la amapola. Tiene una afinidad modesta por el receptor MOP, pero muchos llegan a considerar que sus acciones analgésicas surgen, al menos, en parte, por su metabolismo hepático a morfina. A diferencia de la morfina, la codeína, como analgésico y como depresor respiratorio, es aproximadamente 60% tan eficaz por vía oral como por vía parenteral. La codeína se utiliza regularmente para el tratamiento de la tos, frecuentemente en formas de dosis combinadas con acetaminofén o aspirina (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 500).

Una vez es absorbida la codeína, el hígado metaboliza la misma, en donde sus análogos como levorfanol, oxicodona y metadona tienen una alta proporción de potencia oral o parenteral. La mayor eficacia oral de estos fármacos refleja un mejor metabolismo de primer paso en el hígado. Además, los metabolitos de la codeína se excretan principalmente como formas inactivas en la orina. Aproximadamente un 10% de la codeína que es administrada se desmetila a morfina, y la morfina libre y conjugada se puede encontrar en la orina después de dosis terapéuticas de codeína (p. 500).

La vida media de eliminación es de 2-4 horas, el CYP2D6 cataliza la conversión de codeína a morfina. Lo que hace ineficaz a la codeína como un agente analgésico para aproximadamente 10% de la población. Otros polimorfismos (CYP2D6*2x2) pueden llegar a conducir a un metabolismo ultra rápido y, por tanto, a una mayor sensibilidad a los efectos de la codeína debido a niveles séricos de morfina superiores a los esperados. También es evidente variaciones en lo que es la eficacia metabólica entre los grupos étnicos, un ejemplo de esto, son los chinos ya que producen menos morfina a partir de la codeína que los caucásicos y también son menos sensibles a los efectos de la morfina (p.501).

Heroína

La heroína (diacetilmorfina) se llega a hidrolizar muy rápido a 6-monoacetilmorfina (6-MAM), que a su vez se hidroliza a morfina. La heroína y la 6-MAM son más liposolubles que la morfina y entran al cerebro con mayor facilidad. Existe evidencia la

cual sugiere que la morfina y la 6-MAM son responsables de las acciones farmacológicas de la heroína. La heroína se excreta principalmente a nivel renal, sobre todo como morfina libre y conjugada.

Hidromorfona

Es un derivado de una cetona hidrogenado semi-sintético de morfina. Tiene todas las acciones opioides de la morfina. Se utiliza comúnmente como medicamento de administración intravenosa. El fármaco está formulado en preparaciones parenterales, rectales, subcutáneas y orales como una formulación nebulizada y se administra fuera del aprobado por vía epidural o intratecal. La hidromorfona tiene una solubilidad en lípidos más alta que la morfina, lo que da como resultado un inicio más rápido que la morfina, se considera que es varias veces más potente que la morfina. La hidromorfona se metaboliza en el hígado a hidromorfona-3-glucurónido (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 501).

Oxicodona

Opioide semi-sintético sintetizado a partir de la tebaína alcaloide. Esta molécula es sometida a un metabolismo hepático a la potente oximorfona opioide μ . La oxicodona se encuentra disponible como un medicamento de un solo ingrediente en preparaciones de liberación inmediata y de liberación controlada. Las preparaciones de tipo parenteral de 10 y 50 mg/mL están disponibles en Reino Unido para administración intravenosa o intramuscular. También están disponibles productos combinados como preparaciones de liberación inmediata con ingredientes no narcóticos como lo son los AINES. En la actualidad la oxicodona es una de las sustancias farmacológicas más consumidas en los Estados Unidos de América (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 501).

Hidrocodona

Se sintetiza a partir de la codeína. Se utiliza por vía oral para aliviar el dolor moderado a intenso y se emplea en una formulación líquida como antitusivo. Es aproximadamente equivalente a la oxicodona, con un inicio de acción de 10-30 min y una duración de 4-6 h. Los CYP hepáticos 2D6 y 3A4 convierten la hidrocodona en hidromorfona y norhidrocodona, respectivamente (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 501).

Oximorfona

Es un alcaloide semi-sintético, producto a partir de la tebaína. La oximorfona es un potente agonista de MOP con inicio de efecto analgésico después de la administración parenteral en aproximadamente 5-10 min y una duración de acción de 3-4 h. La oximorfona se metaboliza ampliamente en el hígado y se excreta en forma de 3 y 6 glucurónidos (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 501).

Levorfanol

Es un agonista opioide de la serie morfinanos (véase figura 11). Tiene afinidad en los MOP, KOP y DOP y está disponible para administración intravenosa, intramuscular y oral. Es importante mencionar que los efectos farmacológicos del levorfanol son muy similares a los de la morfina. Comparado con la morfina, este agente es aproximadamente siete veces más potente y puede producir menos náuseas y vómitos. El levorfanol se metaboliza menos rápidamente que la morfina y tiene una $t_{1/2}$ de 12-16 h; la administración repetida a intervalos cortos puede conducir a la acumulación del fármaco en el plasma.

Analgésicos derivados de piperidina y fenilpiperidina

Meperidina, difenoxilato y loperamida.

La meperidina es una fenilpiperidina, dos derivados importantes son el difenoxilato y la loperamida, agonistas del receptor MOP con efectos farmacológicos principales en el SNC y elementos neurales a nivel intestinal.

Meperidina.

Es un agonista de MOP predominantemente que produce un patrón de efectos similares, pero no idénticos, a la morfina. El proceso ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) consta inicialmente de una absorción por todas las vías de administración, pero la tasa de absorción es irregular después de inyecciones por vía intramuscular. Alcanzando concentraciones plasmáticas máximas alrededor de los 45 minutos después de la dosis. Después de la administración oral, casi 50% del fármaco evita

el metabolismo de primer paso para alcanzar la circulación sistémica y por lo general las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan alrededor de las 2 horas de la administración inicial por vía oral (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 502).

La incidencia de efectos adversos indeseables es similar al observado por la morfina, con excepción al estreñimiento y la retención urinaria que pueden llegar a ser considerablemente menores. Los pacientes que llegan a experimentar náuseas y vómito con la morfina pueden o no presentar dichas reacciones con la meperidina. Al igual que con otros opioides, se desarrolla tolerancia a algunos de estos efectos. Las contraindicaciones son las mismas para otros opioides. Como consecuencia de todas estas propiedades mencionadas, no se recomienda la administración de meperidina para el tratamiento del dolor crónico por las notables preocupaciones sobre la toxicidad de sus metabolitos. No debe administrarse por más de 48 horas o en dosis que rebasen 600 mg/día (p. 502).

Difenoxilato.

Es un fármaco relacionado con la meperidina que tiene efecto indefinido estreñimiento en seres humanos. Su único uso aprobado es el tratamiento de la diarrea, con dosis únicas en intervalo terapéutico producen poco o ningún efecto del tipo de la morfina en dosis altas de 40 a 60 miligramos, el fármaco muestra actividad opioide típica, lo que incluye euforia, supresión del síndrome de abstinencia morfina y dependencia física similar a la de la morfina después de la administración crónica. es inusualmente insoluble en soluciones acuosas lo que evita la posibilidad de abuso por vía parenteral (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 504).

Loperamida.

Al igual que el difenoxilato es un derivado piperidínico. Tiene la capacidad de disminuir la motilidad gastrointestinal por efectos en los músculos circulares y longitudinales del intestino a lo mejor como consecuencia sus interacciones con los receptores opioides a nivel del intestino, sus efectos antidiarreicos pueden deberse a la reducción de las secreciones gastrointestinales. El control de la diarrea crónica la Loperamida es tan eficaz como el difenoxilato los efectos secundarios más comunes pueden

ser dolor abdominal tipo cólico, y se desarrolla poca tolerancia a sus efectos sobre el estreñimiento (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 504).

Fentanilo y fármacos relacionados

Fentanilo.

Es un opioide sintético relacionado con las fenilpiperidinas. Las acciones del fentanilo y de sus fármacos relacionados como sufentanilo, remifentanilo y alfentanilo son similares a los otros agonistas de MOP, con la excepción que el anfentanilo es muy rara vez utilizado. El fentanilo y sufentanilo son fármacos de suma importancia en la práctica clínica de la anestesia, por el corto periodo de tiempo que necesitan para alcanzar el efecto analgésico máximo, la rápida terminación del efecto después de la administración de dosis pequeñas, mínimos efectos depresores directos en el miocardio y su capacidad para reducir las dosis necesarias de anestésicos inhalados. Además, es ampliamente utilizado en la clínica para el tratamiento del dolor intenso o severo (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 505).

El uso de fentanilo y sufentanilo en el tratamiento del dolor crónico se ha vuelto más frecuente. Se han desarrollado vías novedosas con mínima penetración corporal para la administración de fentanilo ha facilitado el uso de estos compuestos en el tratamiento del dolor crónico. Actualmente se encuentran disponibles parches trans-dérmicos que proporcionan liberación sostenida de fentanilo por un tiempo que va desde las 48 horas a las 72 horas. No obstante, a esto, existen factores que favorecen el incremento de su absorción, por ejemplo, la fiebre puede ocasionar una dosificación excesiva relativa e incremento de los efectos secundarios (p. 506).

La absorción a nivel trans-bucal con el empleo de tabletas bucales, películas bucales solubles y tabletas de tipo caramelo permite la absorción rápida y han demostrado su utilidad en el tratamiento de cuadros agudos y para el alivio del dolor por cáncer. El fentanilo tiene la característica de ser mal absorbido en el tubo digestivo y este logra una

absorción óptima a través de absorción bucal. En consecuencia, existe poca oportunidad para la dosificación excesiva por dicha vía (p. 506).

Remifentanilo.

Este compuesto se ha desarrollado en un esfuerzo por crear un analgésico con inicio rápido y terminación del efecto más predecible. Lo potencia del remifentanilo es casi igual a la del fentanilo. Las propiedades farmacológicas son similares a las del fentanilo y sufentanilo. Se han reportado náusea, vómito, prurito y cefalea cuando se utiliza remifentanilo para analgesia consciente en procedimientos dolorosos (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 506).

El clorhidrato de remifentanilo es útil para procedimientos cortos, dolorosos que requieren anestesia intensa y disminución de la respuesta metabólica a la lesión; el fármaco se administra de manera sistemática por goteo continuo porque la corta duración de acción hace impráctica la administración en bolo. El ajuste de la dosis de remifentanilo es consistente, de inicio rápido, o que hace ideal para procedimientos quirúrgicos de corta duración donde es deseable la recuperación rápida. También se ha utilizado con bastante éxito para procedimientos neuro-quirúrgicos prolongados, donde es importante la recuperación rápida después de la anestesia. No obstante, es de suma importancia en casos donde es necesaria analgesia después del procedimiento, el remifentanilo como único fármaco es una mala elección (p. 506).

Es importante hacer un recalque que la utilización de este fármaco no debe de utilizarse en ciertas circunstancias una de estas es, que no debe de usarse mediante una administración intrarraquídea porque en su formulación hay glicina, un transmisor inhibitor en la asta dorsal de la médula espinal (p. 506).

Metadona

Es un agonista MOP de acción prolongada con propiedades farmacológicas sustancial y cuantitativamente similares a la morfina. La actividad analgésica de la metadona de la cual la presentación farmacéutica es una mezcla racémica depende casi por completo de su contenido del isómero L-metadona, que es 8 a 50 veces más potente que el

isómero D. La D-metadona también carece de acción represora significativa de la respiración y de tendencia a la adicción, pero posee actividad antitusígena (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 506).

Sus efectos a nivel del sistema nervioso central (SNC) son la capacidad de la metadona de tener propiedades sobresalientes de analgesia, su eficacia por vía oral, duración prolongada de la acción para suprimir los síntomas de abstinencia en individuos con dependencia física y su tendencia a mostrar efectos persistentes con la administración repetida. Efectos como miosis y depresión respiratoria pueden llegar a detectarse por más de 24 h después de una sola dosis: con una administración repetida se observa sedación notable en algunos pacientes (p. 506).

Los usos terapéuticos del clorhidrato de metadona son el alivio del dolor crónico, tratamiento del síndrome de abstinencia de opioides y para el tratamiento de usuarios de heroína. En los Estados Unidos de América la prescripción de metadona para síndrome de abstinencia y tratamiento de sosté para usuarios de heroína está regulado por los *Federal Opioid Treatment Standards(42 CFR 8.12)*. El inicio de la analgesia ocurre a 10 a 20 minutos después de la administración parenteral y 30 y 60 minutos después de la medicación oral (p. 507).

Además, debe de tenerse en cuenta un cuidado particular cuando se incrementa la dosis porque por la prolongada semivida del fármaco, tiende acumularse a lo largo de varios días con la dosificación repetida. Existen casos donde han ocurrido sobredosis yatrogenias durante el inicio del tratamiento y ajuste de la dosis con metadona, por un ajuste demasiado rápido o por uso simultáneo de fármacos depresores. Pese a su larga semivida plasmática, la duración de la acción analgésica es en esencia la misma que para la morfina. Con el uso repetido, se observan efectos acumulativos de forma que es posible reducir la dosis o utilizar intervalos más prolongados (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 507).

Propoxifeno.

El propoxifeno tiene relación estructural con la metadona. Sus efectos analgésicos residen en el D-isómero. No obstante, el L-propoxifeno parece tener cierta actividad

antitusígena. El L-propoxifeno puede llegar a combinarse con diversos medicamentos auxiliares, lo que incluye al paracetamol o el ácido acetilsalicílico. Sus acciones farmacológicas tienen la particularidad de que este fármaco es menos selectivo que la morfina, por tanto, el propoxifeno se une principalmente a receptores MOP y produce analgesia y otros efectos sobre el SNC que son similares a los observados con compuestos opioides morfínicos (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 507).

Como analgésico el propoxifeno es casi 50 a 66% tan potente como la codeína administrada por vía oral. En dosis de 90 a 120 mg de clorhidrato de propoxifeno por vía oral llegará a producir un efecto analgésico similar al de 60 mg de codeína, una dosis que por lo común produce tanta analgesia como 600 mg de ácido acetilsalicílico. Es por tanto, que las combinaciones de dicho opioide con ácido acetilsalicílico permiten un mayor nivel de analgesia que el que se lograría con cualquiera de los fármacos administrados solos (p.507).

Es importante mencionar igualmente que los usos terapéuticos del propoxifeno en el año 2009, la *European Medicines Agency* completó una revisión de seguridad y eficacia de los fármacos que contienen propoxifeno y concluyeron que los beneficios no superaban a los riesgos y recomendaron finalmente el retiro gradual de la autorización de comercialización a través de los Estados Unidos de América. Las conclusiones a las que llegó la agencia fue que los medicamentos que contienen a este opioide eran analgésicos débiles con una eficacia limitada en el tratamiento del dolor, además que tienen un intervalo de dosificación bastante estrecho (p. 508) .

Otros agonistas opioides.

Tramadol

Análogo semi-sintético de la codeína, agonista débil de la MOP. En gran parte su acción terapéutica se debe por la inhibición de la serotonina y noradrenalina. En el tratamiento del dolor leve a moderado el tramadol tiene la misma eficacia que la morfina o meperidina. No obstante, para el tratamiento del dolor crónico o severo, el tramadol es menos eficaz. Es tan eficaz como la meperidina en el tratamiento del trabajo de parto y

puede causar menos depresión respiratoria del recién nacido (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 508).

La farmacocinética de este fármaco es que posee una biodisponibilidad de 68% después de una sola dosis oral y de 100% cuando se administra por vía intramuscular. Su afinidad al receptor μ es de 1/6000 en comparación con la morfina. Exceptuando, el metabolito primario desmetilado en dos a cuatro veces más potente que el fármaco original y puede explicar en parte del efecto analgésico. La semivida de eliminación es de 6 h para el tramadol y 7.5 h para su metabolito activo. La analgesia inicia 1 h después de su administración oral y alcanza su concentración máxima en 2 a 3 h, la duración de la analgesia es de casi 6 h (p. 508).

Comúnmente los efectos más presentados son náusea, vómito, mareo, resequedad de boca, sedación y cefalea. Por otro lado, la depresión respiratoria aparece con cifras menores de las dosis equianalgésicas de morfina y el grado de estreñimiento es menor del que se observa después de dosis equivalentes de codeína. La analgesia inducida por tramadol no se antagoniza por completo con naloxona, pero la depresión respiratoria inducida por el tramadol puede ser antagonizada por la naloxona (p. 508).

Con el tramadol se han llegado a suscitar reportes de usos inapropiados, con fines recreativos, dependencia física, abuso, adicción y síndrome de abstinencia. Este fármaco parece reiniciar la dependencia física en algunos pacientes que con anterioridad tenían cierta dependencia a otros opioides, debe de evitarse en pacientes con antecedentes de adicciones. La aparición de síndrome de abstinencia hace obligadamente que la dosis de tramadol se reduzca lentamente antes de su interrupción; además no deben usarse en pacientes que reciben inhibidores de la MAO (p. 508).

Tapentadol

Este fármaco es similar desde un punto de vista estructural y mecánico al tramadol. Muestra una actividad osteoide leve y también posee una actividad inhibidora de la recaptación de mono-aminas. Se llega a considerar similar al tramadol en cuanto a su actividad, eficacia y perfil de efectos secundarios. Al igual que el tramadol, no debe de usarse de manera simultánea con fármacos que incrementan la actividad de mono-aminas o reduzca el umbral convulsivo, como los inhibidores de la MAO y los SSRI. Por otro lado,

la principal vía metabólica del tapentadol es la conjugación con ácido glucurónico; casi un 70% de la dosis se llega a excretar en la orina en su forma conjugada (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 508).

Agonistas/antagonistas opioides y agonistas parciales.

De acuerdo con la literatura, estos fármacos difieren de los agonistas de los receptores μ . Aquí se encuentran sustancias farmacológicas como nalbufina y butorfanol son antagonistas competitivos de MOP con la particularidad de que estos ejercen sus acciones analgésicas a actuar como agonistas en receptores KOP. Por otro lado, la pentazocina tiene similitud cualitativa con estos fármacos, con la potencialidad de ser más débil para los receptores MOP o agonista parcial mientras conserva su actividad agonista el KOP. La buprenorfina es un agonista también de tipo parcial del receptor MOP (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 508).

El estímulo para el desarrollo de fármacos con características mixtas agonistas-antagonistas fue el deseo de obtener analgésicos que produjeron menor depresión respiratoria y con menos potencial de producir adicción. Son la desventaja de que no hay suficientes estudios clínicos de estos compuestos por sus efectos secundarios indeseables y sus efectos analgésicos limitados (p. 508).

Pentazocina.

La pentazocina es un fármaco que se sintetizó como un esfuerzo para desarrollar un analgésico eficaz con poco o ningún potencial de abuso. Este fármaco posee acciones de tipo de agonista y actividad de antagonistas opioide débil. Las acciones farmacológicas de este fármaco es que tiene efectos sobre el SNC, provocando efectos similares a los opioides morfínicos, es decir, los efectos suscitados son analgesia, sedación y depresión respiratoria. La analgesia de la pentazocina es debido a las acciones agonistas en los receptores de opioides. Sin embargo, es importante mencionar que dosis elevadas de este fármaco (60-90 mg) llegan a desencadenar efectos disfóricos y psicotomiméticos (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 509).

Las respuestas cardiovasculares a la pentazocina difieren de las que se observan como los agonistas típicos de receptores, porque las dosis elevadas causan un incremento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca. Este fármaco actúa como un agonista débil o agonista parcial en los receptores opioides. No obstante, esta no tiene la capacidad de antagonizar la depresión respiratoria causada por la morfina. Sin embargo, cuando la pentazocina es administrada a pacientes que dependen de la morfina o de otros agonistas MOP, este fármaco puede precipitar la aparición de un síndrome de abstinencia (p. 509).

De los usos terapéuticos del lactato de pentazocina inyectable está indicado para el alivio del dolor moderado a intenso y también se utiliza como fármaco preoperatorio y como complemento para la anestesia. La combinación de pentazocina con naloxona por otro lado reduce la posibilidad de uso inapropiado de las tabletas como fuente de pentazocina inyectable porque produce efectos indeseables en sujetos que dependen de los opioides. Una dosis oral de 50 mg de pentazocina produce analgesia equivalente con la producida por 60 mg de codeína oral (p. 509).

Nalbufina

La nalbufina es un fármaco que posee una relación estructural con la naloxona y oximorfona. Generalmente se le considera un opioide agonista de KOP y antagonistas de MOP, con una gama de efectos que simulan cuantitativamente a los de pentazocina. No obstante, se le considera que la nalbufina tiene menos probabilidad de producir efectos secundarios disfóricos que la pentazocina (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p.509).

Sus acciones farmacológicas indican que una dosis IM de 10 mg de nalbufina es equianalgésicas a 10 mg de morfina, con un inicio del efecto similar y una duración también similar. La nalbufina deprime la respiración tanto como dosis equianalgésicas de morfina; sin embargo, la nalbufina muestra un efecto terapéutico máximo, de forma que incrementos en la dosis por arriba de 30 mg no producen depresión respiratoria adicional ni tampoco mayor analgesia (p. 509).

Los efectos gastrointestinales que son causados por este fármaco son a lo mejor similares a los causados por la pentazocina. La nalbufina produce menos efectos

secundarios a dosis de 10 mg o menos; los que se presentan más comúnmente incluyen sedación, diaforesis y cefalea. Con la administración de dosis altas mayores a 70 mg pueden ocurrir efectos secundarios psicotomiméticos un ejemplo de esto es, disforia, pensamientos acelerados y distorsión de la imagen corporal. Este fármaco por otra parte se metaboliza en el hígado y tiene una semivida plasmática de 2 a 3 h; teniendo así una potencia de 20 a 25% cuando se administra por vía oral en comparación con la administración intramuscular (p. 509).

En relación con la tolerancia y la dependencia física que puede provocar esta droga se menciona que los sujetos que dependen de dosis bajas de morfina (60 mg/día) la nalbufina precipita la aparición de un síndrome de abstinencia. Por otro lado, la administración prolongada de este fármaco puede en efecto producir dependencia física. El síndrome de abstinencia es similar en intensidad al que se observa con pentazocina (p. 509).

El uso terapéutico del clorhidrato de nalbufina es utilizado para producir analgesia. Por su acción agonista-antagonista, la administración a pacientes que han recibido opioides morfínicos puede llegar a crear dificultades a menos que se cuente con un intervalo sin exposición a fármacos. Las dosis habituales en adultos son de 10 mg por vía parenteral cada 3 a 6 horas; dicha dosis puede incrementarse a 20 mg en individuos no tolerantes. Una particularidad de este fármaco que puede ser pensada como una desventaja es que los agonistas a KOP tienen tener un mejor rendimiento en pacientes mujeres que en pacientes varones (p. 509).

Butorfanol.

Derivado morfínico con un perfil de acción terapéutica similar a la pentazocina y nalbufina. Este fármaco es opioide agonista a KOP y antagonista a MOP. Entre los usos terapéuticos de este opioide es que este es considerado el más apropiado para el alivio del dolor agudo, por ejemplo, un dolor postoperatorio y por su potencial para actuar como antagonista de los agonistas MOP no debe de ser usado en combinación. En pacientes con enfermedad cardíaca de fondo este opioide es menos útil que la morfina o la meperidina por los efectos que tiene a nivel del corazón (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p.509).

Las acciones farmacológicas de este opioide en pacientes post-operados, una dosis parenteral de 2 a 3 mg de butorfanol llega a producir analgesia y depresión respiratoria aproximadamente a la que es provocada con 10 mg de morfina o por 80 o 100 mg de meperidina. El tiempo de inicio de la acción terapéutica, con un efecto máximo y una duración de acción tienen un comportamiento similar a los que se observan después de la administración de morfina. Con una semivida plasmática de unas 3 horas aproximadamente (p. 509).

Al igual que la pentazocina, el butorfanol en dosis analgésicas producen un incremento en la presión arterial pulmonar y en el trabajo cardíaco, existe una ligera reducción en la presión arterial sistémica. Por otro lado, el principal efecto adverso de este opioide es que produce somnolencia, debilidad, sensación de flotar y náuseas. Estos efectos pueden ser evitados con la administración de dosis equianalgésicas de pentazocina. La administración nasal es acompañada de somnolencia y mareo, con una potencial dependencia física (p. 510).

Buprenorfina

Este opioide es un agonista de MOP, tiene la característica de ser sumamente lipófilo y es derivado de la tebaína. Es 25 a 50 veces más potente que la morfina, aunque se considera agonista MOP parcial ya que tiene actividad intrínseca limitada y en consecuencia, puede mostrar un antagonismo cuando se utiliza en combinación con un agonista pleno. Este opioide produce analgesia y otros efectos en el SNC que son cualitativamente similares a los observados por la morfina. Casi 0.4 mg de buprenorfina son equianalgésicas a 10 mg de morfina administrada por vía intramuscular (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 510).

La duración de la analgesia de este opioide es variable, por lo común es más prolongada que la analgesia producto de la administración con morfina. Algunos efectos a su vez son subjetivos y la depresión respiratoria son más lentos en cuanto a su inicio y más prolongados una vez más a la morfina. Un ejemplo de esto es la miosis máxima que ocurre casi 6 h después de la inyección intramuscular, mientras que la depresión respiratoria máxima se observa alrededor de las 3 horas (p. 510).

Al ser un agonista parcial de MOP puede causar un síndrome de abstinencia en aquellos pacientes que reciben agonistas de receptores por varias semanas; además, tiene la capacidad de antagonizar la depresión respiratoria producida por dosis anestésicas de fentanilo casi con la misma eficacia de la naloxona sin antagonizar por completo el alivio del dolor por opioides. La depresión respiratoria y otros efectos de este opioide pueden llegar a ser prevenidos mediante una administración previa de naloxona, pero no pueden antagonizarse con dosis elevadas de naloxona una vez han ocurrido tales efectos. Esto sugiere que la buprenorfina se logra disociar con una gran lentitud en los receptores opioides (p. 510).

Con relación a la dependencia física una vez que es interrumpida la administración de buprenorfina, se logra instaurar un síndrome de abstinencia que tiene una duración aproximada de unos 14 días; por lo común este síndrome consiste de signos y síntomas típicos de supresión clínica de morfina, pero no de la misma intensidad y que persisten por una o dos semanas. Por otro lado, los usos terapéuticos de este opioide son en relación de la inyección de buprenorfina que es usada en Estados Unidos como analgésico, a diferencia los comprimidos para uso por vía oral que tienen una combinación de la buprenorfina con naloxona que son limitadas para el tratamiento de la dependencia a los opioides con base en el *Drug Addiction Treatment* del año 2000 (p. 510).

La buprenorfina cuando es usada en el tratamiento de las adicciones es administrada inicialmente por vía sublingual, seguida por tratamiento de mantenimiento con preparaciones combinadas en dosis fijas de buprenorfina con naloxona. La característica de este opioide en relación a sus propiedades de agonista parcial limita su utilidad en el tratamiento de adictos que requieren dosis de mantenimiento elevadas de opioides (p. 510).

Perfil de los efectos de los opioides de uso clínico

El uso de opioides y los efectos de estos dependerán de la preferencia que tengas estos por cierto receptor tipo opioide, llegando a producir respuestas o efectos distintos que llegan a ser compatibles con la función que desempeñan en los sistemas orgánicos a los cuales estos receptores se encuentran asociados. El uso clínico primario de los opioides es su propiedad de analgesia, aunque estos tienen la capacidad de producir otros efectos en la persona que los consume. Esto es causado a que los receptores tipo opioide se encuentran ampliamente distribuidos en el encéfalo como también en la periferia (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 489).

En el SNC tales efectos llegan a variar desde la analgesia antes mencionada hasta efectos en la motivación y alteración del estado afectivo (euforia), excitación y varios procesos autonómicos, hormonales y motores. En la periferia, los opioides pueden llegar a influir en diversos sistemas víscero-motores, lo que incluye aquellos relacionados con la utilidad intestinal y el tono del músculo liso (p. 489).

Analgesia

Los fármacos similares a la morfina (opioides) en los seres humanos llegan a producir analgesia, somnolencia, cambios en el estado de ánimo y confusión mental. Con la administración terapéutica de morfina en individuos con dolor llegan a reportar que el dolor es menos intenso o que llega a desaparecer por completo. Además, los pacientes llegan a reportar que el dolor aún se encuentra presente, pero que se ha vuelto más tolerable y que se encuentran más a gusto en la situación de estrés en la que se encuentran. Por otro lado, el aliviar la angustia, algunos pacientes pueden llegar a desarrollar euforia, la cual es una característica significativa de la analgesia que es a menudo sin la pérdida de la conciencia, aunque es cierto que en gran número de los casos pacientes llegan a desarrollar somnolencia (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 489).

Cuando hay administración de morfina en dosis analgésicas a individuos sanos, sin padecer de ningún tipo de dolor, los sujetos pueden en muchos casos reportar que la experiencia farmacológica es francamente desagradable. En donde en muchos de los casos

se ven efectos como la somnolencia, afectación de la actividad mental, apatía y disminución de la actividad física. Es así como conforme se incrementa la dosis, se hace más evidentes los síntomas la analgesia y los efectos tóxicos, entre los que se llega a encontrar la depresión respiratoria (p. 489).

Especificidad de los efectos analgésicos.

Según Brunton entre otros autores, el alivio del dolor por opioides del tipo de la morfina es selectivo en cuanto a otras modalidades somato-sensoriales, como lo es el tacto ligero, propiocepción y la percepción de la temperatura no se ven afectadas. En una serie de estudios psicofísicos sistemáticos han llegado a demostrar que en dosis bajas de morfina producen en efecto una reducción en el estado afectivo pero no así en la intensidad percibida del dolor mientras dosis mucho más altas realizadas con estándares que garanticen la eficacia clínica, demuestran que hay una reducción en la intensidad percibida y la respuesta afectiva que suelen desencadenarse por los estímulos dolorosos agudos de tipo experimental (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 488).

Es como en general, el dolor continuo, por ejemplo, aquel que es producido por una lesión hística e inflamación llega a aliviarse con mayor eficacia que el dolor agudo intermitente, como el que es relacionado con el movimiento de una articulación que se encuentra inflamada, pero con cantidades suficientes de opioides es posible aliviar inclusive el dolor agudo e intenso relacionado con el cólico biliar o renal agudo (p. 488).

Mecanismos de la analgesia inducida por los fármacos opioides.

Se dice que las acciones analgésicas de los opioides después de la administración sistemática parecen representar acciones en el encéfalo, médula espinal y algunos casos en la periferia.

Acciones supra-espinales

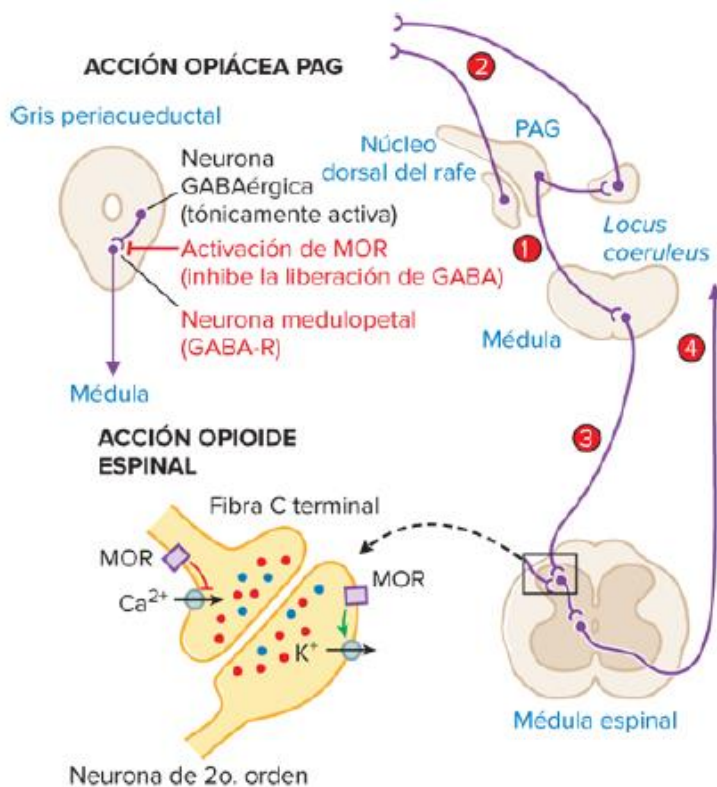
De acuerdo con Brunton entre otros autores la micro-inyección de opioides a través de las cánulas colocadas para la administración crónica dirigidas a sitios encefálicos específicos ha mostrado que, los agonistas opioides bloquean la conducta del dolor, es decir, en una forma consistente con su actividad específica al nivel de receptor MOP.

Posterior a su administración en varias regiones encefálicas muy circunscritas, y que tales efectos analgésicos son reversibles por la administración de antagonistas como lo es la naloxona. El mejor identificado de estos sitios es la sustancia gris periacueductal mesencefálica (PAG, *mesencephalic periaqueductal gray*). Es así como las microinyecciones de morfina en esta región llegan a bloquear las respuestas no efectivas en varias especies que son examinadas desde los roedores hasta los primates; la naloxona antagonista tales efectos.

Los opioides con acción limitada a PAG pueden llegar a actuar para tirar la transmisión nociceptiva. Los agonistas de MOP bloquean la liberación del transmisor inhibitor de GABA de los sistemas de PAG, en conjunto con la actividad tónica que regula la actividad en las proyecciones hacia el bulbo raquídeo. Las proyecciones al bulbo raquídeo a su vez activan la liberación raquídeo-espinal de noradrenalina y 5-HT, al nivel del asta dorsal de la médula espinal. Esta liberación puede atenuar la excitabilidad del asta dorsal.

Además, esta organización de PAG puede también servir para incrementar la excitabilidad del rafe dorsal y del *locus cereleus* desde donde ascienden las proyecciones serotoninérgicas y noradrenérgicas hacia su prosencéfalo límbico. Es como así que, en seres humanos no es factible el acceso habitual al sitio de acción en el encéfalo, donde los opioides pueden actuar alterando la transmisión nociceptiva cómo se realiza en los modelos preclínicos. Sin embargo, en seres humanos se han utilizado opioides en los ventrículos cerebrales para el alivio del dolor en pacientes con cáncer. Es así, como, en consecuencia, parece probable que el sitio de acción supra-espinal de los opioides en seres humanos, como en otros modelos animales se encuentra muy cerca de la luz de los ventrículos cerebrales.

Figura 13. Mecanismo de acción de los opioides en la producción de la analgesia



Fuente: L.L. Brunton, B.A. Chabner, B.C. Knollmann: Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, Decimotercera edición: Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 13. Mecanismo de acción de los opioides en la producción de la analgesia.

Arriba a la izquierda: esquema de organización de la acción de opioides en el PAG. Arriba a la derecha: vías opioides sensitivas en el PAG. Las acciones opioides a través de MOR bloquean la liberación de GABA desde sistemas tónicamente activos que regulan las proyecciones a la médula (1) lo que lleva a la activación del flujo de salida de PAG que da como resultado la activación del prosen-céfalo (2) y los receptores de mono-amina en la médula (3) que regulan proyecciones medulares (4), que proporcionan información sensorial a los centros superiores y al estado de ánimo. *Abajo a la izquierda:* esquema de sinapsis aferente primaria con neuronas de segundo orden en la asta dorsal de la médula espinal, que muestra los receptores de opioides pre y post-sinápticos acoplados a los canales de Ca²⁺ y K⁺, respectivamente. Estos receptores se localizan pre-sinápticamente en las terminales de aferentes primarias pequeñas (fibras C) y post-sinápticamente en neuronas de segundo orden. Pre-sinápticamente, la activación de MOR bloquea la apertura del canal de Ca²⁺ sensible al voltaje, que de lo contrario inicia la liberación del transmisor. Post-sinápticamente, la activación de MOR mejora la apertura de los canales de K⁺, lo que lleva a la hiper-polarización. Por tanto, un agonista opioide que actúa en estos sitios conjuntamente sirve para atenuar la excitación evocadora aferente de la neurona de segundo orden.

Nota. (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

Acción de los opioides en la médula espinal

De acuerdo con la literatura, la acción local de los opioides en la médula espinal producirá la presión selectiva de la descarga de las neuronas de la asta dorsal medular evocada por fibras aferentes pequeñas que son de umbral alto, pero no, en las fibras aferentes grandes que son de umbral bajo. La administración intratecal de opioides en los animales que van desde el ratón hasta el ser humano atenúa de manera fiable la respuesta del organismo a diversos estímulos somáticos y viscerales que de otra manera produciría un estado doloroso (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, pp. 490-491).

Por tanto, la unión específica de opioides y las proteínas receptoras están limitadas en su mayor parte a la sustancia gelatinosa del cuerpo dorsal superficial, la región en la cual

las fibras sensoriales pequeñas de umbral elevado muestran sus principales terminaciones una proyección significativa de estos receptores de opioides se asocia con pequeñas fibras C aferentes primarias y péptidérgicas y el resto se encuentran en neuronas locales de la asta dorsal. Es así, como este hallazgo es compatible con la presencia de proteínas receptoras de opioides que se sintetizan y se transportan desde células pequeñas de los ganglios dorsales (pp. 490-491).

Además, la confirmación de las acciones pre-sinápticas proviene de la observación de que los opioides medulares reducen la liberación de transmisores peptídicos aferentes primarios como la sustancia P contenida en las aferentes pequeñas. La acción pre-sináptica corresponde a la capacidad de los opioides para prevenir la abertura de los conductos del Ion Ca^{2+} sensibles al voltaje, con lo que se evita la liberación del transmisor. Se demuestra, además, una acción post-sináptica por la capacidad de los opioides para bloquear la excitación de las neuronas de la asta dorsal desencadenada directamente por el glutamato, lo que refleja una activación directa de las neuronas de la asta dorsal. La activación de los conductos del ion K^+ en estas neuronas profilácticas conduce la hiper-polarización lo que es compatible con la división por sináptica directa (pp. 490-491).

Existen numerosas publicaciones que indican que en seres humanos diversos opioides administrados por vía raquídea sea intratecal o epidural pueden inducir un potente estado de analgesia que éste puede llegar a ser antagonizado por administración de dosis bajas de naloxona administrada por vía sistémica (p. 491).

Acción en la periferia

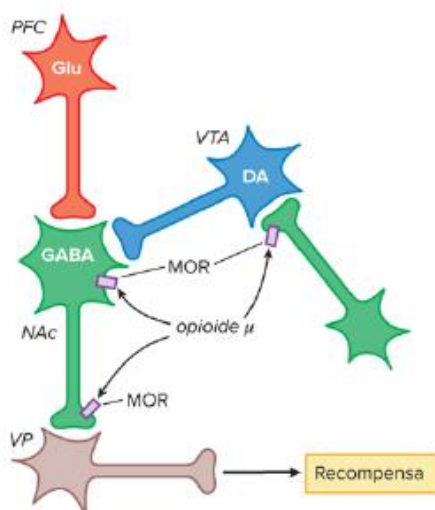
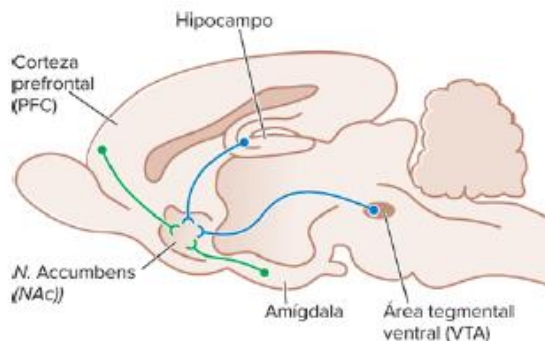
De acuerdo con Brunton entre otros autores en la literatura mencionan que, un principio básico de la acción de los opioides es que son sustancias que llegan a actuar a “nivel central”. Es decir, la acción directa de opioides a un nervio periférico puede producir una acción similar a un anestésico local con altas concentraciones, sin embargo, este efecto no puede revertirse con el uso de naloxona ya que al parecer refleja una acción “inespecífica”. Por otra parte, en estudios que se realizaron en animales sanos se llegó a demostrar que las acciones analgésicas llegan a ser limitadas si el fármaco no penetra con facilidad el tejido encefálico (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 491).

Alteraciones del estado de ánimo y las propiedades de recompensa.

De acuerdo con la literatura, los mecanismos por los cuales los opioides llegan a producir euforia, tranquilidad y otras alteraciones del estado de ánimo incluidas propiedades de recompensa llegan a ser complejos, y no se llegan a comprender del todo, Los sistemas neuronales que median el refuerzo de los opioides se llegan a superponer, pero son distintos de los implicados en la dependencia física y la analgesia. Es por esto que, los datos conductuales y farmacológicos apuntan a un papel fundamental del sistema meso-cortico-límbico de dopamina (MCL), que se proyecta al Nac en la gratificación y la motivación inducidas por el fármaco de la (figura 12) (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 491).

Se considera que el aumento de la liberación de dopamina en esta región llega a subyacer a un estado de recompensa que es positivo. En el Nac como los MOP están presentes post-sinápticamente en las neuronas GABAérgicas. Finalmente, se cree que, los efectos de refuerzo de los opioides se encuentran mediados en gran parte por la inhibición de la actividad neuronal GABAérgica local, que de otro modo llega a actuar para inhibir el flujo de salida de DA (p. 492).

Figura 14. Esquema de las vías que participan en las propiedades de recompensa de los opioides.



Fuente: L.L. Brunton, B.A. Chabner, B.C. Knollmann: Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica, Decimotercera edición: Copyright © McGraw-Hill Education. Todos los derechos reservados.

Figura 14. Esquema de las vías que participan en las propiedades de recompensa de los opioides.

Nota. (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

Respiración

Brunton entre otros autores en la literatura, mencionan que los efectos en la respiración de los opioides se demuestran con facilidad, pero rara vez ocurre depresión respiratoria significativa con las dosis habituales de analgésicos en ausencia de otros factores que llegan a contribuir a dicha depresión. Sin embargo, cabe notar que la depresión respiratoria constituye la causa primaria de morbilidad como consecuencia al tratamiento con los opioides. En los seres humanos la muerte por envenenamiento con opioides casi siempre es consecuencia de un paro respiratorio u obstrucción de las vías respiratorias (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 492).

Los opioides llegan a deprimir todas las fases de la actividad respiratoria, tanto la frecuencia respiratoria, el volumen por minuto y el volumen circulante, y llegan a causar una respiración irregular. La reducción en el volumen respiratorio se da principalmente a la disminución de la frecuencia respiratoria con cantidades tóxicas de opioides, la frecuencia respiratoria puede llegar a disminuir hasta 4 o 3 respiraciones por minuto (p. 492).

Es posible identificar la depresión respiratoria incluso con dosis demasiado pequeñas para alterar el estado de la conciencia; el efecto se llega a incrementar de manera progresiva conforme se llegan a aumentar las dosis después de grandes dosis de morfina o de otros agonistas opioides, los pacientes respiran si se pide que lo hagan, pero sin tal instrucción podrían permanecer en apnea relativa. Así, los opioides deben utilizarse con precaución en pacientes con asma enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), entre otras enfermedades de considerable atención a nivel respiratorio (p. 492).

Igual manera la depresión respiratoria se puede llegar a considerar como un efecto terapéutico favorable que es producto de los opioides, ya sea por su capacidad de suprimir el estímulo respiratorio en donde se ha utilizado para el tratamiento de la disnea, por ejemplo, en pacientes con EPOC en la cual la disnea produce agitación extrema, incomodidad y jadeo, de igual forma puede utilizarse opioides en pacientes que necesiten respiración artificial (p. 492).

Mecanismos subyacentes a la depresión respiratoria

Los agonistas opioides similares a la morfina deprimen la respiración a través del receptor MOP mediante varios mecanismos

- Efecto depresivo directo en la generación del ritmo
- Depresión de la respuesta ventilatoria al aumento de CO₂

El efecto sobre los quimio-sensores del cuerpo carotídeo y aórtico reduce las respuestas ventilatorias que normalmente son conducidas por la hipoxia. La frecuencia respiratoria y el volumen circulante llegan a depender de los generadores de ritmo intrínsecos ubicados en la médula ventro-lateral. Estos sistemas generan un ritmo “respiratorio” que es impulsado por un estímulo aferente que refleja la presión parcial del oxígeno (O₂) arterial

que es medido por quimio-sensores en los cuerpos carotideo y aórtico y el bióxido de carbono (CO₂) medido por quimio-sensores en el tracto encefálico (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 492).

Es decir, los opioides similares a la morfina deprime la respiración a través de los receptores MOP en parte por un efecto depresivo directo sobre la generación del ritmo con cambios en el patrón respiratorio y la frecuencia observada a dosis menores que los cambios en el volumen circulante. Una propiedad clave de los efectos opioides sobre la respiración es la depresión de la respuesta ventilatoria al aumento del CO₂. Este efecto está mediado por la presión de opioides de la excitabilidad de las neuronas quimio-sensoriales del tallo cerebral. Además, los efectos en la respuesta del CO₂, los opioides deprimirán la ventilación que de otro modo serían impulsadas por la hipoxia a través de un efecto en los sensores carotídeos y también del cuerpo aórtico (p. 492).

Por último, es importante destacar que, con los opioides, la estimulación hipóxica de quimiorreceptores aún puede ser efectiva cuando los opioides disminuyen la capacidad de respuesta al CO₂, y la inhalación de O₂ puede eliminar el impulso residual resultante de la PO₂ elevada y producir apnea. Además de eso, el efecto sobre el ritmo respiratorio y la quimio-sensibilidad, los opioides pueden tener efectos mecánicos sobre lo que es la función de las vías respiratorias produciendo un aumento en lo que es la rigidez la pared torácica como también una disminución en la permeabilidad de las vías respiratorias superiores (p.492).

Factores que exacerban la depresión respiratoria

De acuerdo que la literatura se ha identificado varios factores que incrementan el riesgo de depresión respiratoria que está relacionada con los opioides, incluso cuando estos son administrados en dosis terapéuticas:

- **Otros fármacos.** Se conoce que la combinación de opioides con otros medicamentos depresores, como los anestésicos generales, tranquilizantes, alcohol o hipnóticos-sedantes pueden llegar a producir depresión adictiva de la actividad respiratoria
- **Sueño:** Igualmente se conoce que, el sueño natural puede llegar a producir una disminución en la sensibilidad del centro del bulbo raquídeo para el CO₂; el efecto

depresor de la morfina y el sueño son al menos adictivos. La apnea obstructiva del sueño es considerada como un factor de riesgo de suma importancia por incremento en la probabilidad de una depresión respiratoria letal.

- **Edad:** Los recién nacidos pueden mostrar una depresión respiratoria significativa y de saturación; esto llega a ser evidente con calificaciones de APGAR bajas si se administran opioides por vía de administración parenteral a mujeres 2 a 4 horas antes del parto por el paso tras placentario de los opioides. Los individuos de edad avanzada por otro lado se encuentran en mayor riesgo de depresión esto por la disminución de la elasticidad pulmonar como también rigidez de la pared torácica y por último y no menos importante una disminución en la capacidad vital.
- **Enfermedades:** Los opioides pueden causar mayor depresión respiratoria en aquellos pacientes que padezcan enfermedades de tipo renal o cardiopulmonares crónicas, esto es porque pueden llegar a manifestar una desensibilización de la respuesta al incremento de las concentraciones al CO₂.
- **EPOC:** También se ha logrado observar una mayor depresión respiratoria en aquellos individuos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y apnea del sueño como consecuencia de la disminución del estímulo hipóxico
- **Alivio del dolor:** por último, el dolor estimula la respiración y por lo tanto la eliminación de un estímulo doloroso es como la que ocurre con la analgesia por el uso terapéutico de los opioides ya que disminuye al estímulo respiratorio y podría originar una depresión respiratoria aparente

Sedación

Según mencionan Brunton entre otros autores, los opioides pueden ocasionar somnolencia y alteración cognitiva, tal depresión puede aumentar la afectación respiratoria por tanto, estos efectos se notan de manera más típica después del inicio del tratamiento con opioides o después de incrementar la dosis y se resuelven luego de unos cuantos días de igual manera que con la depresión respiratoria, el grado del efecto farmacológico puede incrementarse por diversos y múltiples factores predisponentes del paciente, por ejemplo, la demencia encefalopatías o tumores cerebrales, así como también la administración de otros fármacos con capacidad depresora entre los que se incluyen los inductores del sueño como

antihistamínicos antidepresivos y también los ansiolíticos (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann,-2019,-p.-493).

Diferentes opioides

De acuerdo con la literatura, existen numerosos estudios que han comparado la morfina y opioides parecidos a la misma con respecto a su tasa de actividad analgésica/depresión respiratoria En donde se ha encontrado que la mayoría de los casos cuando se utiliza dosis eh que analgésicas no existe una diferencia significativa. la depresión respiratoria máxima llega a ocurrir entre 5 a 10 minutos después de la administración por vía intravenosa de la morfina o de 30 a 90 minutos después de la administración por vía intramuscular o subcutánea (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 493).

El efecto máximo de la depresión respiratoria ocurre con mayor rapidez en aquellos fármacos de carácter liposoluble después de la administración de las dosis terapéuticas, se puede llegar a reducir lo que es el volumen respiratorio por minuto hasta por 4 a 5:00, los fármacos con una farmacocinética persistente como lo es la metadona deben de ser vigilados con muchísimo mayor cuidado en particular en aquellos casos en donde se incrementa la dosis (p. 493).

Tratamiento de la depresión respiratoria inducida por opioides

Se dice que la depresión respiratoria que llega a poner en riesgo la vida y que es causada por un agonista opioide puede corregirse con facilidad al suministrar un antagonista de opioides. Por el contrario, la capacidad de antagonizar un estado de somnolencia en un paciente puede llegar a ser indicativa de un efecto mediado por opioides. Además, es importante recordar que la mayor parte de antagonistas opioides tiene una duración relativamente corta de la acción que estos ejercen, si se llega a comparar con un agonista como la morfina o metadona y puede ocurrir “remorfinalización” si no se tiene cuidado (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 493).

Efectos neuroendocrinos

Según la literatura la regulación de la liberación de hormonas y factores de la hipófisis se encuentra bajo regulación compleja por una serie de receptores opioides en el eje hipotalámico-hipófisis-suprarrenal (HPA hypothalamic-pituitary-adrenal) Es así como en términos generales se entiende que los opioides morfínicos bloquean la liberación de un gran número de hormonas del HPA (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 493).

Hormonas sexuales

En los varones, el tratamiento agudo con opioides llega a producir una reducción en las concentraciones plasmáticas del cortisol, testosterona y gonadotropinas. La inhibición de las funciones suprarrenales se refleja por una reducción en lo que es la producción del cortisol y una disminución de los andrógenos suprarrenales. Por otro lado, en las mujeres, la morfina llega a causar una disminución en la liberación de LH y FSH (p. 493).

Además, tanto en varones como en mujeres, el tratamiento crónico puede ocasionar endocrinopatías, en las que se incluye hipogonadismo hipogonadotrópico. Adicionalmente, en varones, esto puede llegar a ocasionar una disminución en la libido y, con exposición prolongada, una afectación de las características sexuales secundarias. En mujeres, tales exposiciones se asocian con irregularidades en el ciclo menstrual. Dichos cambios son reversibles al interrumpir la administración de los fármacos opioides (p. 493).

Existen mecanismos de regulación de opioides de liberación de las gonadotropinas, estos mecanismos pueden llegar a reflejar un efecto directo sobre las células hipofisarias secretoras y de una acción indirecta, a través de un efecto en los receptores que se encuentran presentes en las neuronas hipotalámicas para así bloquear la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). Esta reducción de los factores de liberación llega a disminuir también la secreción de la hormona luteinizante (LH), la hormona folículo estimulante (FSH), ACTH y endorfina. Esta serie de eventos en combinación ocasiona disminución de la testosterona y el cortisol circulantes; la secreción de tirotropina permanece relativamente afectada (p.493).

Prolactina

La prolactina es una hormona que es liberada de las células lacto-tróficas en la hipófisis anterior bajo control inhibitorio de la dopamina. Los agonistas MOP llegan a actuar en la región pre-sináptica en estas terminales que llegan a liberar la dopamina con el fin de inhibir la liberación de este neurotransmisor, es, por tanto, que se incrementan las concentraciones plasmáticas de prolactina (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p.493).

Hormona antidiurética y oxitocina

Se sabe que los efectos de los opioides sobre la liberación del ADH y la oxitocina son complejos. Ya que estas hormonas se sintetizan en el pericarion de las neuronas magno-celulares en los núcleos para-ventricular y supra-óptico del hipotálamo y se liberan de la hipófisis posterior. Ocurre así, la liberación de hormona antidiurética (vasopresina) como consecuencia de la tensión inducida por la cirugía, hipovolemia, hipotensión, baja en la osmolaridad. Mientras que la liberación de la oxitocina por lo común llega a ocurrir por estímulos de carácter diferente relacionados por la vía de expulsión del bebé. Los agonistas del receptor kappa (KOP) inhiben la liberación de oxitocina y de la hormona antidiurética además causan una diuresis intensa (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 493).

En seres humanos la administración de agonistas MOP tiene poco efecto o tiende a producir un efecto antidiurético. La morfina reduce la secreción de oxitocina en mujeres lactantes. Cabe también hacer notar que estas sustancias como lo es la morfina pueden llegar a producir hipotensión por liberación de histamina y esto, por sí mismo, favorecería la liberación de hormona antidiurética (p. 494).

Miosis

Para Brunton entre otros actores, la iluminación de la pupila activa un arco reflejo, el cual a través de un circuito local en el núcleo de Edinger-Westphal activa los estímulos parasimpáticos a través del ganglio ciliar hacia la pupila, ocasionando constricción. Los opioides MOP inducen la constricción pupilar o miosis en estados de alerta y bloquean la dilatación pupilar refleja durante la anestesia. Los estímulos parasimpáticos se regulan de manera local por las inter-neuronas GABAérgicas. En donde se cree que los opioides

bloquean inhibición mediada por inter-neuronas GABAérgicas (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 494).

En dosis altas de opioides agonistas, la miosis es muy notable y son patognomónicas las pupilas puntiformes; sin embargo, la midriasis marcada ocurre al inicio de la asfixia. Se desarrolla cierta tolerancia al efecto miosítico, pero los adictos con elevadas concentraciones circulantes de opioides continúan con miosis. Las dosis terapéuticas de morfina incrementan el poder de acomodación y disminuye la tolerancia intraocular en ojos sanos y con glaucoma (p. 494).

Convulsiones

Se conoce que, en niños mayores y adultos, las dosis y moderadamente elevadas de opioides provocan lentitud del trazo electro-encéfalo-gráfico. En el recién nacido se ha demostrado que la morfina produce actividad epileptiforme y en ocasiones actividad convulsiva. Se han reportado convulsiones y mioclonía en particular en personas tolerantes a los opioides que reciben dosis elevadas de opiáceos morfínicos, incluido el fentanilo, como ocurre en asilos y en clínicas de tratamiento del dolor en etapas terminales (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 494).

Por último, las convulsiones producidas por algunos fármacos como meperidina pueden ocurrir en dosis moderadamente más elevadas de las necesarias para producir un efecto de analgesia, en especial en niños sobre todo con la administración repetida (p. 494).

Existen diferentes mecanismos que participan en estas acciones excitadoras

- Inhibición de las inter-neuronas inhibitoras. Los opiáceos similares a la morfina logran excitar cierto grupo de neuronas, en especial aquellas células de la pirámide del hipocampo, posiblemente a través de la inhibición de la liberación de GABA por inter-neuronas.
- Efectos estimuladores directos. Los opioides pueden llegar a interactuar con receptores acoplados a través de la proteína G estimuladoras e inhibitoras con tolerancia al acoplamiento inhibitor, pero no al excitador después de la exposición continua.

- Acciones medidas por receptores no opioides. Se han identificado a los metabolitos de varios opioides en la actividad convulsiva, sobre todo he llamado morfina-3-glucónido derivado de la morfina y de la normeperidina derivada de la meperidina.

Existe un caso especial, es el síndrome de abstinencia por un estado de dependencia a los opioides en adultos y en recién nacidos hijos de madre dependientes a los opioides. Este síndrome de abstinencia en tales circunstancias ya sea por la administración de antagonistas o por la interrupción en el consumo, puede llegar a ocasionar una activación prominente del trazo electro-encéfalo-gráfico acompañado de temblor y rigidez. Los enfoques para el tratamiento de tal activación es tema de controversia. Se ha llegado a sugerir la “remorfinización” con reducción gradual de la dosis y tratamiento de los síntomas anticonvulsivos y anestésicos. En donde los fármacos anticonvulsivos pueden ser siempre eficaces para así suprimir las convulsiones inducidas por los opioides (p. 494).

Tos

Se conoce a la tos como un reflejo de protección provocado por la estimulación de las vías respiratorias, esto implica una expulsión rápida del aire contra la glotis cerrada transitoriamente. Tal reflejo es complejo, y afecta a su vez al sistema nervioso central y periférico, así como también al músculo liso del árbol bronquial. La morfina y otros opiáceos relacionados llegan a deprimir el reflejo de la tos, al menos en parte, por un efecto directo en un centro de todos en la médula; esta supresión de la tos se logra sin alterar la función glotal protector (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 494).

Por otra parte, no existe una relación obligatoria entre lo que es la depresión de la respiración y la depresión de la tos; si se dispone de agentes antitusígenos eficaces para no deprimir la respiración.

Producción de náusea y efecto emético

Las náuseas y los vómitos producidos por fármacos similares a la morfina son efectos secundarios causados por la estimulación directa de la zona de activación del quimiorreceptor para la emesis en el área postrema de la médula. Todos los agonistas clínicamente útiles llegar a producir cierto grado de náuseas y vómitos. las náuseas y los vómitos llegan a ser relativamente poco comunes en pacientes en decúbito que reciben dosis terapéuticas de morfina, pero, se presentan náuseas en aproximadamente 40 por

ciento y vómitos en un 15 por ciento de los pacientes ambulatorios que reciben dosis de este tipo analgésicos (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 494).

la morfina y los analgésicos sintéticos relacionados pueden llegar a producir un aumento en lo que es la sensibilidad vestibular. un componente de la náusea quizá lo sea la estasis gástrica que ocurre en el postoperatorio y que se va a ver exacerbada por las dosis analgésicas de morfina (p. 494).

Aparato cardiovascular

Según Brunton y entre otros autores, en individuos que se encuentran en posición decúbito dorsal, las dosis terapéuticas de opioides morfínicos no tienen efectos importantes en lo que es la presión arterial o en el ritmo y la frecuencia cardíaca. No obstante, tales dosis producen vasodilatación periférica, disminución de las resistencias periféricas e inhibición de los reflejos baro-receptores. Así, cuando un paciente en decúbito dorsal asume la posición erecta puede ocurrir hipotensión ortostática y lipotimia (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 494).

La dilatación venosa y también la dilatación arterial periférica producto del uso de la morfina afecta varios mecanismos como:

- Primero, afecta la liberación de la histamina inducida por la morfina a partir de las células cebadas, lo que llega a producir una vasodilatación (efecto antagonizado por la naloxona y que es bloqueado de manera parcial por los antagonistas H₁).
- Segundo, una disminución en la vasoconstricción es reflejo causado por un incremento de la PCO₂.

Dosis elevadas de los agonistas del receptor MOP, como lo son el fentanilo y sufentanilo, que son utilizados como anestésicos inductores, tienen efectos leves sobre lo que es la estabilidad hemodinámica en parte a que no producen liberación de histamina. Otra parte, la morfina puede ejercer su efecto terapéutico en el tratamiento de lo que es la angina de pecho y el infarto agudo de miocardio a disminuir la precarga, la inotropía y la

cronotropía. Lo que afecta de manera favorable el consumo de O₂ a nivel del miocardio (p.494).

La morfina también produce efectos cardio-protectores, ya que puede simular el fenómeno de pre-condicionamiento isquémico, por lo que un breve episodio isquémico paradójicamente protege el corazón contra una isquemia mucho mayor. Los opioides similares a la morfina han de usarse siempre con precaución en pacientes que tienen un volumen sanguíneo reducido, ya que estos agentes pueden agravar el choque hipovolémico. Además, la morfina debe usarse con gran cuidado en pacientes con enfermedad pulmonar (p. 494).

Tono motor

De acuerdo con la literatura, las dosis bajas de opioides que son necesarias para lograr la analgesia tienen poco efecto en el tono o en la función motora. Sin embargo, las dosis elevadas de opioides como las que son utilizadas para la inducción de la anestesia, producen rigidez muscular en los seres humanos. Así, la rigidez de la pared torácica y de los músculos masticatorios, son lo suficientemente graves para comprometer la respiración y la intubación no son poco comunes durante la anestesia y hace que se requiera el uso sistemático de relajantes musculares (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 494).

El mio-clono o sacudida repentina e involuntaria de un músculo o grupo de músculos, que va detrás de articulaciones leves hasta los espasmos generalizados, es uno de los efectos secundarios ocasionales que se han llegado a reportar con todos los agonistas opioides de uso clínico; además puede llegar a ser observado con dosis terapéuticas bajas, aún es más especialmente prevalente en personas en asilos que reciben dosis elevadas. El incremento del tono muscular es mediado por el efecto central, aunque los mecanismos de su efecto no llegan a ser del todo claros (p. 494).

Dosis elevadas de opioides intra-raquídeos pueden incrementar el tono motor, posiblemente a través de la inhibición de las interneuronas inhibitorias en la asta ventral de la médula espinal. El suministro intracraneal puede iniciar la rigidez en modelos animales, lo que tal vez llega a reflejar el incremento de la actividad extra-piramidal. Ambas acciones se revierten con la administración de antagonistas opioides (p. 494).

Aparato digestivo

A nivel gastrointestinal es conocido que los opioides tienen efectos de suma importancia. Se calcula que entre 40 y el 95% de los pacientes tratados con opioides llegan a sufrir estreñimiento y pueden demostrarse cambios en la función intestinal incluso con la administración de una única dosis. Cómo se ha venido discutiendo los receptores opioides tienen distribución sumamente densa en las neuronas entéricas entre los plexos mientérico y submucoso y sobre diversas células secretoras. La presencia de opioides puede llegar a dificultar la identificación del diagnóstico o de la evolución clínica en pacientes con enfermedades abdominales agudas (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 494).

Esófago

Hablando fisiológicamente se conoce que el esfínter esofágico se encuentra bajo el control del reflejo del tronco del encéfalo que a su vez activan las neuronas motoras colinérgicas que se originan en el plexo mientérico esofágico. Este sistema, regula el paso de material desde el esófago al estómago y evita el reflujo; por el contrario, permite la relajación durante el vómito. La morfina inhibe la relajación del esfínter esofágico inferior inducida por la deglución y por la distensión esofágica. Tal parece que, este efecto es controlado a nivel central, ya que en la periferia los opioides de acción restringida como lo es la loperamida, no alteran el tono del esfínter esofágico (p. 494).

Estómago

Dosis relativamente bajas de morfina causan incremento en la concentración tónica de la musculatura del antro como una consecuencia de la inhibición de las neuronas inhibitoras locales, y de la porción proximal del duodeno con disminución en el tono de reposo en la musculatura del reservorio gástrico por una inhibición de las neuronas motoras de la musculatura gástrica, lo que prolonga el vaciamiento gástrico e incrementa la probabilidad de reflujo esofágico. El paso del contenido gástrico a través del píloro puede retrasarse hasta 12 horas y se retrasa la absorción de fármacos administrados por vía oral (p.494).

La morfina y otros agonistas por lo común llegan a disminuir la secreción del ácido clorhídrico, aunque en ocasiones también es evidente su estimulación. La activación de los

receptores opioides en las células parietales incrementa la secreción, pero con efectos indirectos, lo que también incluye un incremento en la secreción de somatostatina del páncreas y una disminución de la liberación de acetilcolina son al parecer aspectos dominantes la mayor parte de estas circunstancias (p. 495).

Intestino

Según la literatura la morfina tiene la capacidad de reducir la actividad repulsiva en el intestino Delgado como también en el colon, además disminuye lo que son las secreciones intestinales (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 496).

- Acciones de propulsión: Los agonistas opioides suprimen red neurógena que proporciona inhibición rítmica el tono muscular, lo que ocasiona un incremento simultáneo en el tono basal en la musculatura circular del intestino delgado y del colon. Esto incrementa las contracciones clásicas de gran amplitud, que no tienen una función repulsiva. La porción proximal del intestino delgado, en particular el duodeno, se afecta más que el íleon. Después de la hiper-tonicidad puede sobrevenir un periodo atonía relativa. La disminución en el paso del contenido intestinal, junto con una disminución en las secreciones intestinales llega a favorecer la absorción de agua, además incrementa la viscosidad del contenido intestinal, y produce estreñimiento. El tono del esfínter se incrementa en gran medida haciendo que se reduzca la relajación refleja en respuesta a la distensión rectal. Tales acciones combinadas con la falta atención a los estímulos de tipo sensorial normal para el reflejo de la defecación por las acciones centrales del fármaco, contribuye al estreñimiento inducido por opioides (p. 496).

La importancia clínica de los receptores opioides periféricos en la regulación de la motilidad gastrointestinal después de la administración de opioides sistémicos se ve apoyada por:

1. La muy buena eficacia de los agonistas opioides periféricos de acción limitada, como loperamida como antidiarreico.

2. La capacidad de los antagonistas periféricos opioides de acción limitada, como la metilnaltrexona para corregir el estreñimiento por la administración sistémica de agonistas opioides (p. 496).

El suministro directo opioides en los ventrículos cerebrales o en el espacio intratecal también puede inhibir la actividad de propulsión del tubo digestivo en el tanto que la inervación extrínseca del intestino se permanezca intacta. Además, se desarrolla cierta tolerancia a los efectos de los opioides en la motilidad gastrointestinal, pero los pacientes que toman opioides formas crónicas continúan con síntomas o signos de estreñimiento (p.496).

- Secreciones Intestinales. Con la presencia de hipersecreción intestinal que puede llegar a estar asociada a la diarrea, los fármacos morfínicos inhiben la transferencia de líquido y electrolitos a la luz intestinal por acciones sobre la mucosa intestinal y en el sistema nervioso central que son sensibles a la administración de naloxona. La secreción intestinal se ve incrementada por la activación de enterocitos por neuronas secretoras del plexo submucoso colinérgico local. Los opioides llegan a actuar sobre los receptores μ/δ en estas neuronas secretoras para inhibir su estímulo eferente de excitación a los enterocitos y por tanto la reducción de la secreción intestinal (p.496).

Vías Biliares

Según Brunton y entre otros autores, el flujo de la bilis es regulado por contracciones periódicas a nivel del esfínter de Oddi, el cual se encuentra relajado por la inervación inhibitoria, la cual a su vez puede ser suprimida por la acción de los opioides. Posterior a una inyección sub-cutánea de 10 mg de sulfato de morfina, es ocasionada una contracción del esfínter de Oddi que a su vez se incrementa la presión de la vía biliar en más de 10 veces en un intervalo de 15 minutos; dicho efecto puede llegar a persistir por dos o más horas. La presión de líquido también puede incrementarse en la vesícula biliar y producir síntomas que van desde molestia epigástrica a cólico biliar típico (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 496).

Se menciona que, algunos pacientes con cólico biliar experimentan exacerbaciones más que alivio del dolor cuando reciben opioides. El espasmo a nivel del esfínter de hoy tal vez es la causa del incremento en las concentraciones de amilasa plasmática y lipasa que se observa en algunos casos después de la administración de morfina, teniendo en cuenta que todos los opioides tienen la capacidad de causar espasmo biliar. La manera de evitar dicho espasmo muchísimas veces es mediante el uso de atropina ya que es conocido que tiene la capacidad de prevenir de manera parcial el espasmo biliar inducido por la morfina, pero los antagonistas opioides lo evitan y lo alivian (p. 496).

Músculo liso y entre otros

Uréter y vejiga

La morfina inhibe el reflejo de micción e incrementa el tono del esfínter externo con un incremento resultante en el volumen vesical, se dice que modelos en animales, este efecto es mediado por agonistas de MOP y DOP. La estimulación de los receptores en el encéfalo o en la médula espinal ejerciendo acciones similares en la motilidad vesical. Se conoce que se desarrolla tolerancia a estos efectos de los opioides a nivel de la vejiga. Desde el punto de vista clínico, la inhibición de la micción media por opioides puede llegar a ser de tal gravedad clínica que en ocasiones inclusive llega a ser necesario el cateterismo después de dosis terapéuticas de morfina, en particular con la administración raquídea del fármaco (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 496).

Es por esto por lo que, en seres humanos la inhibición de los efectos sistémicos de los opioides sobre la micción es corregida mediante el uso de fármacos antagonistas con acción periférica restringida (p. 496).

Útero

Se logra observar hiper-actividad uterina por administración de oxi-tócicos, los opioides como la morfina tienden a lograr restablecer el tono, como también la frecuencia y la amplitud de las contracciones a cifras normales (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 496).

Piel

Dosis terapéutica de morfina causan dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos, con frecuencia también ocurre rubor cutáneo de cara, cuello y porción superior del tórax. Estos cambios pueden deberse en gran parte a la liberación de la histamina y causar diaforesis y en ocasiones el prurito que a menudo ocurre después de la administración sistémica de morfina. La liberación de histamina probablemente llegue a explicarla urticaria que se observa a menudo en el sitio donde fue aplicada la inyección. El prurito se observa con facilidad con la morfina y meperidina, pero en una extensión muchísimo mayor con la administración de oximorfona, metadona, fentanilo o sufentanilo (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 496).

La sensación de prurito también puede ser causada por una administración de opioides por una vía de administración intrarraquídea de dosis terapéuticas, sin embargo, parece ser más intenso después de la administración epidural o intratecal. El efecto espinal puede revertirse con la administración antagonista como lo es la naloxona, puede reflejar la interrupción de la inhibición de neuronas específicas del prurito que se han identificado en la asta dorsal de la médula espinal (p. 496).

Sistema inmunitario

Los efectos de los opioides en el sistema inmunitario llegan a ser complejos. Ya que los opioides modulan la función inmunitaria por efectos directos sobre las células del sistema inmunitario y de forma indirecta a través de los mecanismos neuronales mediados al nivel central. Los efectos inmuno-moduladores centrales a corto plazo de los opioides puede ser mediados por la activación del sistema nervioso simpático (SNS); los efectos crónicos de los opioides pueden llegar a incluir la modulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HPA) (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 496).

Los efectos indirectos sobre las células inmunitarias pueden incluir varias singulares y no son comprendidas por completo de receptores opioides neuronales, de las más prominentes son las variantes del receptor MOP. Los receptores atípicos pueden explicar el hecho de que ha sido muy difícil demostrar una unión significativa de los opioides en las células inmunitarias pese a que se ha observado efectos funcionales notables (p. 496).

Un mecanismo propuesto para el efecto inmunodepresor de la morfina sobre los neutrófilos ocurre a través de la inhibición dependiente de óxido nítrico a través de la activación de NF- κ B. Por otro lado, otros han propuesto que al parecer hay participación de la inducción y la activación de la finanza de MAP. En términos generales, los efectos de los opioides parecen ser un poco inmunodepresores y se han observado incremento en la susceptibilidad de las infecciones y diseminación de tumores. Los efectos inmunitarios parecen más prominentes con la administración aguda que con la administración crónica lo que puede tener implicaciones importantes para la atención de individuos en estado crítico (p. 496).

Los opioides han logrado mostrar la capacidad de invertir la inmunodepresión inducida por el dolor y el incremento del potencial metastásico tumoral en modelos animales. Es por lo tanto que, se concluye que dichos fármacos pueden inhibir o incrementar la función inmunitaria, dependiendo del contexto en la cual estas sustancias se utilicen (p. 496).

Regulación de la temperatura.

De acuerdo con la literatura, los opioides alteran el equilibrio de los mecanismos reguladores térmicos hipotalámicos; un ejemplo de esto es, cuando la temperatura corporal por lo común disminuye un poco. Estudios sistemáticos han demostrado que los agonistas de los receptores de MOP como lo son el anfetaniolo y la meperidina que actúan a nivel del SNC, generalmente incrementan un poco los umbrales para la diaforesis y reducen de manera significativa el umbral de la temperatura para desencadenar una vasoconstricción y escalofrío. En caso de abstinencia precipitada, se observaron incremento de las temperaturas corporales, una observación compatible con el reporte de que la temperatura corporal se pueden complementar con dosis elevadas (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 496).

Tipos de Opioides.

La mayor parte de los agonistas opioides de uso clínico son relativamente selectivos a MOP. Tienen la capacidad de producir analgesia, afectan el estado de ánimo y alteran las funciones respiratorias, cardiovascular gastrointestinal y neuroendocrina como se ha visto

anteriormente. Los agonistas de KOP, son muy pocas las excepciones un ejemplo de esto es, el butorfanol, no suelen utilizarse para el tratamiento a largo plazo, ya que tienen la capacidad de producir efectos disfóricos y psicótico-miméticos. Los agonistas DOP, mientras tienen efectos analgésicos en modelos animales, no tienen utilidad clínica demostrada (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 497).

Los opioides que son relativamente selectivos para un receptor en dosis bajas interactúan con tipos adicionales de receptores cuando se administran con más de una clase de receptores cuando se administran en dosis altas. Lo anterior es especialmente cierto conforme la dosis se incrementa para superar los fenómenos de tolerancia. Los opioides mixtos, agonista y antagonistas con bastante frecuencia interactúan con más de una clase de receptor en dosis clínicas habituales. La acción de estos fármacos es de un particular interés porque pueden llegar a actuar como agonistas en un receptor en específico y actuar como antagonista en otro.

Se han desarrollado nuevas formulaciones o compuestos de naturaleza mixta (agonistas-antagonistas) con la finalidad de que el desarrollo de potenciales adicciones se vea reducido, como también que produzcan menor depresión respiratoria que la morfina y fármacos relacionados. Sin embargo, con estas formulaciones para alcanzar u obtener una analgesia de alto grado ocurren efectos secundarios de igual intensidad. Un ejemplo de esto es la buprenorfina que fue aprobada para el tratamiento de adicciones por opioides, con la particularidad de estos fármacos a menudo se observa un “efecto terapéutico máximo” que limita la cantidad de analgesia que puede lograrse con ellos.

Algunos agonistas-antagonistas como la pentazocina y nalorfina pueden precipitar en un síndrome de abstinencia en individuos tolerantes a los opioides. Es por lo que, con excepción del uso aprobado de la duprenorfina para el tratamiento de la adicción de opioides, el uso clínico de estos fármacos mixtos agonistas-antagonistas es sumamente limitado en términos generales.

Figura 15. Datos de dosificación para los analgésicos agonistas opioides empleados clínicamente.

FÁRMACO	DOSIS ORAL EQUIANALGÉSICA APROXIMADA	DOSIS PARENTERAL EQUIANALGÉSICA APROXIMADA	DOSIS DE INICIO RECOMENDADAS (Adultos > 50 kg)		DOSIS DE INICIO RECOMENDADA (Niños y adultos < 50 kg)	
			ORAL	PARENTERAL	ORAL	PARENTERAL
Agonistas opioides						
Morfina	30 mg/3-4 h	10 mg/3-4 h	15 mg/3-4 h	5 mg/3-4 h	0.3 mg/kg/3-4 h	0.1 mg/kg/3-4 h
Codeína	130 mg/3-4 h	75 mg/3-4 h	30 mg/3-4 h	30 mg/2 h (IM/SC)	0.5 mg/kg/3-4 h	No recomendada
Hidromorfoma	6 mg/3-4 h	1.5 mg/3-4 h	2 mg/3-4 h	0.5 mg/3-4 h	0.03 mg/kg/3-4 h	0.005 mg/kg/3-4 h
Hidrocodona (típicamente con acetaminofén)	30 mg/3-4 h	No disponible	5 mg/3-4 h	No disponible	0.1 mg/kg/3-4 h	No disponible
Levorfanol	4 mg/6-8 h	2 mg/6-8 h	4 mg/6-8 h	2 mg/6-8 h	0.04 mg/kg/6-8 h	0.02 mg/kg/6-8 h
Meperidina	300 mg/2-3 h	100 mg/3 h	No recomendada	50 mg/3 h	No recomendada	0.75 mg/kg/2-3 h
Metadona	10 mg/6-8 h	10 mg/6-8 h	5 mg/12 h	No recomendada	0.1 mg/kg/12 h	No recomendada
Oxicodona	20 mg/3-4 h	No disponible	5 mg/3-4 h	No disponible	0.1 mg/kg/3-4 h	No disponible
Oximorfona	10 mg/3-4 h	1 mg/3-4 h	5 mg/3-4 h	1 mg/3-4 h	0.1 mg/kg/3-4 h	No recomendada
Tramadol	100 mg	100 mg	50-100 mg/6 h	50-100 mg/6 h	No recomendada	No recomendada
Fentanilo	Parche transdérmico 72-h (25 µg/h) = morfina 50 mg/24 h					

Figura 15. Datos de dosificación para los analgésicos agonistas opioides empleados clínicamente.

Nota. (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

Figura 16. Datos de dosificación para los analgésicos opioides mixtos empleados clínicamente.

FÁRMACO	DOSIS ORAL EQUIANALGÉSICA APROXIMADA	DOSIS PARENTERAL EQUIANALGÉSICA APROXIMADA	DOSIS DE INICIO RECOMENDADAS (Adultos > 50 kg)		DOSIS DE INICIO RECOMENDADA (Niños y adultos < 50 kg)	
			ORAL	PARENTERAL	ORAL	PARENTERAL
Antagonistas-agonistas opioides o agonistas parciales						
Buprenorfina	No disponible	0.3-0.4 mg/6-8 h	No disponible	0.4 mg/6-8 h	No disponible	0.004 mg/kg/6-8 h
Butorfanol	No disponible	2 mg/3-4 h	No disponible	2 mg/3-4 h	No disponible	No recomendada
Nalbufina	No disponible	10 mg/3-4 h	No disponible	10 mg/3-4 h	No disponible	0.1 mg/kg/3-4 h

Figura 16. Datos de dosificación para los analgésicos opioides mixtos empleados clínicamente.

Nota. (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

Consecuencias funcionales de la activación aguda y crónica de los receptores de opioides.

La pérdida del efecto con exposición a los opioides ocurre en intervalos cortos y en intervalos largos. Además del previsto alivio del dolor la ocupación agonista de los que son los receptores opioides durante estos intervalos cortos y largos conduce eventualmente a la pérdida del efecto, con propiedades distinguibles relacionada con el desarrollo de tolerancia y la dependencia (p. 486).

Desensibilización.

La ocupación aguda de agonistas de los receptores opioides ocasiona la activación transitoria (minutos – horas) desemboca en observar en fenómeno de tolerancia o desensibilización agudas, que es específica para ese receptor y desaparece con un curso temporal paralelo al aclaramiento del agonista. La desensibilización a corto plazo muy probablemente involucra la fosforilación de los receptores que resulta en un desacoplamiento del receptor de su proteína G o la internalización del receptor (p. 486).

Tolerancia.

Una administración sostenida de un opioide agonista por periodos de tiempo que comprendan de días a semanas ocasiona una pérdida progresiva del efecto farmacológico. El termino tolerancia es aquel que hace referencia a la disminución de la eficacia aparente de un fármaco con la administración continua o repetida de un fármaco y que después de la eliminación del agonista, desaparece a lo largo de varias semanas. Este fenómeno de tolerancia se hace evidente en situaciones como en la reducción en el efecto de máximo alcanzable, y a nivel de un aparato u órgano es reflejado por ejemplo en la perdida de los efectos sedantes y analgésicos (p. 487).

Es decir, en termino generales, los agonistas de los receptores opioides de una clase determinada llegan a mostrar una respuesta reducida en un sistema que se va volviendo tolerable a otro agente de esa misma clase, por ejemplo, es la tolerancia cruzada que puede desarrollarse entre los agonistas de MOP, tales como la morfina y el fentanilo. De igual manera por razones que no se tienen claras este fenómeno de tolerancia cruzada no es absoluto ni tampoco lo es completo. Esta falta de tolerancia cruzada completa entre agonistas es la que forma parte de la base de la estrategia clínica “de rotación de opioides” en la terapia del dolor (p. 486).

Esta pérdida del efecto con la exposición a un agonista opioide tiene varias propiedades fundamentales, tales como:

- Los cambios en la respuesta que dependen del tiempo, con aparición de cambios a corto plazo (minutos-horas) y largo plazo (semanas-meses)

- La tolerancia al efecto farmacológico puede llegar a superarse con la administración de dosis más elevadas del opioide.
- La tolerancia es reversible con el paso del tiempo después de la interrupción de la dosificación del fármaco.
- Es importante considerar que diferentes respuestas fisiológicas desarrollan tolerancia a diferentes tiempos. Así, al nivel de los órganos y aparatos y sistemas, diferentes criterios de valoración muestran el desarrollo de poca o ninguna tolerancia (miosis pupilar), algunos muestran por otra parte una tolerancia moderada (estreñimiento, vómito, analgesia, sedación) y otros muestran tolerancia rápida (efecto de euforia). Los agonistas opioides de una clase dada por lo común muestran una reducción de la respuesta en un sistema que se vuelve tolerante a otra sustancia de la misma clase farmacológica.

Esta tolerancia cruzada incompleta parece reflejar las diferencias pequeñas, pero no dejan de ser importantes en los receptores con los cuales a su vez se unen diferentes opioides de la misma clase (p. 487).

Dependencia

De acuerdo con Brunton y entre otros autores tratan de explicar la dependencia como que estado de tolerancia, en donde se observa el fenómeno de dependencia. La Dependencia ha de constituir un estado de adaptación manifestado por síndrome de abstinencia específico para el receptor/clase farmacológica y que es ocasionado por la interrupción de la exposición al fármaco, por ejemplo, la abstinencia provocada por el uso de drogas o fármacos, o inclusive por la administración de antagonistas como la naloxona (p. 487).

El síndrome de abstinencia se manifiesta por la aparición de signos exagerados de activación celular. A nivel del sistema nervioso central (SNC), se han logrado recopilar reportes del incremento de adenililciclasa, liberación de aminoácidos y citocinas excitadores, activación de microglía y astrocitos el inicio de procesos de apoptosis. En donde tales índices de excitabilidad excesiva pueden llegar a observarse en los plexos periféricos, como en el tubo digestivo y en los ganglios autónomos. A nivel de sistemas

orgánicos esto se ve reflejado en, síndrome de abstinencia que son manifestados por estímulos somato-motores y autonómicos significativos, que tienen como efectos manifestativos de, agitación, hiperanalgesia, hipertermia, hipertensión, diarrea, dilatación pupilar, liberación de prácticamente todas las hormonas hipofisarias y de la medula suprarrenal (p. 487).

Dichos fenómenos se consideran muy agresivos y motivan al paciente o la persona que consume estas drogas o fármacos a realizar esfuerzos más intensos para así evitar la abstinencia. Los signos de abstinencia en animales con tolerancia a un opioide dado pueden suprimirse por la aplicación de otro fármaco de la misma clase.

Adicción

De acuerdo con Brunton entre otros autores, la adicción es aquel patrón conductual caracterizado por el uso compulsivo de un fármaco o droga y los esfuerzos intensos para obtenerla y así finalmente utilizarla. Es así como los efectos positivos de recompensa que brindan los opioides en este caso se consideran un componente fundamental para el inicio del uso recreativo de estas sustancias. Estas recompensas positivas en seres humanos se encuentran sujetas al desarrollo de tolerancia, es por esto por lo que, por dicha naturaleza inherente al fenómeno de la aversión a los síntomas de abstinencia, en un organismo que tiene dependencia, no es de sorprender que el alivio y evitación de los síntomas de abstinencia puedan volverse la motivación primaria para el consumo compulsivo del fármaco o de la droga (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 488).

Es así cuando el estímulo para adquirir la droga ocasiona conductas de búsqueda de la sustancia que ocurre a pesar de los daños físicos, emocionales y sociales del adicto o fármaco dependiente, entonces la obsesión o la compulsión para adquirir y así utilizar la droga se considera el reflejo de un estado de adicción. En seres humanos, las conductas aberrantes que se llegan a considerar un signo de adicción incluyen en muchos casos la falsificación de prescripciones médicas, robo de drogas o fármacos de otras personas y la obtención de fármacos de prescripción de fuentes no médicas; tales conductas se consideran indicadores de un trastorno de adicción (p. 488).

La dependencia sustancias psicoactivas como ciertos fármacos o drogas no es sinónimo de adicción. Ya que todo individuo expuesto durante un período de tiempo a los opioides muestra cierto grado de tolerancia y si el fármaco se retira en forma súbita, es donde aparecen los síntomas de abstinencia cuya gravedad dependerá de la dosis y la duración de la exposición al medicamento o droga. Dicha situación no llega a implicar por sí misma un estado de adicción propiamente dicho. Así, la tolerancia y también la dependencia son en sí mismas respuestas fisiológicas que se observan en todo paciente, pero no predicen un estado de adicción (p. 488).

El primer estado es la dependencia producida cuando hay una adaptación farmacológica progresiva a la droga lo que resulta en tolerancia. Por tanto, esta tolerancia es una reacción normal que, muchas veces, es confundida con un signo de adicción. El estado de tolerancia se manifiesta por la repetición de la misma dosis de una droga produciendo un efecto menor. Si el fármaco se interrumpe bruscamente, sobreviene un síndrome de abstinencia, en el que las respuestas de adaptación no tienen oposición por la droga. La aparición de síntomas de abstinencia es el signo cardinal de la dependencia “física”. La adicción, es el segundo estado anormal producido por el uso repetido de una droga, la adicción conduce, de modo progresivo, al consumo compulsivo y fuera de control de las drogas (p. 649).

La adicción se considera como una forma de memoria inadaptada. La adicción comienza con la administración de sustancias, por ejemplo, la cocaína o comportamientos, por ejemplo, la emoción del juego que activan de forma directa e intensa los circuitos de recompensa cerebral. La activación de estos circuitos motiva el comportamiento normal, y la mayoría de los humanos simplemente disfruta de la experiencia, sin verse obligados a repetirla. Para un aproximado del 16% de los que prueban la cocaína, la experiencia produce fuertes asociaciones, condicionadas a las señales ambientales que señalan la disponibilidad de la droga o el comportamiento (p. 649).

La diferencia entre la dependencia y la adicción es relevante e importante porque los pacientes con dolor, a veces se ven privados de la adecuada medicación opiácea por sus médicos, sólo porque han mostrado evidencia de tolerancia, o presentan síntomas de

abstinencia, si la medicación analgésica se detiene o se reduce abruptamente, se realiza una clara distinción entre la tolerancia normal y un trastorno, por consumo de drogas, que involucra la búsqueda compulsiva de drogas (pp. 649-650).

El fenómeno de reforzamiento se refiere a la capacidad de las drogas para producir efectos que hagan que el usuario desee volver a ingerirlas. Cuanto más se refuerza una droga o fármaco, mayor será la probabilidad de que se abuse de ella. Las propiedades de refuerzo de las drogas están asociadas con su capacidad para aumentar la actividad neuronal en las zonas de recompensa del cerebro. La cocaína, las anfetaminas, el etanol, los opiáceos, los cannabinoides y la nicotina aumentan, de manera confiable, los niveles de la dopamina (DA, dopamina) en el líquido extracelular del estriado ventral, específicamente en la región del núcleo accumbens (p. 650).

El riesgo de abuso de una droga se incrementa con la rapidez del inicio en que esta es ingerida. Un ejemplo de lo anterior es, cuando se mastican las hojas de coca, la cocaína se absorbe lentamente; esto produce niveles bajos de cocaína en la sangre y pocos problemas de comportamiento, si es que hay alguno. La cocaína (crack), que se vende de forma ilegal, es la cocaína (base libre) que se puede vaporizar muy fácil, mediante el calentamiento. Sólo la inhalación de los vapores produce niveles sanguíneos altos similares a los que se obtienen de una administración IV, por la gran área de superficie para la absorción en la circulación pulmonar. Por tanto, la inhalación de crack es mucho más adictiva que masticar, beber o inhalar cocaína (p. 650).

Síndrome de Abstinencia.

Fenómeno que consta de los signos y síntomas de abstinencia se producen cuando la administración de la droga, en una persona físicamente dependiente, se termina de modo abrupto. La aparición de un síndrome de abstinencia, cuando se suspende la administración de la droga, es la evidencia real de dependencia física. El tipo de síntomas de abstinencia depende de la categoría farmacológica de la droga que ocasiona la dependencia. La abstinencia a un opiáceo produce ansiedad por los opiáceos y los síntomas físicos como

náuseas, vómitos y diarrea, que son opuestos a los efectos de los opiáceos (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 651).

Hay variables farmacocinéticas que son de considerable importancia en la amplitud y la duración del síndrome de abstinencia. La tolerancia, la dependencia física y la abstinencia son todos fenómenos biológicos. Estos síntomas en sí mismos no implican que el individuo esté involucrado en el uso indebido o la adicción a las drogas. Los pacientes que toman medicamentos, por indicaciones médicas apropiadas, y en las dosis correctas, aún pueden mostrar tolerancia, dependencia física y síntomas de abstinencia si el medicamento es suspendido de forma repentina, en lugar de gradualmente (p. 651).

Adicción a opiáceos

Los opiáceos, son utilizados principalmente en el tratamiento del dolor, tienen mecanismos a nivel del SNC para reducir la percepción del dolor, también tienen la capacidad de producir un estado de bienestar o euforia. Es por eso por lo que, estos fármacos también se toman fuera del entorno médico a fin de obtener la elevación del estado de ánimo o la euforia. Dicho uso trae consigo un alto riesgo de sobredosis. La heroína es el opiáceo ilegal que se consume con mayor frecuencia, esta droga se encuentra ampliamente disponible en el mercado ilícito (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 658).

La pureza de la heroína ha llevado en aumento los niveles de dependencia física entre los adictos. Los usuarios que interrumpen la dosificación regular desarrollan síntomas de síndrome de abstinencia más intensos. Los suministros de heroína han convertido a este opiáceo muy versátil, ya que se puede fumar o administrar por vía nasal mediante inhalación, lo que proporciona que el uso de la heroína sea accesible para las personas que no inserten una aguja en sus venas. Este aumento en la pureza y por ende en la potencia de la heroína, también ha contribuido a más muertes por sobredosis (p. 659).

No obstante, no se puede obviar que también existe abuso de opiáceos legalizados. Esto a causa de que a principios del siglo XXI, hubo un gran interés en el gremio médico por preguntar a los pacientes sobre el dolor, y en base a esto dale una calificación numérica y tratarlo consecuentemente tratarlo agresivamente con opiáceos recetados como agentes de

elección primaria. Un ejemplo de esta situación es la sobre prescripción de la oxycodona en forma de liberación prolongada, la cual se ha relacionado con el abuso, la adicción y la sobredosis. La sobredosis por opiáceos se ha convertido en una causa frecuente de muerte en muchas comunidades y en los últimos informes son preocupantes, lo que indica que la muerte por sobredosis de opiáceos es ahora aproximadamente de 25000 personas por en año en Estados Unidos para el año 2016 (p. 660).

Una inyección de una solución de heroína produce múltiples sensaciones que se describen como calidez, gusto o placer elevado e intenso, a menudo comparado con el orgasmo sexual. Por otro lado, la morfina produce un efecto prominente de liberación de histamina (causando prurito), y la meperidina es notable por producir excitación o confusión. Los adictos a los opiáceos con experiencia no pueden, sin embargo, distinguir entre la heroína y el opiáceo común hidromorfona, a menudo utilizado para el dolor en pacientes hospitalizados. La popularidad de la heroína se deba a su amplia disponibilidad en el mercado ilícito y al rápido inicio del efecto (p. 660).

Después de la inyección intravenosa, los efectos comienzan con rapidez observables en menos de un minuto. La heroína tiene una alta solubilidad en los lípidos, cruza muy rápido la barrera hemato-encefálica y se desacetila en los metabolitos activos, el 6-monoacetilo morfina y la morfina, causando euforia intensa, que dura de 45 segundos a varios minutos, hay un periodo de sedación y tranquilidad que dura hasta una hora. Los efectos de la heroína desaparecen a las 3 a 5 h, debido a que dependen de la dosis (p. 660).

La adicción a la heroína u otros opiáceos de acción corta produce trastornos en el comportamiento y es común que se vuelva incompatible con poder tener una vida productiva. Es común observar que los adictos a la heroína adquieran infecciones por bacterias, las cuales producen abscesos cutáneos, endocarditis, infecciones pulmonares, especialmente tuberculosis e infecciones virales como hepatitis C y también es común el VIH-SIDA (p. 660).

Terapia Farmacológica de la adicción.

La primera etapa del tratamiento aborda la dependencia física y consiste en la desintoxicación. El síndrome de abstinencia de opiáceos es desagradable, pero no pone en

peligro la vida. Este síndrome de abstinencia tiene un comienzo dentro de las 6 a las 12 h después de la última dosis de un opiáceo de acción corta y hasta 72 a 84 h después de unos opiáceos de acción prolongada. La intensidad y la duración del síndrome están relacionadas con la eliminación de la droga individual. Por ejemplo, la abstinencia de la droga es breve aproximadamente 5 a 10 días e intensa. La abstinencia de metadona es de inicio más lento y dura más tiempo. Los signos y síntomas de abstinencia de opiáceos pueden tratarse por tres diferentes enfoques (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 659).

Figura 17. Características de la abstinencia a los opioides.

SÍNTOMAS	SIGNOS
<p>Abstinencia regular</p> <p>Ansia de opiáceos</p> <p>Inquietud, irritabilidad</p> <p>Mayor sensibilidad al dolor</p> <p>Náuseas, calambres</p> <p>Dolores musculares</p> <p>Estado de ánimo disfórico</p> <p>Insomnio, ansiedad</p>	<p>Dilatación pupilar</p> <p>Transpiración</p> <p>Piloerección ("carne de gallina")</p> <p>Taquicardia</p> <p>Vómitos, diarrea</p> <p>Aumento de la presión sanguínea</p> <p>Bostezos</p> <p>Fiebre</p>
<p>Abstinencia prolongada</p> <p>Ansiedad</p> <p>Insomnio</p> <p>Ansia de drogas</p>	<p>Cambios cíclicos en el peso, tamaño de la pupila, sensibilidad del centro respiratorio</p>

Figura 17. Características de la abstinencia a los opioides.

Nota. (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

Brunton entre otros autores mencionan que los enfoques para el tratamiento de la abstinencia y la desintoxicación son los siguientes (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019).

- El primer enfoque y el cual es el más utilizado consiste en la transferencia a un medicamento opiáceo prescrito y luego la reducción gradual de la dosis.

conveniente cambiar al paciente de un opiáceo de acción corta, como la heroína, a uno de acción prolongada como la metadona. La dosis inicial de metadona es, por lo general, de 20 a 30 mg. La dosis total del primer día puede determinarse por la respuesta y luego reducirse en 20% por día, durante el curso de la desintoxicación.

- Un segundo enfoque para la desintoxicación implica el uso de clonidina oral, un agonista adrenérgico α_2 que disminuye la neurotransmisión adrenérgica del *locus coeruleus*. Este medicamento está aprobado para el tratamiento de la hipertensión, pero se usa, de forma común, sin indicación, a fin de reducir los síntomas de abstinencia de opiáceos.
- Un tercer método para tratar la abstinencia de opiáceos implica la activación del sistema opiáceo endógeno, sin medicación. Las técnicas propuestas incluyen acupuntura y varios métodos de activación del CNS, utilizando estimulación eléctrica trans-cutánea. En teoría, este método es atractivo, pero no se considera práctico (p. 661).

De acuerdo con la literatura los pacientes que son dados de alta de una hospitalización, después de la abstinencia a los opiáceos, existe una alta probabilidad de un retorno rápido a consumir la droga de manera compulsiva. Existen diversos factores que influyen en la recaída y la vuelta al consumo en estas personas. Un síndrome de abstinencia que no termina en un período de 5 a 7 días es considerado un síndrome de abstinencia prolongado (Figura 16) que puede persistir por 6 meses (p. 661).

Tratamiento con el apoyo de agonistas o agonistas parciales

El tratamiento para la adicción a la heroína con mejor rendimiento consiste en, la estabilización con metadona. Las personas que recaen en repetidas ocasiones durante el tratamiento libre de drogas pueden ser directamente transferidas a la metadona sin requerir desintoxicación. En la cual se recomienda, que las dosis de metadona deben ser las

suficientes para así prevé ir los síntomas de abstinencia durante un periodo al menos de 24 horas (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 661).

Posterior se debe introducir la buprenorfina, la cual es un agonista parcial de MOP, la cual representa un cambio importante en el tratamiento de la adicción a los opiáceos. Este medicamento tiene la capacidad de producir síntomas mínimos de abstinencia cuando se suspende, y tiene un bajo potencial de sobredosis, una acción larga de duración y la capacidad de bloquear los efectos de la heroína. Lamentablemente este medicamento se puede disolver e inyectar por tanto también puede ser agente de abuso, es por lo anterior que este tipo de tratamiento debe de realizarse con estricta supervisión médica (p. 661).

Tabla 5. Guías para el uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico.

Valoración del paciente	Se realiza una anamnesis y exploración física completas las cuales se documentan en el expediente médico
Tratamiento del paciente	El plan terapéutico debe establecer objetivos que se utilizarán para determinar el éxito del tratamiento
Consentimiento informado	El médico debe de analizar con el paciente los riesgos, beneficios y alternativas de tratamiento crónico con opioides. Muchos médicos han desarrollado “contrato de opioides” que resalta la responsabilidad del médico y del paciente para la prescripción continua de sustancias controladas.
Revisión Periódica	En intervalos razonables, el médico debe de valorar al paciente para revisar la evolución del tratamiento, documentar los resultados de valoraciones por otros médicos, diagnósticos, pruebas de laboratorio, resultados de exámenes de laboratorio y éxito del tratamiento.
Consulta con otros especialistas	El médico debe de solicitar la valoración por otros especialistas cuando lo considere apropiado.
Documentación/Registros médicos	EL médico debe de mantener registros médicos completos y actualizados lo que incluye. A. Anamnesis y exploración física. B. Diagnósticos, tratamientos y resultados de

	<p>laboratorio.</p> <p>C. Valoraciones y consultas por otros especialistas.</p> <p>D. Objetivos terapéuticos</p> <p>E. Análisis terapéuticos y beneficios</p> <p>F. Tratamiento</p> <p>G. Fármacos, incluyendo (Fecha, tipo, dosificación y cantidad prescrita)</p> <p>H. Instrucciones y recomendaciones.</p> <p>I. Revisiones periódicas.</p>
<p>Apego a las leyes y normas para el uso de sustancias controladas</p>	<p>Para prescribir, suministrar o administrar sustancias controladas, el médico debe tener autorización en su estado y cumplir con las regulaciones aplicables, estatales y federales según corresponda.</p>

Tabla 5. Guías para el uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico.

Nota. (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 517).

Tratamiento antagonista

La naltrexona es un antagonista con una alta afinidad por el MOP; bloqueará, de forma competitiva, los efectos de la heroína o de los agonistas MOP. La naltrexona no satisfará los antojos, ni aliviará los síntomas de abstinencia prolongados, pero puede usarse después de la desintoxicación en pacientes con motivación por permanecer libres del consumo de opiáceos (Brunton, Hilal-Dandan, & Knollmann, 2019, p. 661).

Antagonistas a receptores opioide

Multitud de fármacos se unen de manera competitiva con uno o más de los receptores opioides, además muestran poca o ninguna actividad intrínseca y causan un antagonismo intenso de los efectos de agonistas receptores. Estos fármacos tienen utilidad terapéutica obvia para el tratamiento de sobredosis causada por opioides. Tales antagonistas producen pocos efectos secundarios en la ausencia de un agonista exógeno. No obstante, bajo ciertas condiciones, por ejemplo, la causada por un estado de choque, cuando se han

activado los sistemas de opioides endógenos, la administración de antagonistas opioides solos puede ocasionar consecuencias evidentes.

Entre los aspectos químicos de estos antagonistas opioides se puede encontrar que estos tienen cambios estructurales relativamente pequeños en relación con sus contrapartes los agonistas, con una modificación en algunas sustituciones, por ejemplo, las más comunes son aquellas en las que se modifica un radical grande como un grupo alilo o metilciclopropilo. Por un grupo N-metilo, que son típicos de los agonistas MOP. Este tipo de modificaciones logran cambios como el de la morfina en nalorfina, levorfanol a levalorfanol y oximorfona a naloxona o naltrexona.

En algunos casos es importante, que se puede llegar a producir derivados que son antagonistas competitivos en MOP, pero tienen acciones agonistas en KOP. La nalorfina y el levorfanol tienen estas propiedades. Otros derivados, en especial esta la naloxona y naltrexona, parecen carecer de acciones agonistas e interactúan con todos los tipos de receptores opioides, aunque sus afinidades pueden ser algo diferentes.

Propiedades Farmacológicas.

Entre sus propiedades farmacológicas se puede mencionar que si no se han activado el sistema de opioides endógenos el perfil de efectos antagonistas de opioides depende de la presencia o de la ausencia de un agonista opioide exógeno y del grado en el que se desarrolla dependencia física a un opioide.

Efecto en ausencia de agonistas opioides.

Se dice que las dosis subcutáneas de naloxona de hasta 12 mg no producen efectos notables en seres humanos y 24 mg tienen la capacidad de producir somnolencia ligera. Por otro lado, la naltrexona también parece ser antagonista relativamente puro, pero no con gran eficacia oral y con una duración de acción prolongada.

De los efectos de los antagonistas opioides se puede llegar a decir son por lo común sutiles y también lo son limitados. Con una mayor probabilidad reflejan las bajas cifras de actividad tónica y la complejidad organizacional del sistema de opioides en varios sistemas fisiológicos. Ante diversos sistemas de tensión física un ejemplo de estos es el dolor, o de tensión psicológica.

- Dolor. El antagonismo opioide en seres humanos es asociado con los efectos variables que van desde la ausencia de efecto hasta la hiperalgesia leve e incluso hipoalgesia según ha sido medido en diversos modelos experimentales de dolor bien controlados. Varios estudios además han sugerido que los fármacos como la naloxona parecen atenuar los efectos analgésicos de los fármacos placebos y de la acupuntura.
- Tensión Emocional. Con dosis elevadas de diferentes agonistas, las personas sanas por lo común muestran cambios leves en la presión arterial o en la frecuencia cardiaca. Por otro lado, en animales de laboratorio, la administración de naloxona revierte o atenúa la hipotensión relacionada al estado de choque de diversos orígenes lo que incluye la anafilaxis, endotoxinas, hipovolemia y lesiones de la médula espinal; los agonistas de opioides agravan estos trastornos.
- Efecto. Se dice que las dosis altas de naltrexona parece que causan disforia leve, pero poco o nada de efectos subjetivos en otros.
- Efectos endocrinos. Los péptidos opioides endógenos participan en la regulación de la secreción hipofisaria tal vez al ejercer efectos inhibidores tónicos sobre la liberación de ciertas hormonas hipotalámicas. Así, la administración de naloxona o naltrexona llega a incrementar la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas y de la hormona liberadora de corticotropina al tiempo además incrementa las concentraciones plasmáticas de LH, FSH y ACTH y de las hormonas esteroideas producidas por los órganos correspondientes. Los antagonistas no alteran de manera consistente las concentraciones basales o inducidas por tensión emocional en el caso de la prolactina plasmática en varones; sin embargo, en forma paradójica la naloxona estimula la liberación de prolactina en mujeres. Los antagonistas opioides llegan a incrementar los niveles de cortisol y catecolaminas que normalmente acompañan a los estados de tensión o de ejercicio.

En modelos de laboratorio los antagonistas opioides pueden incrementar el consumo de energía, interrumpen la hibernación en las especies apropiadas, inducen la pérdida de peso y evitan el consumo excesivo de alimentos inducido por tensión emocional y obesidad.

Estas observaciones al conducido al uso experimental de antagonistas opioides en el tratamiento de la obesidad en seres humanos, en especial aquellos con trastornos de la alimentación inducidos por una tensión emocional.

Por otro lado, después de la administración prolongada de dosis elevadas de antagonistas solos, la interrupción de la naloxona no se continúa de un síndrome de abstinencia o síndrome de supresión que sea identificable y el retiro de naltrexona, otro antagonista relativamente puro, produce pocos síntomas y signos. No obstante, la administración a largo plazo de antagonistas la densidad de receptores opioides en el encéfalo y causa un incremento transitorio de la respuesta de la administración posteriormente potencial de agonistas opioides. Por último, no se conoce potencial de abuso por parte de la naltrexona y la naloxona.

Efectos en presencia de agonistas opioides.

Acciones de los opioides en la etapa aguda.

Dosis pequeñas de naloxona, aproximadamente 0.4 a 0.8 mg administradas por vía IM o IV evitan o revierten con rapidez los efectos de los agonistas opioides. En sujetos con depresión respiratoria se observa un aumento de la frecuencia respiratoria en un lapso de 1 a 2 minutos aproximadamente. Se revierten los efectos de sedación y la presión arterial (aquella que se encuentre afectada) regresando a cifras normales. Por otro lado, se ha de necesitar de dosis altas de naloxona para revertir la depresión respiratoria que sea causada por la buprenorfina; 1 mg de naloxona por vía IV bloquea por completo los efectos de 25 mg de heroína.

Además, los antagonistas opioides como la naloxona antagonizan los efectos psicomiméticos y disfóricos de los fármacos agonistas-antagonistas como la pentazocina, pero ha de necesitarse de dosis mucho más elevadas (10-15 mg). Cabe decir igualmente, que la duración de los efectos agonistas depende de la dosis, pero por lo común es de 1 a 4 horas. El antagonismo de los efectos opioides por la naloxona a menudo es acompañado de un fenómeno de sobrecompensación, por ejemplo, la disminución de la frecuencia respiratoria por opioides se transforma de manera transitoria en una frecuencia respiratoria más elevada que la que existía antes de que ocurriera la depresión respiratoria.

Por otro lado, es relevante mencionar igualmente que la reacción de rebote por la liberación de catecolaminas puede causar hipertensión, taquicardia y arritmias ventriculares. También se ha reportado edema pulmonar después de haber sido administrado antagonista opioide como la naloxona.

Efectos en los pacientes dependientes de opioides.

En individuos que tienen dependencia a los opioides del tipo de la morfina, pequeñas dosis de naloxona subcutánea (SC) 0.5 mg precipitan un síndrome de abstinencia grave que es bastante similar al que es observado después de la interrupción súbita de opioides, con la excepción que el síndrome aparece unos cuantos minutos después de la administración del antagonista y desaparece en casi 2 horas. La gravedad y la duración del síndrome tienen relación con la dosis del antagonista y con el grado y tipo de dependencia del sujeto.

Dosis más elevadas de naloxona precipitan un síndrome de abstinencia en pacientes dependientes de pentazocina, butorfanol o nalbufina. La naloxona produce un fenómeno de sobrecompensación que sugiere una dependencia física aguda y temprana de 6 a 24 horas después de una sola dosis de agonista μ . En pacientes con dependencia, los efectos secundarios periféricos, sobre todo la reducción de la motilidad gastrointestinal y el estreñimiento pueden ser antagonizados con metilnaltrexona con dosis de 0.15 mg/Kg por vía SC produciendo evacuaciones y sin evidencia de signos de abstinencia mediados al nivel central.

Absorción, distribución, metabolismo y excreción

Los antagonistas se absorben con facilidad en el tubo digestivo, la naloxona se metaboliza casi por completo a nivel hepático antes de alcanzar circulación general. Por tanto, debe de administrarse por una vía parenteral. El fármaco se absorbe con rapidez desde los sitios de administración parenteral y se metaboliza en el hígado sobre todo por conjugación con ácido glucurónico; produciendo una pequeña cantidad de metabolitos. La semivida de la naloxona es de casi 1 hora, pero su duración clínica eficaz es incluso inferior.

A diferencia de la naloxona, la naltrexona conserva gran parte de su eficacia por vía oral y su duración de acción se acerca a más en plasma se alcanzan 1 a 2 h más tarde y después disminuyen con la semivida aparente cercana a 3 h; Esta cifra no es modificada con el uso al largo plazo. La naltrexona es mucho más potente que la naloxona, 100 mg administrados por vía oral a pacientes con adicciones a opioides producen concentraciones hícticas suficientes para así bloquear los efectos eufóricos de 25 mg IV de heroína con una duración de este efecto por 48 h.

La metilnaltrexona se metaboliza de una forma muy similar a la naltrexona, esta es convertida en isómeros de metil-6-naltrexol y se elimina principalmente como fármaco sin cambios con la concentración renal activa significativa. La semivida de eliminación terminal de metilnaltrexona es cercana a las 8 horas.

Usos terapéuticos de los antagonistas opioides.

Tabla 6. Usos terapéuticos de los antagonistas opioides.

Usos terapéuticos			
<i>Tratamiento de la sobredosis de opioides</i>	<i>Tratamiento del estreñimiento ocasionado por los opioides</i>	<i>Tratamiento de los síndromes de abuso a los opioides</i>	<i>Traumatismos</i>
La naloxona, tiene un uso establecido en el tratamiento de la intoxicación inducida por el consumo de opioides, en especial de la depresión respiratoria. Es tanta su especificidad que el uso de naloxona es usado muchas veces como sustancia que ayuda a indicar un diagnóstico de la participación de opioide	Los antagonistas con efectos periféricos limitados, como la metilnaltrexona tienen una participación muy importante en el tratamiento del estreñimiento y disminución de la motilidad gastrointestinal que se presenta en los pacientes que reciben tratamiento crónico con opioides.	El uso de antagonistas opioides como la naltrexona como tratamiento auxiliar en varios síndromes de dependencia a sustancias no opioides, por ejemplo, en el alcoholismo el uso de antagonistas opioides disminuye la potencial recaída a la bebida.	Se ha reportado utilidad potencial de los antagonistas opioides en el tratamiento del estado de choque, apoplejía, traumatismo de la médula espinal y otros trastornos; pudiendo implicar la movilización de péptidos opioides endógenos. Los antagonistas opioides no han demostrado

<p>en la causa de la depresión adscrita.</p> <p>Debe de utilizarse con precaución ya que puede precipitar ya que puede suscitar un síndrome de abstinencia en sujetos dependientes de opioides y en ocasiones ocasionar efectos cardiovasculares indeseables.</p> <p>Esto puede ser evitado con un correcto y supervisado ajuste de dosis.</p>			<p>beneficios de neuroprotección y sus estudios en traumatismo se han abandonado en gran medida</p>
--	--	--	---

Tabla 6. Usos terapéuticos de los antagonistas opioides.

Nota. Elaboración propia.

Opiáceos Disuasorios del Abuso

De acuerdo con la Food & Drug Administration indica que las formulaciones disuasorias del abuso son que aquellas que están dirigidos a las rutas del abuso conocidas o esperadas, como el aplastamiento para inhalar o disolver para inyectar. La ciencia de la disuasión del abuso es relativamente nueva. La FDA se encuentra trabajando con los fabricantes de estos medicamentos para así respaldar los avances en esta área y a vez ayudar a la industria de medicamentos a navegar en un camino que busque la regulación hacia el mercado lo más pronto posible.

Por otro lado, Salwan, Hagemeler & Harirforoosh (2018) menciona las formulaciones disuasivas del abuso impiden la manipulación de la unidad de dosificación mediante el uso de barreras físicas o químicas. Las barreras físicas hacen que sea más difícil para el usuario aplastar una tableta para inhalarla o inyectarla. Por otra parte, aquellos opioides que se desarrollan con una barrera química disuaden al usuario de disolver la tableta para inyección al hacer que el medicamento se convierta en un gel espeso

y viscoso al calentarlo o mezclarlo con un solvente por ejemplo el etanol. Las formulaciones disuasivas del abuso pueden incluir una barrera física o química o puede incluir ambas (pp. 573, 577).

Otros tipos de formulaciones disuasorias del abuso (ADF) combinan un opioide antagonista como es la naloxona o naltrexona con un opioide agonista. Estas tienen la tecnología de que, si el comprimido se toma por vía oral según las indicaciones, el antagonista no se llegará a liberar, ni tampoco se absorberá; por tanto, el paciente solo estará expuesto al agonista que proporcionará la misma dosis y alivio del dolor que sea requerido. Si embargo, si la tableta se tritura e inhala, mastica o disuelve, los pacientes que padecen de dependencia a los opioides pueden experimentar síntomas de abstinencia bastante incómodos. Un ejemplo de estas formulaciones son Embeda (Morfina), Targiniq (oxicodona) y Troxyca ER (oxicodona) (Salwan, Hagemeler, & Harirforoosh, 2018, pp.573, 577).

Además, hay otras dos formulaciones utilizadas para disuadir el abuso. Primero, los opioides recetados se han combinado con agentes aversivos, como la niacina, para evitar que los usuarios consuman demasiadas tabletas por vía oral, así como irritar las fosas nasales si se inhalan. Si se toma en dosis altas, los pacientes experimentan síntomas asociados con mayores niveles de niacina, como enrojecimiento, picazón, náuseas y mareos, con la idea de que los efectos secundarios desagradables desalientan la ingestión oral excesiva.

Tabla 7. Opiáceos disuasorios del abuso aprobados por la Food & Drug Administration.

Opiáceo Disuasorios del Abuso	Etiqueta del empaque	Principio Activo de la Formulación Disuasiva.
OxyContin		Oxicodona
Embeda		Sulfato de morfina +
Hysingla ER		Hidrocodona







<p>MorphaBond ER</p>	<p>Each tablet contains Morphine Sulfate15 mg</p> <p>Usual Dosage: See package insert for complete prescribing information.</p> <p>Dispense in a tight, light-resistant container as defined in the USP, with a child-resistant closure (as required).</p> <p>Store at 25°C (77°F), excursions permitted between 15°-30°C (59°-86°F).</p> <p>P1709922</p> <p>NDC 65597-301-10</p> <p>MorphaBond™ ER (morphine sulfate) Extended-release Tablets</p> <p>15 mg</p> <p>Attention Dispenser: Accompanying Medication Guide must be provided to the patient upon dispensing.</p> <p>Swallow tablets whole. Do not break, crush, dissolve, or chew.</p> <p>100 Tablets Rx Only</p> <p>Manufactured for: Daiichi-Sankyo, Inc. Basking Ridge, NJ 07920</p> 	<p><i>Sulfato de morfina</i></p>
<p>Xtampza ER</p>	<p>Usual Dosage: Read accompanying prescribing literature.</p> <p>NDC 24510-110-10</p> <p>Xtampza ER (oxycodone)</p> <p>9 mg</p> <p>Each capsule contains Oxycodone 8 mg (Equivalent to 10 mg Oxycodone Hydrochloride)</p> <p>100 Capsules Rx Only</p> <p>Always take with food. Taking on an empty stomach can decrease drug absorption.</p> <p>Attention Dispenser: Accompanying Medication Guide must be provided to the patient upon dispensing.</p> <p>Dispense in a tight, light-resistant container.</p> <p>Store at 25°C (77°F); excursions permitted between 15°-30°C (59°-86°F).</p> <p>Manufactured by: Patheon Pharmaceuticals Inc. Cincinnati, OH 45237 70035218</p> 	<p><i>Oxicodona</i></p>
<p>Arymo ER</p>	<p>NDC 69344-111-11</p> <p>Usual Dosage: Read accompanying prescribing information.</p> <p>Dispense in a tight container with child-resistant closure. Store at 25°C (77°F); excursions permitted between 15°-30°C (59-86°F).</p> <p>Distributed by: Egalet US Inc. Wayne, PA 19087 U.S. Patent Nos. 9,044,402 and 9,549,899</p> <p>1366-00</p> <p>LB# 8302.02 11/2017</p> <p>Arymo® ER (morphine sulfate) extended-release tablets</p> <p>15 mg</p> <p>Attention Dispenser: Accompanying Medication Guide must be provided to the patient upon dispensing.</p> <p>100 Tablets Rx only</p> <p>Egalet</p> <p>Swallow Tablets whole. Do not cut, break, chew, crush, or dissolve.</p> 	<p><i>Sulfato de Morfina</i></p>
<p>RoxyBond</p>	<p>Each tablet contains: Oxycodone Hydrochloride, USP 30 mg* *30 mg oxycodone HCl is equivalent to 26.9 mg of oxycodone.</p> <p>See package insert for complete prescribing information.</p> <p>Store at 25°C (77°F) excursions are permitted to 15°-30°C (59°-86°F). [See USP Controlled Room Temperature.]</p> <p>PROTECT FROM MOISTURE.</p> <p>Dispense in a well-closed container as defined in the USP-NF, with a child-resistant closure.</p> <p>NDC 65597-503-10 100 Tablets</p> <p>RoxyBond™ (oxycodone hydrochloride) Tablets</p> <p>Rx Only</p> <p>30 mg</p> <p>Manufactured for: Daiichi Sankyo, Inc. Basking Ridge, NJ 07920 Daiichi-Sankyo</p> <p>TABLETS IDENTIFIED: 10T/0 30</p> <p>(Side one) </p> <p>(Side Two) </p> <p>DO NOT USE UNLESS TABLETS CARRY THIS IDENTIFICATION</p> <p>P1709966</p> 	<p><i>Oxicodona</i></p>

Tabla 7. Opiáceos disuasorios del abuso aprobados por la Food & Drug Administration.

Finalmente, KemPharm, una compañía farmacéutica, ha creado un pro-fármaco llamado Apadaz (benzhidrocodona y acetaminofen), que fue aprobado recientemente por la FDA en febrero de 2018. Los pros-fármacos deben convertirse en su metabolito activo mediante enzimas presentes en el cuerpo humano para lograr su efecto terapéutico eficaz. Este tipo de disuasivo asegura que la única forma de lograr la analgesia deseada es tomar la tableta por vía oral e intacta.

En resumen, las estrategias disuasivas del abuso según Pergolizzi Jr, Raffa, Taylor Jr & Vacalis son:

- Barreras físicas y químicas
- Combinaciones Agonistas/Antagonistas
- Efectos Aversivos
- Biodisponibilidad única en el sistema
- Nuevas entidades moleculares y pro-fármacos
- Cualquier combinación de estas estrategias que pudieran reducir el potencial de abuso.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO.

Se ha de describir la metodología a utilizar para esta investigación. En este capítulo se describirá el método que ha de ser aplicado al trabajo de investigación y las fuentes de información usadas para dicho fin.

Método

En la presente investigación será llevada a cabo mediante una revisión bibliográfica donde se recolecta documentos relacionados con el tema en cuestión. Se realizó una búsqueda de las principales fuentes de información y bases de datos, como también de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social “BINASS”, las diferentes bases de datos como, Pubmed, Scielo, ElServier. Para la realización del trabajo de investigación se admitieron documentos más distinguidos que guardan relación como también un particular interés con el análisis de la incidencia de las adicciones a los opioides en el continente americano como también de la eficacia de los analgésicos disuasorios del abuso.

Diseño Metodológico.

De acuerdo con los autores Gómez, Navas, Aponte-Mayor & Betancourt (2014), una revisión bibliográfica constituye una etapa fundamental de todo proyecto de investigación y debe garantizar la obtención de la información más relevante en el campo de estudio, de un universo de documentos que puede ser muy extenso (p. 158).

La revisión bibliográfica o estado del arte corresponde a la descripción detallada de cierto tema o tecnología, por lo tanto, una búsqueda bibliográfica debe hacerse desde una perspectiva estructurada y profesional. La metodología propuesta para la revisión bibliográfica puede ser aplicada a cualquier tema de investigación para determinar la relevancia e importancia de este y asegurar la originalidad de una investigación. Además, permite que otros investigadores consulten las fuentes bibliográficas citadas, pudiendo

entender y quizá continuar el trabajo realizado (Gómez, Navas, Aponte, & Betancourt, 2014).

Criterios de Inclusión y Exclusión

Para la elaboración de la investigación se hizo de uso de informes y encuestas emitidas por diferentes entes multilaterales y gubernamentales como también artículos científicos con la opinión de expertos en el tema a lo largo del continente americano, los cuales buscan a detallar la incidencia de las adicciones a sustancias psicoactivas, teniendo un enfoque mayor al consumo y adicción a opioides. Estos artículos son de un periodo no mayor de once 11 años del presente año, siendo el de mayor antigüedad un artículo del 2008. Estos estudios seleccionados están alguno en idioma inglés, portugués y español. A su vez, se utilizaron artículos científicos con un abordaje pensado en determinar o no la efectividad disuasiva de los opioides disuasorios. De los cuales el de mayor antigüedad es del año 2012; todas estas investigaciones fueron realizadas por la comunidad científica de diversos países del mundo.

Se excluyen del análisis artículos de más de 11 años de antigüedad. Además de esto se hace una exclusión de estudios que sean pensados en determinar la incidencia de las adicciones a otros fármacos que no sean opioides. Por otro lado, solo se tomarán en cuenta estudios que sean sólo en idioma español, portugués o inglés.

Fuentes de Información

Tabla 8. Fuentes de información

Año	Autores	Título	País	Descripción.
2000	J. Sánchez Jiménez	Tratamiento integral del dolor en el enfermo terminal	España	Estudio realizado en España cuyo objetivo es dar a conocer cuales con las pautas de un tratamiento integral en

				<p>un enfermo terminal. Dicho estudio reafirma la necesidad de una medicación escalonada de familias analgésicas como también en potencias, dando sinergismo al efecto analgésico en el paciente terminal usando fármacos coadyuvantes dispuestos por la escala analgésica de OMS</p>
2008	David A. Fishbain, Brandly Cole, John Lewis, Hubert L. Rosomoff & R. Steele Rosomoff,	What Percentage of Chronic Nonmalignant Pain Patients Exposed to Chronic Opioid Analgesic Therapy Develop Abuse/Addiction and/or Aberrant Drug-Related Behaviors? A Structured Evidence-Based Review	Estados Unidos	<p>Estudio de revisión de investigaciones relacionadas al uso de opioides en dolor crónico y las adicciones. El cual obtuvo como resultado que de los 67 estudios analizados y de la cantidad de personas analizadas en todas las investigaciones en promedio sólo un 3.67% de ellas desarrollo adicciones a los opioides.</p>

2013	Vivian Zas Tabares José R Rodríguez Elena Silva Jiménez	El Dolor y su manejo en los cuidados paliativos	Cuba	Este estudio tiene como objetivo brindar información sobre la epidemiología, características, tipo y manejo del dolor en los cuidados paliativos destacando la necesidad de una forma de tratamiento oportuna y eficaz para disminuir o evitar el sufrimiento de los enfermos. El cual tiene como conclusiones que los pacientes de cuidados paliativos precisan de un abordaje diferenciado del dolor y el uso de técnicas de tratamiento diferentes a las que se plantean en el dolor crónico.
2014	Robert J. Gatchel, Donald D. McGeary, Cindy A. McGeary & Ben Lippe	Interdisciplinary Chronic Pain Management. Past, Present, and Future	Estados Unidos	En este estudio se revisa brevemente la historia del manejo del dolor y se plantean recomendaciones para programas interdisciplinarios del

				manejo del dolor.
2015	Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia	VI encuesta nacional 2015: Consumo de drogas en Costa Rica	Costa Rica	Este estudio nacional determina las tendencias sobre el consumo de drogas en la población general de Costa Rica.
2015	Viviana Urtubia Ana Luisa Miranda	Ejercicio para manejo del dolor crónico	Chile	Este es un estudio que tiene como objetivo de demostrar la evidencia de que el ejercicio en el dolor crónico tiene efectos en los opioides endógenos del individuo enfermo. Además, presenta consideraciones en la preparación de evaluaciones físicas con el objetivo de que programas de ejercicios periódicos pueden ayudar en casos de dolores como los causados por la fibromialgia
2016	Sarah Mills & Nicola Torrance & Blair H. Smith ¹	Identification and Management of Chronic Pain in Primary Care: a Review	Escocia	Este es un estudio que hace un realce en la importancia de comprender los contextos psicológicos,

				físicos, biológicos y sociales que rodean al paciente de dolor crónico. Determina la importancia de utilizar herramientas que permitan diagnosticar y cuantificar el dolor, para así asegurar una pata terapéutica acorde a las necesidades del individuo.
2016	Nicholas Hylands-White Rui V. Duarte Jon H. Raphael	An overview of treatment approaches for chronic pain management	Inglaterra	Este artículo proporcionará una descripción general de los enfoques de tratamiento disponibles para el tratamiento del dolor persistente no maligno. Además de intentar aliviar los aspectos físicos de dolor a través del uso juicioso de analgésicos
2016	Catherine Y. Choi	Chronic pain and opiate management	Estados Unidos	En este artículo se analiza el uso de los opioides en el manejo del dolor crónico. Determina el uso de estos fármacos bajo los lineamientos de The

				American Pain Society, American Academy of Pain Management, todo con la finalidad de garantizar la experiencia segura y en beneficio del usuario.
2016	Stevan Geoffrey Severtson, Matthew S. Ellis, Steven P. Kurtzc, Andrew Rosenblumd, Theodore J. Cicerob, Mark W. Parrinod, Michael K. Gilberte, Mance E. Buttramc, Nabarun Dasguptae, Becki BucherBartelzona, Jody L. Greena, Richard C. Dart.	Sustained reduction of diversion and abuse after introduction of an abuse deterrent formulation of extended release oxycodone	Estados Unidos	En este artículo se analiza la reducción del mal uso y del abuso luego de la introducción de formulaciones disuasivas del abuso de la oxicodona. Se realizó mediante un análisis de los datos suministrados por el Poison Center Program, Drug Diversion Program, Opioid Treatment Program, Survey of Key Informant Patients Program and StreetRx program of the Researched Abuse, Diversion, and

				Addiction-Related Surveillance (RADARS®). Los autores determinaron que el abuso con el Oxycontin ha venido disminuyendo significativamente con el paso de los años posterior de la reformulación del fármaco en el 2010.
2017	I. R. Wilson	Management of chronic pain through pain management programmes	Inglaterra	Este es un estudio que analiza el manejo de diferentes programas para el manejo del dolor crónico. Planes de tratamiento integrales han demostrado tener excelentes resultados en pacientes con dolor crónico no terminal.
2017	Joseph V. Pergolizzi Jr, Robert B Raffa, Robert Taylor Jr & Steven Vacalis	Abuse-deterrent opioids: an update on current approaches and considerations	Estados Unidos	Esta revisión examina las estrategias utilizadas para conferir propiedades disuasorias de abuso en las formulaciones disuasorias de abuso de opioides (ADF), las

				características y los datos de apoyo para cada uno de los ADF disponibles, y el papel de los ADF opioides como parte de un plan integral de gestión del riesgo de opioides
2018	Lynn R. Webster, Eugene R. Viscusi, Colville Brown & Jeffrey M. Dayno	Human abuse potential studies of abuse-deterrent opioids: lessons from oral and intranasal studies with morphine abuse-deterrent, extended-release, injection-molded tablets	Estados Unidos	En este artículo se revisaron las características del diseño y los resultados los fundamentos del potencial de abuso por el ser humano (HAP) orales e intra-nasales con una formulación disuasiva del abuso que contiene morfina de liberación inmediata y de liberación prolongada para determinar cuál es el comportamiento de este en ser humano. Los autores determinaron, que las formulaciones disuasivas del abuso pueden afectar directamente en la

				farmacocinética y la fármaco-dinámica del fármaco.
	Andrea Fanelli, Maria Cristina Sorella & Daniela Ghisi	Morphine sulfate abuse-deterrent formulations for the treatment of chronic pain	Italia	En este artículo se analizaron de dos compuestos con etiquetas de “formulación disuasoria del abuso”. Combinaciones de agonista/antagonista y otro con barrera física. Los autores determinaron La combinación de sulfato de morfina y naltrexona mostró bioequivalencia con morfina de liberación prolongada. La naltrexona se encontró en niveles bajos o no detectables en la mayoría de los pacientes. Por otra parte, La aplicación de barreras físicas y químicas al compuesto activo tiene como objetivo evitar la manipulación de la

				<p>tableta de opioides. Esta formulación disuasoria de abuso obtenida con una barrera física no redujo el gusto por las drogas en comparación con la morfina ER</p>
2018	<p>Aaron J. Salwan, Nicholas E. Hagemeier, Sam Harirforoosh</p>	<p>Abuse-Deterrent Opioid Formulations: A Key Ingredient in the Recipe to Prevent Opioid Disasters?</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>Este estudio analiza si las formulaciones disuasivas del abuso son el ingrediente clave en la receta de la prevención de adicciones con opioides. Los autores determinan que las formulaciones disuasivas del abuso no son la prueba contra el abuso, ya que la introducción de estas formulaciones podría dar una falsa seguridad entre los prescriptores, ya que estos fármacos no dejan de opioides y por lo tanto el riesgo de adicciones es aún latente.</p>

Tabla 8. Fuentes de información

Nota. Elaboración propia

Categoría de Análisis

Tabla 9. Tabla de categoría de análisis y definiciones

Categoría	Definiciones
Incidencia	<p>Es la cantidad de casos nuevos de una enfermedad, un síntoma, muerte o lesión que se presenta durante un período de tiempo específico, como un año.</p> <p>La incidencia muestra la probabilidad de que una persona de una cierta población resulte afectada por dicha enfermedad (Medlineplus. 2019).</p>
Adicción	<p>enfermedad física y psico-emocional que crea una dependencia o necesidad hacia una sustancia, actividad o relación. Se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas, en los que se involucran factores biológicos, genéticos, psicológicos y sociales (OMS, 2019).</p>
Opioide	<p>Los opioides son una clase de drogas que incluyen la droga ilegal heroína, los opioides sintéticos (como el fentanilo) y ciertos analgésicos que están disponibles legalmente con prescripción médica, como la oxicodona (OxyContin®), la hidrocodona (Vicodin®), la codeína, la morfina y muchos otros. Estas drogas se relacionan químicamente e interactúan con los receptores de opioides en las células</p>

	nerviosas del cuerpo y del cerebro (National Institute on Drug Abuse, 2019).
Opioide Tradicional	Es todo aquel opioide que sea dispuesto en una formulación convencional que no pretenda disuadir el abuso.
Opioide Disuasorios del Abuso	Son aquellos opioides que fueron dispuestos en una formulación que está dirigida a disuadir su uso por vías de abuso conocidas o esperadas como el aplastamiento para inhalar o disolver para inyectar (FDA, 2019).
Abuso	Es toda acción y efecto de abusar. Este verbo supone usar mal, excesiva, injusta, impropia o indebidamente algo o alguien (RAE, 2019).

Tabla 9. Tabla de categoría de análisis y definiciones

CÁPITULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS.

En el siguiente capítulo se presentará los análisis obtenidos en base a los resultados de esta investigación, la cual fue basada en una revisión bibliográfica en donde se tomó en cuenta los objetivos específicos anteriormente planteados, con la finalidad de dar respuesta a la pregunta de la investigación y al objetivo general el cual fue planteado en el capítulo 1 de esta investigación.

Categoría 1. Relación de como la dosis y la duración del tratamiento con opioides puede incidir en el desarrollo de adicciones.

Por medio de esta sección se analizará la relación existente de la cantidad de dosis prescrita y la duración del tratamiento y como estos pueden incidir potencialmente en el desarrollo de malas conductas tanto de abuso, como también de adicción.

En Estados Unidos de América en el año 2008, Fishbain y otros autores, realizaron un estudio que buscaba determinar cuál es el porcentaje de pacientes con dolor crónico no maligno desarrollan conductas de abuso y de adicción los cuales están expuestos a terapias analgésicas con opioide. Dicho estudio llevo el nombre *“What Percentage of Chronic Nonmalignant Pain Patients Exposed to Chronic Opioid Analgesic Therapy Develop Abuse/Addiction and/or Aberrant Drug-Related Behaviors? A Structured Evidence-Based Review”* Dicha labor investigativa se llevó a cabo contrastando los resultados de otros estudios que tuvieran un mismo enfoque investigativo, con el fin de poder determinar si se puede asegurar que el uso de opioides en el dolor no maligno puede llegar a incidir considerablemente en nuevos adictos a estos fármacos.

Tomando en cuenta los resultados obtenidos es importante mencionar previamente que el tiempo de exposición de estos individuos a los fármacos opioides fue considerable, dado que las terapias muy raras veces exceden más de los 3 meses y mucho menos 6 meses por la tolerancia que empiezan a sufrir los opioides. Por tanto, se puede determinar si el tiempo de tratamiento tiene una relación igualmente en potenciar las adicciones en sujetos enfermos de dolor crónico no maligno.

Tabla 10. Porcentajes de abuso / adicción en la exposición a la terapia analgésica opioide crónica (COAT) derivada de estudios de opinión clínica que abordan esta área

Cálculos de los porcentajes de Adicción	
1. # de estudios a analizar	24
2. Total # de pacientes expuestos en todos los estudios combinados	2507
3. Porcentaje rango de los supuestos adictos en los 23 estudios	0-45
4. Total, de supuestos adictos reportados en todos los estudios combinados.	82
5. Porcentaje promedio de supuestos adictos para todos los estudios combinados	3.27
Tiempo calculado de exposición a los opioides	
1. Rango de tiempo de exposición en los 23 estudios	2-240 meses.
2. Tiempo promedio de exposición a opioides de acuerdo con el porcentaje de pacientes en cada estudio representado de un total de # de pacientes expuestos	26.2 meses
Porcentaje de los términos utilizados para describir los conceptos de adicción en los 23 estudios	
1. # de estudios que usaron el termino abuso	9 (37.5%)
2. # de estudios que usaron el termino adicción	12(50.0%)
3. # de estudios donde otros términos fueron utilizados (dependencia psicológica, problema de drogas)	6 (25.0%)
Calidad de los estudios analizados	
1. % retrospectivo	17 (70.8%)
2. Prospectivo o aleatorizado	7 (29.2%)

Tabla 10. Porcentajes de abuso / adicción en la exposición a la terapia analgésica opioide crónica (COAT) derivada de estudios de opinión clínica que abordan esta área

Nota. (Fishbain,, Cole, Lewis, Rosomoff, & Rosomoff, 2008)

A la luz de los resultados obtenidos, un total de 2507 personas participantes, un total de 82 de ellas son presuntamente adictas, esto equivalente a un 3.27% de la muestra combinada. Además, el tiempo promedio de exposición a opioides calculado de acuerdo con el porcentaje de pacientes de cada estudio fue de 26.2 meses.

En relación a los datos, se puede discutir con absoluta certeza en este estudio que no hay un porcentaje considerable de adictos, por lo tanto, no se puede llegar a la aseveración

plena de mencionar que el tratamiento con opioides en pacientes con dolor crónico no maligno tiene una alta tasa de probabilidades de desarrollar potenciales adicciones futuras conforme la ingesta del tratamiento se vaya dando. Las adicciones como tal pueden generarse por diversos factores que son amplia y socialmente conocidos, como lo son las características de conducta del individuo, de igual forma también que por parte del personal de salud no se le dé el debido y estricto seguimiento terapéutico, para así lograr corregir cualquier posible conducta adictiva.

A partir de lo antes dicho, resulta válido mencionar y resaltar que es posible tratar el dolor crónico no maligno con opioides siempre y cuando de previo se tomen en cuenta todas los riesgos indicadas, lo cual, va a permitir que los beneficios de la medicación impacten de forma positiva en la calidad de vida de la persona enferma, también evita que se generen mayores problemas de diversas índole, tales como familiar, de interacción social tanto en el entorno del seno familiar como del contexto geográfico en el cual la persona habita y que de paso sean generados a partir de esa potencial adicción, y que van acompañados de factores delincuenciales diversos, como robos, asaltos y violencia intrafamiliar entre otros.

De igual manera en Estados Unidos, Kissin (2013) realizó un estudio acerca de las terapias por largos periodos de tiempo con opioides en dolor crónico no maligno. Este estudio llevo el nombre “Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety?”. En el mismo se pretendía dar respuesta a dos hipótesis, a saber ¿si las terapias por periodos extensos de tiempo con opioides son eficaces? y también buscaba dar respuesta a ¿si estas terapias por periodos extensos de tiempo tenían relación con el desarrollo de adicciones?

Tales estudios son sumamente importantes ya que facultan al profesional en salud a contar con las debidas herramientas que le facilitan determinar con suprema exactitud si el uso de los opioides es el adecuado de acuerdo la situación y los requerimientos del paciente. Ya que lo que se pretende es brindar todas las condiciones que mejoren el estado de bienestar del enfermo, es decir que se garantice de forma plena un efecto analgésico para la condición que padece, así como también de igual forma un perfil de seguridad al momento de consumir los opioides durante el tiempo que dure el tratamiento del paciente.

En dicha investigación se analizaron estudios de diferentes bases de datos desde los años 1983-2012 en donde se incluyeron resultados de dolor crónico no maligno o dolor neuropático. En dicho estudio de igual manera se excluyen estudios relacionados con dolor crónico maligno.

Con relación a las adicciones y los tratamientos por largos periodos de tiempo, se abordó mediante una investigación a fondo de cuantos aportes o publicaciones se hayan realizado por la comunidad científica que tuvieran una relación entre las adicciones con opioides y dolor crónico. De acuerdo con Kissin (2013) su investigación obtuvo.

Tabla 11. títulos de Artículos que tienen relación con la muerte asociada con la adicción a los opioides en pacientes con dolor crónico

AÑOS	NÚMERO DE ARTÍCULOS	
	“Adicción” & “Dolos Crónico”	“Adicción”
1973-1982	-	893
1983-1992	2	536
1993-2002	13	628
2003-2012	51	1404

Tabla 11. títulos de Artículos que tienen relación con la muerte asociada con la adicción a los opioides en pacientes con dolor crónico

Nota. (Kissin, 2013)

De acuerdo con la tabla se puede observar que con el paso de los años ha habido un crecimiento sustancial de publicaciones realizadas en las cuales se relaciona el dolor crónico y las adicciones. Esto se hace relevante cuando desde el 1993-2002 donde solo existen 13 el cual menciona estudios, por ejemplo, Miotto & Compton (1996), Goldman (1993) & Kouyanou K, Pither CE, Wessely S (1997) entre otros citados por Kissin (2013) entre otros articulas más que relacionaban temas de “dolor crónico” y “adicciones”,

En contraste con los años 2003-2012 donde se publicaron 51 investigaciones entra las cuales se encuentran, por ejemplo, Tulchinsky et al (2007), Wilsey, Fishman, Tsodikov, Symreng & Ernest (2008) citados por Kissin (2013) y entre otros artículos que igualmente relación los temas de “dolor crónico” y “adicciones”. Esto significa que empieza a ser evidente que, con el paso de los años, se ha vuelto más prevalente la relación existente entre dolor crónico y adicciones.

Por tanto, se puede observar según los datos de la investigación que desde el año 2003, la adicción a los opioides que es asociada con el tratamiento del dolor crónico no maligno era un tema sin relevancia o importancia para la comunidad médica-científica. Sin embargo, este tema ya comienza a recibir la atención que merece.

Debido a que el acceso a este tipo de medicaciones con el paso de los años ha venido en aumento producto de la constante demanda relacionada al manejo del dolor, en ciertas poblaciones como en Estados Unidos de América, Canadá y ciertos países de Europa y, por tanto, la población se ve más propensa a sufrir los efectos de tolerancia y dependencia que generan este tipo de medicamentos, si no se siguen las consideraciones necesarias para determinar si el individuo es un buen candidato para usar opioides, como el compromiso de realizar un seguimiento de la terapia que fue prescrita.

Aunado a lo antes dicho, es importante llegar a establecer un entendimiento integral del individuo debida a las diversas situaciones particulares de la condición este, evitando la tolerancia y fomentando el buen manejo de la prescripción médica según sea cada caso, que todo lo antes dicho permita hacer las variaciones pertinentes por parte de las autoridades consecuentes en el área de salud.

Es interesante discutir como estas dos investigaciones se contradicen en cierta medida Fishbain y entre otros (2008) vs Kissin (2013). Ya que el estudio realizado en el 2008 indica que no se puede relacionar directamente el uso de opioide en la terapia del dolor crónico no maligno con el desarrollo de las adicciones. De igual forma, sin embargo, es preponderante observar con sumo detenimiento cómo esta relación ha derivado en investigaciones que han crecido sustancialmente con el paso de los años y en beneficio de la humanidad como una forma paliativa y preventiva ante escenarios plurales e inesperados que la misma y necesaria evolución medica viene a plantear en todas las aristas explorables desde cualquier óptica científica.

Por lo tanto, y de manera concatenada la comunidad médica global relaciona de forma correcta y bajo el precepto de causa y efecto que debe de existir una necesaria analogía bajo la cual en todos sus preceptos y extremos deben de generarse potencialmente eventuales adicciones en pacientes de dolor crónico, mismas que sin la debida atención deben de ser generadoras de la problemática indicada.

Por todo lo antes dicho, es que, se hace imperiosamente necesario indicar que en el estudio del 2008 se llegaba a la conclusión de que el porcentaje de los individuos que formaron parte de los ensayos clínicos aproximadamente sólo un 3% generaron adicciones. Lo cual viene de paso a demostrar de forma fehaciente el bajo impacto en el nivel de las adicciones debido a la forma en la cual se manejó la medicación ya que fue pensada para medir eficacia más no seguridad, Esta baja incidencia de adicciones no concuerda con la realidad actual, un contexto en el que se encuentran inmersas muchas de las sociedades del primer mundo, y en donde además las prescripciones de tratamiento de dolor crónico por largos periodos de tiempo generan conductas de abuso, sobre todo si son mal manejadas por el paciente es por esto mismo que según la investigación de Kissin en el 2013 ha visto un incremento de la creencia que hay una relación entre el dolor crónico y las adicciones.

Este tipo de investigaciones que traen luz y comprensión a la relación existente del manejo de la terapia con opioides en pacientes de dolor crónico son muy importantes, ya que es conocido el alto número de personas alrededor del planeta que padecen de alguna clase de dolor, los aportes como estos son indispensables ya que las conclusiones y las recomendaciones que estos arrojan servirán de criterios de acción en beneficio de los pacientes.

En Canadá Juurlink & Dhalla (2012) realizaron un estudio denominado *“Dependence and Addiction During Chronic Opioid Therapy”* esta investigación se dio por el aumento de adicciones y muertes relacionadas al uso de opioides en Canadá, Por tanto, esta investigación tiene como objetivo estudiar los fenómenos de la dependencia y la adicción durante la terapia del dolor crónico.

Por tanto, se menciona que existe evidencian de altos riesgos relativos al tratamiento del dolor crónico con la adicción. Esto lo sustentan con un ejemplo el estudio Boscarino, Rukstalis, Hoffman et al (2011) citado por Juurlink & Dhalla (2012). en donde se seleccionó una muestra al azar de más de 2000 mil pacientes tratados en nueve clínicas de atención primaria y tres clínicas de atención especializada, en donde se realizaron entrevistas de diagnóstico. Finalizada la investigación se obtuvo que 35% de los usuarios a terapia de opioides a largo plazo (ciclos de 3 meses por un año) cumplieron con los criterios

de DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, publicado por la American Psychiatric Association) relacionados a un trastorno por consumo de opioides

Esto es una problemática que se le traslada a los pacientes que deben de consumir estos medicamentos, ya que este sesgo no permite conocer completamente la dimensión de la terapia con opioides.

Esta investigación contradice igualmente en gran medida al primer estudio realizado por Fishbain y entre otros autores (2008), ya que este nuevo estudio refleja muy bien la problemática por el consumo de opioides en Estados Unidos y en Canadá. Ya que es bien documentada por la alta mortalidad relacionada al consumo de opioides en dichas naciones. La cual contradice las aseveraciones expuestas por Fishbain et al (2008) los datos realizados en el estudio del 2008 donde mencionan que el tratamiento con opioides se traduce en porcentajes muy pequeños de nuevos posibles adictos.

Además, de la disposición de gran parte de la comunidad médica de seguir los esquemas terapéuticos para escoger fármacos menos adictivos como los AINES. Ya que estos tienen la ventaja de no producir adicciones y si son complementados con coadyuvantes como paracetamol o metamizol, los efectos analgésicos se potencian siendo una opción más segura de tratamiento para muchas personas.

También, las observaciones del estudio tienen gran lógica, dado que si se siguiera con rigor la forma en la que se prescriben estas drogas, se siguieran controles en relación con determinar si el individuo es candidato de utilizar opioides y se hiciera uso de fármacos complementarios en el manejo del dolor, las cifras existentes de prevalencia de adicciones y de mortalidad en Norte América no sería la actual.

Por otra parte, en los Estados Unidos de América en el año 2015 Vowles, McEntee, Julnes, Frohe, Ney & Van der Goes realizaron un estudio de revisión sistemática para la International Association of The Study of Pain, denominado, “Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis” Dicho estudio tiene los siguientes resultados que afirman lo siguiente.

Figura 18. Información descriptiva con respecto a las comparaciones del diseño del estudio, el método de diagnóstico y el entorno clínico según al mal uso y las adicciones a opioides.

	Misuse, %		Addiction, %	
	Minimum (SD)	Maximum (SD)	Minimum (SD)	Maximum (SD)
Study design				
Prospective	23.6 (17.0)	24.8 (17.0)	19.5 (20.6)	19.5 (20.6)
Cross-sectional	37.2 (34.0)	38.2 (33.0)	9.1 (9.4)	10.0 (10.3)
Retrospective	25.0 (10.7)	26.2 (11.0)	9.1 (5.2)	10.2 (4.9)
Method of assessment				
Questionnaire	38.2 (35.9)	38.3 (35.9)	2.8 (3.0)	2.8 (3.0)
Clinical judgment	17.9 (7.9)	19.3 (9.7)	13.0 (7.6)	15.4 (6.9)
(Semi-) Structured interview	11.0 (—)	11.0 (—)	5.8 (4.9)	5.8 (4.9)
Urine drug screen (UDS)	29.0 (39.9)	32.0 (37.3)	—	—
Multiple methods (including UDS)	29.0 (22.8)	30.2 (22.3)	10.9 (9.8)	11.7 (10.0)
Setting				
Primary care	28.3 (26.5)	30.2 (25.7)	10.8 (9.3)	10.8 (9.3)
Pain clinic	28.3 (14.8)	29.6 (14.1)	15.1 (11.8)	16.1 (11.9)

Figura 18. Información descriptiva con respecto a las comparaciones del diseño del estudio, el método de diagnóstico y el entorno clínico según al mal uso y las adicciones a opioides

Nota. ((Vowle, y otros, 2015)

Se determinó mediante el estudio de revisión que, hay una relación considerable de mal uso y de adicciones en los individuos que participaron de tales investigaciones que fueron analizadas por este grupo de expertos. Es decir que el consumo de opioides por largos periodos de tiempo en pacientes con dolor crónico no cancerígeno tiene un riesgo de desarrollar este tipo de malas conductas, Esta información es congruente con la anterior realizada por Juurlink & Dhalla en el año 2012.

Además, esto también es tangible socialmente en ciertas partes del mundo dado a las realidades de como se ha venido mencionando el letargo existente a las adicciones en ciertas partes del continente americano. En donde la calidad de las personas de estos países se ha visto afectada por malos usos con la terapia de opioides.

Es, por tanto, en relación con todo lo expuesto anteriormente, se determina que existe una relación de la dosis y de la duración del tratamiento con el desarrollo de potenciales adicciones. Y, por lo tanto, deben de seguirse las recomendaciones y criterios científicos para considerar la terapia con opioides. Es decir, la terapia con opioides puede llegar a ser efectiva para aliviar el dolor, sin embargo, esta terapia debe de ser bien elaborada de acuerdo con los criterios de necesidad de la persona enferma y complementada con otras familias de analgésicos que ayuden a disminuir los potenciales riesgos de adicción si se opta usar opioides en el manejo del dolor crónico no cancerígeno.

La responsabilidad por parte del personal de salud que brinda los servicios de atención del dolor, como también por parte del paciente debe de convertirse en la dupla que incida en la mejora de salud del paciente, como también una disminución de la problemática de la drogadicción ligada a la adicción de opioides como la que es conocida en ciertas partes del continente americano en países como Estados Unidos y Canadá.

Categoría 2. Eficacia del manejo terapéutico del dolor crónico mediante programas interdisciplinarios de atención.

En la siguiente sección se analizará la eficacia del manejo terapéutico del dolor crónico, haciendo uso de programas interdisciplinarios de atención del dolor.

De acuerdo con Choi (2016) realizó un estudio en los Estados Unidos llamado “Chronic pain and opiate management” en el cual la autora realiza una retrospectiva de la importancia del dolor y la problemática de este. En dicho estudio se menciona que desde los años 90 la American Pain Society propuso la determinación del dolor como un 5to signo vital. En donde se vuelve necesario el entrenamiento de médicos y enfermeras que traten el dolor con la seriedad de caso. A estos llamados es importante mencionar la buena recepción que tuvo, ya que otras organizaciones se unieron en adoptar y seguir las recomendaciones de dar una respuesta efectiva en el tratamiento del dolor en los pacientes.

Es por lo anterior, que, el manejo del dolor es de gran importancia debido a que las personas que lo sufren empiezan a experimentar un deterioro constante de su calidad de vida. Por tanto, un dolor mal tratado impide al usuario que lo sufra un desarrollo normal de sus tareas cotidianas. Siendo el dolor un síntoma que tiene ramificaciones negativas en las

relaciones del individuo a nivel familiar, laboral y social, sin olvidar además el coste económico que este significa. No hay que olvidar que el dolor es una sensación subjetiva y por lo tanto es difícil de medir, diagnosticar y por último tratar, se debe de entender al dolor como algo más complejo de lo que se imagina.

Al ser el dolor algo difícil de comprender las estrategias en coordinación por parte de diferentes profesionales en salud, provee de un abanico de una serie servicios en salud que vayan en conjunto a dar respuesta a cada una de las áreas que conforman el estado de bienestar del individuo y causas del dolor

Por otra parte, Hylands-White, Duarte & Raphael (2016) es su estudio “An overview of treatment approaches for chronic pain management” menciona que la terapia convencional con analgésicos orales son siempre el primer tratamiento que es usado, debido a que son de acción rápida, barata y relativamente segura para solucionar el problema del dolor. Además, según los resultados obtenidos en dicho estudio se menciona que el uso de este tipo de terapias significa un beneficio, debido a la gran variedad de fármacos analgésicos que se pueden considerar y disponer para el tratamiento del dolor. (p.29)

Esto quiere decir, que, al tratar el dolor desde diversos frentes la terapia farmacológica significara siempre una de las partes más importantes en la intervención de la sensación dolorosa. La misma, sin embargo, no debe de darse de forma antojadiza, al contrario, debe de ser bien pensada, tomando en cuenta al individuo enfermo como un ente integral en donde la suministración de medicamentos se vuelve un complemento más no un todo.

Partiendo del precepto costo-beneficio, lo que se busca es el beneficio del paciente, el cual no debe de incurrir en el gasto de terapia costosa, más únicamente la necesaria, como también a toda la otra gama de efectos adversos relacionado al consumo de medicamentos puede ser evitada.

Por su parte, Hyland-White, Duarte & Raphael (2016) aportan mencionando que, en la práctica médica, los pacientes tienden a alcanzar su propia dosis máxima de opioides, a la que ya no pueden aceptar ningún aumento adicional por de los efectos secundarios

relacionados. Ciertamente en el estudio se discute la existencia de revisiones recientes las cuales han sugerido que los opioides usados en el dolor crónico tienen una buena eficacia a corto plazo en condiciones de dolor musculoesquelético y neuropático, pero hay menos evidencia de eficacia a largo plazo más allá de seis meses. Esto se debe aparentemente a la tolerancia que producen los opioides a largo plazo.

Una vez queda en evidencia que la escogencia de analgésicos debe de ser pensada de manera integral y no antojadiza. Esto en el entendido de que, se deben de disminuir lo más posibles los riesgos relacionados a la terapia, posibles efectos colaterales por ejemplo el estreñimiento y depresión respiratoria por el uso de opioides y en el peor de los casos en el desarrollo de dependencia a estos. Se debe de hacer todos los esfuerzos interdisciplinarios para diagnosticar de la manera más certera la magnitud de la sensación dolorosa.

Para evitar efectos adversos que más bien perjudiquen en el corto y mediano plazo la calidad de vida del enfermo. Herramientas como la escala analgésica de la OMS, es la base de la estrategia farmacológica la cual provee de las recomendaciones que contienen AINES, opioides débiles, opioides fuertes y coadyuvantes como paracetamol, metamizol, antidepressivos, antiepilépticos entre otros.

Fármacos que serán estudiados según los requerimientos obtenidos mediante la exploración médica y los diferentes cuestionarios del diagnóstico del dolor. Además, los programas interdisciplinarios permiten el intercambio de conocimientos de manera respetuosa siempre con la visión de buscar un beneficio al corto, y largo del plazo del paciente. Es decir, el intercambio de criterios médico-farmacéutico debe de ser la dupla que genere el abordaje farmacológico ideal en pacientes con dolor, tratando así de disminuir la mayor cantidad de riesgos relacionados con el uso de medicamentos.

. Con relación a lo anterior, estas ideas son reafirmadas, por Choi (2016) menciona que en la terapia se reduzcan los riesgos asociados a la prescripción de los fármacos dispuestos en estos algoritmos de tratamiento. Según la autora se discute la necesidad de la reducción de los riesgos ligados a la prescripción de opioides. Dichos riesgos según las investigaciones pueden ser cuantificados o medidos mediante evaluaciones de un historial

de dependencia de sustancias, el contenga antecedentes personales o familiares del individuo en cuestión.

En relación con lo anterior, según los aportes realizados por la autora se resalta la aplicación de las herramientas que miden el riesgo de uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Profundizando en las mismas menciona que, en Estados Unidos se ha venido haciendo una necesidad de utilizar cuestionarios como lo son la Herramienta de Riesgo de Opioides (ORT) por sus siglas en inglés. Estos cuestionarios no van necesariamente a dictar si el paciente es candidato o no al uso de opioides, al contrario, indica la frecuencia y la intensidad de monitoreo que debe someterse el paciente durante el periodo de tratamiento.

Las reducciones del riesgo asociado a la prescripción deben garantizarse mediante acciones como lo es establecer los límites de la pauta terapéutica, es decir, incrementando la frecuencia de visitas a la consulta médica, dispensando cantidades limitadas de la medicación, prescribiendo opioides de acción o liberación prolongada con un menor valor comercial en la calle, análisis de drogas más frecuentes, recuento de píldoras y un acompañamiento psicológico.

En conclusión en relación a la terapia de opioides en el manejo del dolor crónico el estudio menciona la necesidad de realizar seguimientos de rutina a los usuarios de estas medicaciones, es decir, chequeos de rutina aleatorizados son recomendados antes y durante el tratamiento con opioides para todos los pacientes con dolor crónico, con la finalidad de determinar la presencia de alguna otra droga ilícita, medicación farmacológica no reportada, uso de alcohol que pudiera demostrar las tendencias adictivas del usuario.

Sumado a lo anterior es importante mencionar de igual manera que las recomendaciones de la APS/AAPMM es que no se deben hacer recomendaciones de usar dosis equianalgésicas entre opioides en relación con la morfina superiores a los 200 mg de morfina, ya que es documentado que dosis superiores de 50 mg de morfina han sido asociadas con un mayor riesgo de provocar muertes por sobredosis. Además, se discute de la utilidad de hacer rotación de opioides, esta se vuelve una opción terapéutica viable en pacientes con dolor crónico cuando los pacientes no logran analgesias aceptables a pesar de la escalada de dosis de un opioide en específico.

Además, en complemento a lo discutido hasta el momento, es conocido que cuando se habla de dolor crónico las personas que lo padecen sufren consecuencias colaterales adicionales al dolor que sienten, el sufrimiento que experimentan estas personas les provoca desarrollar trastornos en el estado anímico en donde es común ver que el dolor crónico va acompañado muchas veces de depresión y trastornos del sueño. Es acá donde los autores mencionan que basados en la escala analgésica de la OMS los medicamentos adyuvantes son medicamentos adicionales que son usados para calmar el miedo y la ansiedad producto del fenómeno del dolor. Desde entonces se han encontrado medicamentos como los antidepresivos y antiepilépticos en los esquemas terapéuticos del dolor crónico.

Según el estudio realizado por Hylands-White, Duarte & Raphael (2016), los adyuvantes en el sentido de la escala de la OMS incluyen ansiolíticos para reducir la ansiedad relacionada con el dolor; hipnóticos para combatir el insomnio relacionado con el dolor; y relajantes musculares para aliviar el espasmo muscular doloroso. Estos medicamentos se pueden agregar en cualquier momento. La combinación con la terapia analgésica ha demostrado con el paso de los años grandes beneficios que son reflejados en un aumento en la adherencia del tratamiento y una mejora en la condición de salud de las personas que tienen este tipo de tratamiento.

Por otro lado, los antidepresivos son ocasionalmente prescritos en casos de personas que padecen de dolor crónico como terapia complementaria para tratar una subsecuente depresión y problemas de sueño relacionados al padecimiento del dolor. Después de los AINES y los opioides, los antidepresivos son los fármacos más usados para el tratamiento del dolor crónico. Por otro lado, se dice que la medicación con antiepilépticos puede igualmente proveer de analgesia en casos de fibromialgia y dolor neuropáticos. La gabapentina y la pregabalina actúan reduciendo la liberación de neurotransmisores excitatorios incluyendo al glutamato, noradrenalina. Además, la carbamazepina es efectiva en el tratamiento de neuralgia del trigémino, pero no para otras condiciones patológicas relacionadas al padecimiento de dolor crónico.

Por otra parte, Gatchel, McGeary, McGeary & Lippe (2014) en su estudio “Interdisciplinary Chronic Pain Management” mencionan que alrededor de 100 personas

adultas en los Estados Unidos sufren de dolor crónico, una gran proporción de estos se menciona que tienen enfermedades relacionadas que pueden agravar la condición, como lo son diabetes mellitus, cardiopatías y cáncer. Por lo tanto, el dolor crónico es claramente un problema mayor de salud pública. Igualmente, las investigaciones arrojan resultados en donde se menciona que la terapia con opioides por periodos prolongados de tiempo está asociada con un incremento de estrés psicológico y atención médica adicional por su utilización, ya que el uso de este tipo de medicación representa un riesgo significativo de abuso de estos. (p.120)

Teniendo en cuenta la idea anterior expuesta por los autores, el seguimiento interdisciplinario se vuelve necesario, una herramienta útil cuando se opta por la utilización de opioides en dolor crónico, porque mediante ella se puede determinar cómo es el comportamiento del individuo en relación con la medicación que está recibiendo, así se disminuye todas los riesgos relacionados a la terapia con opioides en dolor crónico. Además, al abordar integralmente al enfermo se proveen una serie de beneficios que se traducen en una mejora en la calidad de vida de este. Ya que disminuyen los riesgos inherentes a la terapia farmacológica si no que se proveen de servicios adicionales que fortalecen el estado ánimo del individuo mediante terapia psicológica y fortalecimiento físico.

Los anteriores autores reafirman la teoría del abordaje integral cuando también hacen mención de que el dolor crónico debe de tener un abordaje multimodal, hacen especial énfasis en que se debe de existir una distinción entre un abordaje multidisciplinario vs interdisciplinario, ya que existe una confusión generalizada de estos términos. Según con Gatchel, McGeary y entre otros autores también expuestos en el marco referencial hacen referencia a las diferencias de abordajes multimodales

Según los autores, es relevante mencionar que, el tratamiento y la rentabilidad de los programas interdisciplinarios de manejo del dolor han sido bien documentados en la literatura científica. La comunidad científica ha calificado el uso del tratamiento interdisciplinario para tratar el dolor lumbar como una fuerte recomendación que está asociada con una contundente evidencia de generar respuestas positivas para estos pacientes. Ya que se ha explorado la efectividad a largo plazo del tratamiento

interdisciplinario, en donde se ha llegado a observar que esta estrategia terapéutica ha superado en resultados positivos a los abordajes terapéuticos convencionales.

Por tanto, los programas interdisciplinarios de rehabilitación del dolor entran a manejar el dolor desde todos los frentes, combinando las terapias farmacológicas como no farmacológicas, dado que el dolor al ser una experiencia subjetiva al individuo y en donde el agotamiento emocional por parte de la persona que sufre de esta enfermedad es una constante en su cotidianidad. La rehabilitación de estas personas dependerá en grandísima medida del estado ánimo que estas tengan, una persona que tiene una buena salud mental tiene mayor probabilidad de ver las adversidades de su condición con mejor optimismo, por ende, reaccionar mejor al tratamiento.

A nivel farmacéutico todo esto es de suma importancia porque no sólo garantiza la opinión del farmacéutico en la escogencia de la mejor terapia farmacológica según las necesidades del individuo, sino que también el intercambio de conocimiento entre profesionales permite el enriquecimiento de la atención médica por parte de las diferentes disciplinas que conforman las diferentes áreas de atención de las ciencias de la salud.

Importante es resaltar igualmente a, Mills, Torrance & Smith (2016) en su estudio “Identification and Management of Chronic Pain in Primary Care” realizado en Escocia, Reino Unido, donde manifiestan, lo común que es el dolor crónico, siendo un problema complejo y a la vez desafiante. En el cual a su vez menciona el autor que el manejo del dolor crónico debe de proveerse de un enfoque que promueva la rehabilitación y así maximizar la calidad de vida. Es así como las herramientas de detección recientes y las técnicas de intervención breve pueden tener un efecto efectivo para ayudar a la mejora de la condición de estas personas. (p.22)

En base a lo anterior, se observa la necesidad de los abordajes integrales a pesar de lo complejos y desafiante que estos puedan llegar a ser. La finalidad de los programas interdisciplinarios debe de tratar de unir la mayor cantidad de esfuerzos en conjunto por parte de los profesionales los cuales cumplan con la premisa dispuesta por los autores que es tratar de realizar los mayores esfuerzos posibles de rehabilitar al paciente.

Es así como en relación con lo anteriormente dicho, el manejo del dolor como se ha venido mencionando debe de ser una estrategia que busque mejorar la calidad de vida de la persona, y es sí como un manejo psicológico, físico, médico, y farmacéutico en conjunto vienen a complementarse para evitar vacíos que pueda dejar la terapia provista por una sola de las disciplinas médicas actuando de manera individualizada.

En base a lo anterior que mencionaron los autores, Mills, Torrance & Smith (2016), es que es, importante resaltar que, un diagnóstico del dolor crónico es complicado de llevar a cabo. Por lo tanto, es importante una evaluación clínica sólida, con herramientas de detección que puedan servir de manera útil en identificar a los pacientes con riesgo de sufrir dolor crónico, dolor severo o inclusive las complicaciones derivadas de estos. Es por todo esto por lo que, herramientas de diagnóstico son la base que se deben de ser utilizadas para incidir positivamente en la calidad de vida estas personas que sufren en vidas las consecuencias de padecer de dolor crónico.

En relación con lo antes mencionado es importante acotar que el dolor crónico es un fenómeno en el cual muchas veces es difícil identificar cual es la raíz que lo origina, es decir este puede ser la manifestación de cáncer u otras enfermedades crónicas que van degenerando la calidad de vida de la persona que los padece. Es decir, lo anterior conlleva una íntima relación entre lo que los estudiosos del tema han investigado, desarrollado y concluido que guarda relación con el tema de lo crónico que se vuelve un dolor que ocurren con otras condiciones a largo plazo, ya que se estima que un 88% de los pacientes de dolor crónico padecen de otras enfermedades crónicas.

Otro punto importante es que, se puede determinar que una de la comorbilidades más comunes relacionadas al dolor crónico fueron las enfermedades cardiovasculares y la depresión. Es así como, Mills, Torrance & Smith (2016) mencionan la necesidad de realizar más investigaciones sobre el manejo del dolor crónico en los pacientes multimórbidos.

Ellos resaltan que dichas investigaciones son esenciales para optimizar las mejoras en estado de salud, funcionamiento y calidad de vida y posiblemente también mejorar el manejo de sus otras enfermedades crónicas. Es así, tomando en cuenta dicha comorbilidades al programa interdisciplinario puede integrarse diferentes especialidades

médicas como cardiólogos, endocrinólogos, psicólogos y farmacéuticos adicionales al médico que trata el dolor crónico.

Además, como también el farmacéutico cumpliendo su función de experto en medicamentos puede dar lineamientos que busquen que todos los fármacos que deba de tomar el paciente referente a los otros padecimientos crónicos sean bajo un esquema que mejore la adherencia al tratamiento.

Los autores Mills, Torrance & Smith (2016) afirman que un manejo exitoso del dolor crónico en la atención primaria de salud debe de basarse en enfoque multidisciplinario y holístico con el fin de minimizar la experiencia dolorosa tanto como sea posible y enseñar a los pacientes cómo vivir con dolor crónico. Por lo tanto, los médicos deben ir más allá de una búsqueda de como identificar y tratar la patología. Los autores mencionan que sobre la utilidad de las herramientas para evaluar, clasificar y predecir el dolor en la atención primaria.

En ejemplo de esto es la herramienta STaRT Back la cual fue desarrollada en los centros de atención primaria en salud del Reino Unido, cual fue diseñada en ayudar los médicos tratantes en la evaluación y tratamiento de pacientes con riesgo de progresar de dolor agudo a crónico derivado a un dolor de espalda baja. Entre otras serie de herramientas (Tabla 3) usadas alrededor del mundo que son usadas para dar un abordaje integral al padecimiento del dolor.

Un aporte a lo anteriormente mencionado en el estudio realizado por Urtubia & Miranda (2015) llamado “Ejercicio para el manejo del dolor crónico”, el cual hace la diferencia en contextualizar al dolor crónico como aquel que dura más de 3 meses y deja de tener una función protectora útil para individuo. Sin embargo, de acuerdo con la autora el uso de rutinas de ejercicio pensadas para personas con dolor crónico es de gran ayuda, ya que el ejercicio brinda beneficios como lo es optimizando los componentes psicoemocionales del individuo enfermo además ayudar a prevenir eventuales discapacidades derivadas del padecimiento del dolor crónico. (p. 156)

Por lo tanto, con todo lo anterior expuesto por los diferentes estudios, es importante poner en primera relevancia la condición de salud del individuo que padece de dolor

crónico, es decir, la unión de esfuerzos por diferentes de profesionales en salud, como también conocer y hacer de uso de las herramientas como la escala analgésica de la OMS, como también, los diferentes cuestionarios para diagnosticar y cuantificar el dolor. Ya que, es sabido que el dolor es experiencia subjetiva al individuo, justo por es por esto que es necesario recabar la mayor información clínica posible por parte del paciente como también los criterios de los diferentes profesionales garantizara un abordaje integral que tenga consecuencias positivas en el estilo de vida de la persona.

Categoría 3. Avances del uso de los opiáceos disuasorios del abuso como terapia alternativa a los opiáceos de formulaciones tradicionales.

En el siguiente apartado se analizarán una serie de estudios relacionados al uso de opiáceos disuasorios del abuso para poder determinar o no si el uso de estas nuevas formulaciones tiene incidencias positivas en disminuir el riesgo de adicciones por el consumo de opioides en formulaciones tradicionales,

Según Pergolizzi Jr, Raffa, Taylor Jr & Vacalis (2017) en un estudio realizado en los Estados Unidos, llamado “Abuse-deterrent opioids: an update on current approaches and considerations” mencionan que el uso indebido y el abuso de los opioides es un problema de salud pública. En donde, el tratamiento del dolor sigue siendo un reto para la comunidad médica, y el tratamiento con opioides recetados continúa jugando un papel importante para abordar este desafío de tratar el dolor. A la vez mencionan que debe de existir un equilibrio entre el mantenimiento del acceso a los opioides recetados adecuadamente, siempre y cuando esté identificado para el dolor apropiado.

De igual manera los autores mencionan que el mal uso de los opioides se da por razones complejas y son muchas veces multifactoriales, y para responder a este reto hace falta del esfuerzo en conjunto de la comunidad médica-científica, como también de los entes gubernamentales.

La forma más común de abusar de la prescripción de un opioide es mediante de la ingestión de dosis mayores de tabletas/capsulas intactas que fueron prescritas en cierto momento. Sin Embargo, existen otras rutas de administración las cuales permiten una

biodisponibilidad más rápida de la droga, de la que pudiera llegar a ser obtenida mediante la ingestión de comprimidos por vía oral. Según los autores las vías intranasales e intravenosas tienen resultados más rápidos y efectos más potentes, por lo tanto, estas vías de administración están relacionadas con una mayor probabilidad de abuso.

Por otro lado, Fanelli, Sorella & Ghisi (2018) “Morphine sulfate abuse-deterrent formulations for the treatment of chronic pain” realizaron un estudio llamado sobre dos formulaciones disuasorias del abuso del sulfato de morfina para el tratamiento del dolor crónico. En donde, concluyeron que los datos disponibles de la literatura sugieren que ambas formulaciones pueden ofrecer una alternativa con menor potencial de abuso en el tratamiento del dolor crónico. Sin embargo, La evidencia actual sugiere que solo un pequeño porcentaje de los abusadores puede dejar de abusar de las drogas como resultado de reformulación.

Primeramente, las autoras trataron de medir la eficacia de usar una formulación disuasiva de tipo agonista/antagonista (sulfato de morfina/naltrexona). De dicha formulación usada en el estudio, la parte antagonista sólo es liberada si es alterada o manipulada la unidad de dosificación, generando un precipitado síndrome de abstinencia en el usuario. Esta combinación contiene pellets de sulfato de morfina los cuales rodean un centro de naltrexona en concentraciones 100:4 (morfina/naltrexona).

En dicho estudio se analizó que tanta naltrexona es liberada después de la administración por vía oral de la unidad de dosificación. Se realizaron contrastes con otras investigaciones en donde se determinó que, en el 77% los pacientes no tenían una detectable concentración del antagonista en sangre.

Esto es alentador porque hay un porcentaje alto de las personas que utilizaron este medicamento sin hacer mal uso de él, es decir no se alteró la unidad de dosificación del medicamento, garantizando que solamente se liberara el opioide agonista responsable de la acción analgésica.

De igual manera la eficacia de estas formulaciones según el estudio de las autoras ha sido probado en múltiples ensayos clínicos de fase 2 y de fase 3 en pacientes que sufren de dolor crónico no canceroso. Se han realizado ensayos en 5 periodos de 14 días, comprando

la combinación morfina/naltrexona vs morfina de liberación prolongada (ER) en pacientes con dolor moderado a severo producto de una osteoartritis, en donde dichos estudios tuvieron como conclusión que la formulación morfina/naltrexona (MS/N) tuvo una eficacia similar en el alivio del dolor durante el periodo del estudio. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario realizadas en dichos estudios indicaron una comparable biodisponibilidad entre MS/N y ER.

Esto quiere decir que este tipo de formulaciones ambas pueden ser utilizadas ampliamente en el mercado ya que tienen la capacidad de cumplir con el propósito con el que fueron dispuestas, que es el manejo de dolor severo o dolor crónico. Con el aditivo de poseer de una tecnología que les permita disuadir del abuso al usuario confiriendo una ventaja por encima de las formulaciones tradicionales, que podrían ser alteradas para hacer mal uso de las mismas.

Según Fanelli, Sorella & Ghisi (2018) en otros estudios se ha medido la capacidad de disuadir de esta combinación de MS/N, realizada con individuos no adictos, pero consumidores recreacionales-ocasionales mostraron una Cmax más baja y una Tmax más larga con MS/N intacta que con la solución que contenía únicamente sulfato de morfina. En capsulas trituradas las concentraciones de morfina fueron igualadas a lo largo del tiempo en ambas formulaciones, pero con una disminución en los efectos de euforia y por lo tanto “el gusto” en la formulación MS/N intacto como adulterado por trituración es menor en comparación la formulación tradicional de sulfato de morfina.

Por otra parte, Severtson, entre otros autores en el año 2016, publicaron un estudio en donde analizaban si una formulación disuasiva del abuso de oxicodona tenía un impacto directo en la reducción sostenida de la diversión y el abuso. Mediante la observación del comportamiento de la patente Oxycontin de PurduePharma. En donde se observó que desde el año 2010, desde que esta compañía farmacéutica tuvo que hacer cambios forzados la formulación de su producto estrella Oxycontin, debido a la creciente polémica derivada del uso incorrecto por parte de las personas que llevaron al desarrollo de miles de adictos en el territorio estadounidense.

Mediante el estudio se logró observar que posterior a la formulación del Oxycontin el uso recreacional y el abuso de este opioide disminuyeron significativamente

consistentemente durante 5 años que fue el tiempo que duro la investigación. En el cual la tasa de abuso de otras patentes de opioides aumento inicialmente y luego disminuyó, pero con una menor medida a diferencia del Oxycontin luego de su reformulación. Se logró cuantificar una disminución en la cantidad de Oxycontin prescrito por los médicos, pasando de las 1,608,747 prescripciones dispensadas en el 2010 a 1,211,593 prescripciones dispensadas en el año 2015, el cual revela una disminución equivalente del 25%. En contraste hubo aumento en la prescripción de otros opioides con otras formulaciones, lo cual demuestra que después de la reformulación del Oxycontin la población tuvo mayores dificultades de abusar de este medicamento.

Esto es una situación peculiar de analizar dado que con la experiencia posterior a la reformulación del Oxycontin es evidente que la población que abusada de este medicamento experimento dificultades para seguir haciéndolo, esto derivo en que compraran oxiconona producida por otros laboratorios que si les permitiera continuar con el abuso. Es decir, la acción disuasiva aparentemente es efectiva, y esta patente podría ser usada en pacientes que sean buenos candidatos de recibir estos medicamentos por primera vez.

De igual forma según los autores el Programa de centro de envenenamiento de abuso intencional de los Estados Unidos, cuantificó un total de 2159 casos y 19815 casos de otros opioides fueron recibidos durante el periodo de tiempo comprendido en dicha investigación. Según dicho programa se ha observado una tendencia a la baja de los casos de intoxicaciones producidas por Oxycontin posterior a su reformulación en el año 2010.

Figura 19. Casos de intoxicaciones reportadas al Programa Centro de envenenamiento de abuso intencional de los Estados Unido, según patente de opioide.

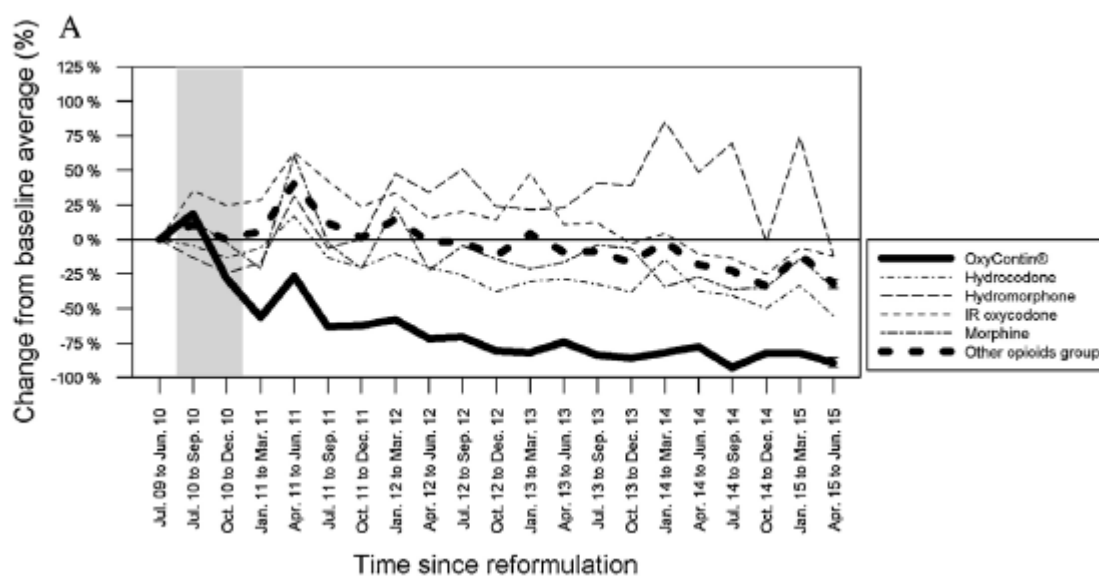


Figura 19. Información descriptiva con respecto a las comparaciones del diseño del estudio, el método de diagnóstico y el entorno clínico según al mal uso y las adicciones a opioides

Nota. (Severtson, y otros, 2016)

De igual manera los autores mencionan que se han creado controversias sobre la efectividad de estas nuevas formulaciones y el valor de estas en si tienen o no la capacidad de disminuir el abuso. Mencionan que existe preocupaciones en la comunidad médica ya que los ADO pueden implicar en que potencialmente se den prescripciones excesivas ya que los prescriptores pueden subestimar el riesgo del abuso de estas sustancias, como también, que se difunda las técnicas para lograr subvertir un mecanismo de vulnerabilizar la formulación del comprimido permitiendo nuevamente el abuso de estos medicamentos. Por último, el cambio, es decir pasar de consumir una patente por otra que permita el abuso y aumentar la dependencia.

Con relación al abuso de los opioides en general es algo difícil de contener pensando únicamente con el uso de opiáceos disuasivos del abuso, dado que a pesar de que estos presenten dificultades de ser vulnerabilizados en su forma física no evitan que varios comprimidos puedan ser ingeridos de una sola vez. Es por esto que la guerra de las adicciones se gana mediante la educación a las poblaciones vulnerables de estar en contacto

con estas sustancias, por ejemplo, pacientes de dolor crónico o de dolor severo, en donde se les hagan seguimientos constantes para determinar si hay una adecuada adherencia al tratamiento o si se empiezan a generar abusos, para generar las estrategias para corregir estas conductas antes de que sea demasiado tarde para el usuario.

En base a un buen seguimiento profesional, Webster, Viscusi, Brown & Dayno (2018) mencionan por su parte que es importante siempre considerar la terapia con opioides para aquellos pacientes con dolor lo suficientemente severo para requerir un tratamiento diario y a largo plazo con estos medicamentos y que a su vez no sean candidatos para estrategias alternativas de reducción de dolor. Y eso es aplicable también a los ADO, ya que los efectos de tolerancia y dependencia de estos no podrán ser suprimidos del todo. Es ahí donde el correcto diagnóstico del dolor y a la vez como este debe de ser tratado, tomando en cuenta las características y las necesidades del individuo se vuelve imprescindible.

Las formulaciones disuasivas del abuso como se ha venido observando actualmente han demostrado estar asociadas con reducciones significativas en las tasas de abuso de los compuestos activos que contienen estas formulaciones, aunque es importante también mencionar que, no reducen la incidencia del consumo abusivo de esos mismos compuestos activos presentes en formulaciones tradicionales. Por otra parte, los ADO disponibles a menudo no evitan el consumo de dosis adicionales de la formulación intacta por vía oral.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

En esta sección se expondrán las conclusiones y recomendaciones obtenidas del análisis documental, realizado con los artículos científicos que fueron contemplados para el desarrollo de esta investigación, con base a la pregunta y objetivos anteriormente propuestos.

Conclusiones

Según el objetivo específico 1

Se llega a la conclusión de que por parte de las autoridades pertinentes si se da una debida relación entre la dosis y el periodo de tratamiento con opioides en el desarrollo de adicciones.

Llegar a desarrollar la adicción como un fenómeno o patología trae consigo una serie de repercusiones multi nivel y pluri factorial que son generadoras a su vez y como efecto domino de las más diversas conductas que atentan contra las más elementales normas de conducta social.

Es necesario un debido y previo análisis sobre las aptitudes de un paciente candidato a ser sujeto de prescripción médica de opioides como tratamiento farmacológico y dictaminar y medicar a partir de los resultados obtenidos de dicho estudio.

Según el objetivo específico 2

Se concluye que el dolor es un fenómeno subjetivo que es difícil de tratar, por lo tanto, el manejo de esta condición debe de ser abordada integralmente.

La escogencia de la terapia farmacológica debería de ser sujeta a programas interdisciplinarios de rehabilitación del dolor, en donde se conjuguen los criterios médico-farmacéuticos, para determinar la pauta farmacológica más eficaz y segura para las necesidades del enfermo de dolor crónico.

Se puede intuir que, hacer de uso de herramientas seguras y eficaces en el tratamiento del dolor crónico son necesarias para incidir en la mejora de la calidad de vida de las personas que padecen de este mal.

Herramientas como la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud, permiten un abordaje escalonado y no antojadizo y seguro que beneficie a estos pacientes

Según el Objetivo Específico 3

Se concluye que, los opiáceos disuasorios del abuso no representan una garantía para disuadir el abuso de los opioides y en consecuencia la aparición de nuevas personas adictas.

Se determina que la experiencia de la reducción de intoxicaciones con Oxycontin se debe en parte a la reformulación disuasiva que este medicamento sufrió, y la disminución en la prescripción post reformulación por parte de los médicos.

Por otra parte, se llega a la conclusión de existe ciertamente un efecto disuasivo presente en estas formulaciones, sin embargo, el efecto disuasivo esta muchas veces pensado para administración inhalatoria o intravenosa, y tanto así en multidosis oral.

Recomendaciones

Se le recomienda a la comunidad médica que enriquezcan sus diagnósticos con los aportes de otras disciplinas del área de salud, para brindar un abordaje integral del dolor.

A los futuros investigadores se les recomienda mantener actualizada la incidencia del uso de opioides no solo en el norte del continente si no también su comportamiento en el reto de América Latina.

Además, investigar si existen con el paso del tiempo formas innovadoras y más precisas de como diagnosticar y tratar el fenómeno del dolor.

A la Caja Costarricense de Seguro Social, se le recomienda la aplicación de protocolos a lo interno de la institución de comités interdisciplinarios conformados por

médicos, farmacéuticos, enfermeros, psicólogos, terapistas físicos que en conjunto emitan criterios que deriven en tratar al dolor crónico desde diversos frentes.

A la Universidad Internacional de las Américas, se le recomienda estudiar y difundir conocimiento sobre las tecnologías disuasivas del abuso en los programas de estudio en los cursos de farmacología como también de farmacia industrial. Con el fin de profundizar como estas tecnologías son útiles para evitar conductas de abuso.

BIBLIOGRAFÍA

- Bipartisan Policy Center. (2019). *Tracking Federal Funding to Combat The Opioid Crisis*. Washington, D.C: BPC.
- Blanco Tarrío, E., Espinosa Almendro , J., Marcos Carreras, H., & Rodríguez López, M. (2004). *Guía de Buena Práctica Clínica en Dolor y su Tratamiento*. Ministerio de Sanidad y Consumo . Madrid: International Marketing & Communications, S.A . Retrieved from https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_dolor_0.pdf
- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2019). *Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (13va Edición ed.). Ciudad de México , México: Mc Graw Hill Education. Retrieved from <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2457>
- Brunton, L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. (2019). *Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (13va Edición ed.). Ciudad de México: McGraw Hill Education.
- Canadian Centre on Substance Use and Addiction. (2017). *Prescription Opioids*. Canadá: CCSA. Retrieved from <https://www.ccsa.ca/prescription-opioids-canadian-drug-summary>
- Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de Costa Rica . (2019). *Intoxicaciones con Analgésicos Narcóticos Reportados al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones en los años 2017, 2018 y 2019*. San José : CNCI.
- Chaverri, J., Zavaleta, E., Díaz, J., Ortiz , A., Alvarez , Alvarez , H., & Zúñiga , H. (2015). Comparación de las Estrategias Analgésicas Más Utilizadas en el Manejo del Dolor Postoperatorio en el Hospital Clínica Bíblica. . *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica* , 66-77.
- Choi, C. Y. (2016). Chronic pain and opiate management. *Disease-a-Month*, 62, 334-345. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.05.013>
- Cicero, T., Surratt, H., & Ellis, M. (2012, Julio 12). Effect of Abuse-Deterrent Formulation of OxyContin. *The New England Journal of Medicina*, 187-189.
- Comisión Interamericana Para el Control del Abuso de Drogas. (2019). *Costa Rica Informe de Evaluación sobre Políticas de Drogas*. Organización de Estados Americanos. Washington D.C: OEA. Retrieved from http://www.cicad.oas.org/mem/reports/7/Full_Eval/Costa%20Rica-7thRd-ESP.pdf
- Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas. (2019). *Mecanismo de Evaluación Multilateral, Estados Unidos Informe de Evaluación Sobre Políticas de Drogas*. Washinton D.C: OEA. Retrieved from http://www.cicad.oas.org/mem/reports/7/Full_Eval/Estados_Unidos-7thRd-ESP.pdf
- Comisión Nacional Contra las Adicciones . (2019). *Informe sobre la Situación del Consumo de Drogas en México*. Comisión Nacional Contra las Adicciones , Secretaria de Salud de la Republica de los Estados Unidos Mexicanos . Ciudad de México : Gobierno de México.

- Compton, W., & Volkow, N. (2005). Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: Concerns and strategies. *Drug and Alcohol Dependence*, 81, 103-107.
- Fishbain,, D., Cole, B., Lewis, J., Rosomoff, H., & Rosomoff, S. (2008). What Percentage of Chronic Nonmalignant Pain Patients Exposed to Chronic Opioid Analgesic Therapy Develop Abuse/Addiction and/or Aberrant Drug-Related Behaviors? A Structured Evidence-Based Review. *Pain Medicine*, 444-459. doi:doi:10.1111/j.1526-4637.2007.00370.x
- Food & Drugs Administration . (2019, Enero 07). *U.S Food & Drug*. Retrieved from Opioid Medications: <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/opioid-medications>
- Food & Drugs Administration. (2019, Enero 07). *Food & Drugs Administration of The United States of America*. Retrieved from <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/opioid-medications>
- Gasior, M., Bond, M., & Malamut, R. (2017). Routes of abuse of prescription opioid analgesics: A review and assessment of the potential impact of abuse-deterrent formulations. *Postgraduate Medicine*, 1-37. doi:http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2016.1120642
- Gatchel, R. J., McGeary , D. D., McGeary , C. A., & Lippe, B. (2014). Interdisciplinary Chronic Pain Management. *American Psychological Association*, 69, 119-130. doi:DOI: 10.1037/a0035514
- Gobierno Nacional de la República de Colombia . (2013). *Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia* . Bogotá D.C: Observatorio de Drogas de Colombia. .
- Gómez, Navas, Aponte, & Betancourt. (2014). Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización. *DYNA*, 158-163. doi:Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización.
- Hernández Sampieri , R., Fernández Collado, C., & Baptista Lucio, M. (2014). *Metodología de la Investigación*. . Ciudad de México: McGraw Hill .
- Hylands-White, N., Duarte , R. V., & Raphael, J. H. (2016). An overview of treatment approaches for chronic pain management. (S.-V. B. Heidelberg, Ed.) *Rheumatology International* , 29-42. doi:DOI 10.1007/s00296-016-3481-8
- Instituto Nacional del Cáncer. (2019). *NIH*. Retrieved from <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/opiaceo>
- Instituto Sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. (2015). *VI Encuesta Nacional 2015 Consumo de Drogas en Costa Rica*. San Jose, Costa Rica.: IAFA.
- Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. (2019). *V Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Población de Educación Secundaria 2018*. San José: IAFA. Retrieved from <https://iafa.go.cr/images/descargables/investigaciones/iafa-encuestanacional-adolescentes-2019-web.pdf>

- Kissin, I. (2013). Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety? *Journal of Pain Research*, 513-529. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712997/pdf/jpr-6-513.pdf>
- KPMG. (2018). *The Opioid Epidemic in Canada: Spotlighting provincial efforts to address the Crisis*. Canada: KPMG. Retrieved from <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/ca/pdf/2018/05/the-opioid-issue-brief.pdf>
- Kroenke, K., Alford, D. P., Argoff, C., Canlas, B., Covington, E., Frank, J. W., . . . Sullivan, M. (2019). Challenges with Implementing the Centers for Disease Control and Prevention Opioid Guideline: A Consensus Panel Report. *Pain Medicine*, 724-735. doi:doi: 10.1093/pm/pny307
- Martínez Sánchez, L. M., Martínez Domínguez, G. I., Gallego González, D., Vallejo Agudelo, J. S., Lopera Valle, J. S., Vargas Grisales, N., & Molina Valencia, J. (2014). Uso de terapias alternativas, desafío actual en el manejo del dolor. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 338-344. Retrieved from http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v21n6/07_revision2.pdf
- Mills, S., Torrance, N., & Smith, B. H. (2016). Identification and Management of Chronic Pain in Primary Care. *PSYCHIATRY IN PRIMARY CARE*, 18(22), 1-9. doi:DOI 10.1007/s11920-015-0659-9
- Ministerio de Salud de la República de Costa Rica. (2015, 12 18). *Ministerio de salud*. Retrieved from <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/requisitos/1462-dosis-maximas-de-productos/file>
- Moorman-Li, R., Motycka, C., Inge, L., Myrand Congdon, J., Hobson, S., & Pokropski, B. (2012). A Review of Abuse-Deterrent Opioid For Chronic Nonmalignant Pain. *Pharmacy & Therapeutics*, 412-418.
- Moulin, D., Clark, A., Speecheley, M., & Morley-Foster, P. (2002). Chronic pain in Canada Prevalence, Treatment, impact and role of opioid analgesia. *Pain Research and Management*, 179-184. doi:<https://doi.org/10.1155/2002/323085>
- Norris, T. L., & Lalchandani, R. (2019). *Porth. Fisiopatología* (10 edición ed.). (M. Consuelo Ayala, Trans.) Barcelona, Cataluña, España: Wolters Kluwer.
- Observatorio Paraguayo de Drogas. (2017). *Informe Nacional de la Situación de Drogas en Paraguay*. Asunción: SENAD. Retrieved from <https://www.issup.net/files/2019-06/Informe%20Nacional%20Situaci%C3%B3n%20de%20Drogas%20en%20Paraguay%202017.pdf>
- Observatorio Uruguayo de Drogas. (2019). *VII Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Población General*. Montevideo: OUD. Retrieved from https://www.gub.uy/junta-nacional-drogas/sites/junta-nacional-drogas/files/documentos/publicaciones/VII_ENCUESTA_NACIONAL_DROGAS_POBLACION_GENERAL_2019.pdf

- Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito. (2016). *III Estudio epidemiológico andino sobre consumo de Drogas en la Población Universitaria De Bolivia*. La Paz: UNODC. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Juan_Carlos_Araneda-Ferrer2/publication/338901573_III_Estudio_epidemiologico_andino_sobre_consumo_de_drogas_en_la_poblacion_universitaria_de_Bolivia_2016/links/5e31dcfaa6fdccd965767163/III-Estudio-epidemiologico-andino
- Organización de los Estados Americanos-CICAD. (2019). *Informe Sobre el Consumo de Drogas En Las Américas 2019*. Washington, D.C: OEA.
- Oriol Salgado , M. (2004). *Lógica de la Acción y Akrasía en Aristóteles*. Madrid: Fundación Universitaria Española.
- Pergolizzi, J., Böger, R. H., Budd, K., Dahan, A., Erdine , S., & Hans, G. (2008). Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly. *Word Institute Of Pain* , 287-313.
- Pinto Núñez, P. (1998, Diciembre). Las Drogas en la Historia. *Revista Científica Salud Uninore*, 13. Retrieved Octubre 17, 2019, from <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/4217/5873>
- Real Academia Española de la Lengua. . (2019, Septiembre 20). *Real Academia Española*. Retrieved from Asociación de Academias de la Lengua Española : <https://dle.rae.es/srv/search?m=30&w=adicci%C3%B3n>
- Rosenblum, A., Marsch, L., & Joseph, H. (2008). Opioids and the Treatment of Chronic Pain: Controversies, Current Status, and Future Directions. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 16(5), 405-416. doi:10.1037/a0013628
- Salwan , A. J., Hagemeler, N. E., & Harirforoosh, S. (2018). Abuse-Deterrent Opioid Formulations: A Key Ingredient in the Recipe to Prevent Opioid Disasters? *Clinic Drug Investigation*, 573-577. doi:<https://doi.org/10.1007/s40261-018-0651-3>
- Sanchez Jiménez , J. (2000). Tratamiento integral del dolor en el enfermo terminal. *Medicina General*, 395-402. Retrieved from <http://www.mgyfsemg.org/medicinageneral/abril2000/395-402.pdf>
- Sandí Brenes, S., & Sandí Esquivel, L. (2015). Dependencia a opioides y su tratamiento. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD*, 87-92.
- Secretaria de Salud de México. (2017). *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco*. Ciudad de México: Secretaria de Salud. Retrieved from https://drive.google.com/file/d/1zIPBiYB3625GBGIW5BX0TT_YQN73eWhR/view
- Secretaria de Salud de México. (2019). *Informe sobre la Situación del Consumo de Drogas en México y su Atención Integral*. Ciudad de México.: Secretaria de Salud de México. Retrieved from https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/477564/Informe_sobre_la_situacion_de_las_drogas_en_Mexico_.pdf

- Secretaría Nacional de Políticas sobre Drogas. (2010). *VI Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio das Redes Pública e Privada de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras*. Brasília: SEND. Retrieved from <https://www.cebrid.com.br/wp-content/uploads/2012/10/VI-Levantamento-Nacional-sobre-o-Consumo-de-Drogas-Psicotr%C3%B3picas-entre-Estudantes-do-Ensino-Fundamental-e-M%C3%A9dio-das-Redes-P%C3%ABlica-e-Privada-de-Ensino-nas-27-Capitais-Brasileiras.pdf>
- Secretaria Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina. (2017). *Estado Autopercibido de Salud en Población Usaria de Tabaco, Alcohol, Marihuana, Cocaína y Sustancias Inyectables*. Buenos Aires: SEDRONAR. Retrieved from <http://observatorio.gob.ar/media/k2/attachments/InformeZEASZyZconsumoZZInyectablesZ5Zmarzo.pdf>
- Severtson, S. G., Ellis, M. S., Kurtz, S. P., Rosenblum, A., Cicerob, T. J., Parrino, M. W., . . . Dart, R. C. (2016). Sustained reduction of diversion and abuse after introduction of an abuse deterrent formulation of extended release oxycodone. *Drug and Alcohol Dependence, 168*, 219-229. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.09.018>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration . (2018). *Key Substance Use And Mental Health Indicators In The United States: Results from the 2017 National Survey On Drug Use and Health* . Fishers Ln, Rockville: Department of Heath & Human Services of The United States of America .
- Turk, D., Wilson , H., & Cahana, A. (2011). Treatment of chronic non-cancer pain. *The Lancet*, 2226-2235. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60402-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60402-9)
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2018). *Analysis of Drug Markets*. Vienna: ONU.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2018). *Analysis of Drug Markets Opiates, cocaine, cannabis, synthetic drugs*. Vienna: United Nations. Retrieved from https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_3_DRUG_MARKETS.pdf
- Urtubia M, V., & Miranda M, A. L. (2015). Ejercicio para manejo del dolor crónico. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile, 26*, 156-166. Retrieved from <http://www.enfermeriaaps.com/portal/wp-content/uploads/2017/04/Ejercicio-para-manejo-del-dolor-cr%C3%B3nico.pdf>
- Vicente Herrero, M., Delgado Bueno, S., Bandrés Moya, F., Ramírez Iñiguez de la Torre, M., & Cepdevila García, L. (2018). Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Revista de la Sociedad Española del Dolor, 228-236*. doi:10.20986/resed.2018.3632/2017
- Vowle, K., McEntee, M., Siyahhan Julnes, P., Frohe, T., NEy, Ney, J., & Van der Goes , D. N. (2015). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *PAIN, 569-576*. doi:<http://dx.doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1>
- Webster , L. R., Viscusi, E. R., Brown , C., & Dayno, J. M. (2018). Human abuse potential studies of abuse-deterrent opioids: lessons from oral and intranasal studies with morphine abuse-

deterrent, extended-release, injection-molded tablets. *Current Medical Research and Opinion*, 893-901. doi:<https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1433144>

Winiiecki, S. (2016). Understanding Abuse Deterrent Opioids. White Oak, Maryland: U.S Food & Drug Administration. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/101970/download>

Zas Tabares, V., Rodríguez Rodríguez, J. R., & Silva Jiménez, E. (2013). El dolor y su manejo en los cuidados paliativos. *Panorama Cuba y Salud*, 41-48. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=50985>

Zeledón, G. (2017). *Perfil Epidemiológico De Intoxicaciones en Costa Rica*. San José Costa Rica: Centro Nacional de Contro de Intoxicaciones.

De acuerdo con la tabla se puede observar que con el paso de los años ha habido un crecimiento sustancial de publicaciones realizadas en las cuales se relaciona el dolor crónico y las adicciones. Esto se hace relevante cuando desde el 1993-2002 donde solo existen 13 el cual menciona estudios, por ejemplo, Miotto & Compton (1996), Goldman (1993) & Kouyanou K, Pither CE, Wessely S (1997) entre otros citados por Kissin (2013) entre otros articulas más que relacionaban temas de “dolor crónico” y “adicciones”.

En contraste con los años 2003-2012 donde se publicaron 51 investigaciones entra las cuales se encuentran, por ejemplo, Tulchinsky et al., (2007), Wilsey, Fishman, Tsodikov, Symreng & Ernest (2008) citados por Kissin (2013) y entre otros artículos que igualmente relación los temas de “dolor crónico” y “adicciones”. Esto significa que empieza a ser evidente que, con el paso de los años, se ha vuelto más prevalente la relación existente entre dolor crónico y adicciones.

Por tanto, se puede observar según los datos de la investigación que desde el año 2003, la adicción a los opioides que es asociada con el tratamiento del dolor crónico no maligno era un tema sin relevancia o importancia para la comunidad médica-científica. Sin embargo, este tema ya comienza a recibir la atención que merece.

Debido a que el acceso a este tipo de medicaciones con el paso de los años ha venido en aumento producto de la constante demanda relacionada al manejo del dolor, en ciertas poblaciones como en Estados Unidos de América, Canadá y ciertos países de

Europa y, por tanto, la población se ve más propensa a sufrir los efectos de tolerancia y dependencia que generan este tipo de medicamentos, si no se siguen las consideraciones necesarias para determinar si el individuo es un buen candidato para usar opioides, como el compromiso de realizar un seguimiento de la terapia que fue prescrita.

Aunado a lo antes dicho, es importante llegar a establecer un entendimiento integral del individuo debida a las diversas situaciones particulares de la condición este, evitando la tolerancia y fomentando el buen manejo de la prescripción médica según sea cada caso, que todo lo antes dicho permita hacer las variaciones pertinentes por parte de las autoridades consecuentes en el área de salud.

Es interesante discutir cómo estas dos investigaciones se contradicen en cierta medida Fishbain y entre otros (2008) vs Kissin (2013). Ya que el estudio realizado en el 2008 indica que no se puede relacionar directamente el uso de opioide en la terapia del dolor crónico no maligno con el desarrollo de las adicciones. De igual forma, sin embargo, es preponderante observar con sumo detenimiento cómo esta relación ha derivado en investigaciones que han crecido sustancialmente con el paso de los años y en beneficio de la humanidad como una forma paliativa y preventiva ante escenarios plurales e inesperados que la misma y necesaria evolución medica viene a plantear en todas las aristas explorables desde cualquier óptica científica.

Por lo tanto, y de manera concatenada la comunidad médica global relaciona de forma correcta y bajo el precepto de causa y efecto que debe de existir una necesaria analogía bajo la cual en todos sus preceptos y extremos deben de generarse potencialmente eventuales adicciones en pacientes de dolor crónico, mismas que sin la debida atención deben de ser generadoras de la problemática indicada.

Por todo lo antes dicho, es que, se hace imperiosamente necesario indicar que en el estudio del 2008 se llegaba a la conclusión de que el porcentaje de los individuos que formaron parte de los ensayos clínicos aproximadamente sólo un 3% generaron adicciones. Lo cual viene de paso a demostrar de forma fehaciente el bajo impacto en el nivel de las adicciones debido a la forma en la cual se manejó la medicación ya que fue pensada para medir eficacia más no seguridad, Esta baja incidencia de adicciones no concuerda con la realidad actual, un contexto en el que se encuentran inmersas muchas de las sociedades del

primer mundo, y en donde además las prescripciones de tratamiento de dolor crónico por largos periodos de tiempo generan conductas de abuso, sobre todo si son mal manejadas por el paciente es por esto mismo que según la investigación de Kissin en el 2013 ha visto un incremento de la creencia que hay una relación entre el dolor crónico y las adicciones.

Este tipo de investigaciones que traen luz y comprensión a la relación existente del manejo de la terapia con opioides en pacientes de dolor crónico son muy importantes, ya que es conocido el alto número de personas alrededor del planeta que padecen de alguna clase de dolor, los aportes como estos son indispensables ya que las conclusiones y las recomendaciones que estos arrojan servirán de criterios de acción en beneficio de los pacientes.

En Canadá Juurlink & Dhalla (2012) realizaron un estudio denominado *“Dependence and Addiction During Chronic Opioid Therapy”* esta investigación se dio por el aumento de adicciones y muertes relacionadas al uso de opioides en Canadá, Por tanto, esta investigación tiene como objetivo estudiar los fenómenos de la dependencia y la adicción durante la terapia del dolor crónico.

Por tanto, se menciona que existe evidencian de altos riesgos relativos al tratamiento del dolor crónico con la adicción. Esto lo sustentan con un ejemplo del estudio Boscarino, Rukstalis, Hoffman et al., (2011) citado por Juurlink & Dhalla (2012) en donde se seleccionó una muestra al azar de más de 2000 mil pacientes tratados en nueve clínicas de atención primaria y tres clínicas de atención especializada, en donde se realizaron entrevistas de diagnóstico. Finalizada la investigación se obtuvo que 35% de los usuarios a terapia de opioides a largo plazo (ciclos de 3 meses por un año) cumplieron con los criterios de DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, publicado por la American Psychiatric Association) relacionados a un trastorno por consumo de opioides

Esto es una problemática que se le traslada a los pacientes que deben de consumir estos medicamentos, ya que este sesgo no permite conocer completamente la dimensión de la terapia con opioides.

Esta investigación contradice igualmente en gran medida al primer estudio realizado por Fishbain y entre otros autores (2008), ya que este nuevo estudio refleja muy bien la

problemática por el consumo de opioides en Estados Unidos y en Canadá. Ya que es bien documentada por la alta mortalidad relacionada al consumo de opioides en dichas naciones. La cual contradice las aseveraciones expuestas por Fishbain et al., (2008) los datos realizados en el estudio del 2008 donde mencionan que el tratamiento con opioides se traduce en porcentajes muy pequeños de nuevos posibles adictos.

Además, de la disposición de gran parte de la comunidad médica de seguir los esquemas terapéuticos para escoger fármacos menos adictivos como los AINES. Ya que estos tienen la ventaja de no producir adicciones y si sin complementados con coadyuvantes como paracetamol o metamizol, los efectos analgésicos se potencian siendo una opción más segura de tratamiento para muchas personas.

También, las observaciones del estudio tienen gran lógica, dado que si se siguiera con rigor la forma en la que se prescriben estas drogas, se siguieran controles en relación con determinar si el individuo es candidato de utilizar opioides y se hiciera uso de fármacos complementarios en el manejo del dolor, las cifras existentes de prevalencia de adicciones y de mortalidad en Norte América no sería la actual.

Por otra parte, en los Estados Unidos de América en el año 2015 Vowles, McEntee, Julnes, Frohe, Ney & Van der Goes realizaron un estudio de revisión sistemática para la International Association of The Study of Pain, denominado, “Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis” Dicho estudio tiene los siguientes resultados que afirman lo siguiente.

Figura 18. Información descriptiva con respecto a las comparaciones del diseño del estudio, el

diagnóstico clínico mal uso y adicciones a					método de y el entorno según al las opioides.
	Misuse, %		Addiction, %		
	Minimum (SD)	Maximum (SD)	Minimum (SD)	Maximum (SD)	
Study design					
Prospective	23.6 (17.0)	24.8 (17.0)	19.5 (20.6)	19.5 (20.6)	
Cross-sectional	37.2 (34.0)	38.2 (33.0)	9.1 (9.4)	10.0 (10.3)	
Retrospective	25.0 (10.7)	26.2 (11.0)	9.1 (5.2)	10.2 (4.9)	
Method of assessment					
Questionnaire	38.2 (35.9)	38.3 (35.9)	2.8 (3.0)	2.8 (3.0)	
Clinical judgment	17.9 (7.9)	19.3 (9.7)	13.0 (7.6)	15.4 (6.9)	
(Semi-) Structured interview	11.0 (—)	11.0 (—)	5.8 (4.9)	5.8 (4.9)	
Urine drug screen (UDS)	29.0 (39.9)	32.0 (37.3)	—	—	
Multiple methods (including UDS)	29.0 (22.8)	30.2 (22.3)	10.9 (9.8)	11.7 (10.0)	

Figura 20. Información descriptiva con respecto a las comparaciones del diseño del estudio, el método de diagnóstico y el entorno clínico según al mal uso y las adicciones a opioides

Nota. ((Vowle, y otros, 2015).

Se determinó mediante el estudio de revisión que, hay una relación considerable de mal uso y de adicciones en los individuos que participaron de tales investigaciones que fueron analizadas por este grupo de expertos. Es decir que el consumo de opioides por largos periodos de tiempo en pacientes con dolor crónico no cancerígeno tiene un riesgo de desarrollar este tipo de malas conductas, Esta información es congruente con la anterior realizada por Juurlink & Dhalla en el año 2012.

Además, esto también es tangible socialmente en ciertas partes del mundo dado a las realidades de como se ha venido mencionando el letargo existente a las adicciones en ciertas partes del continente americano. En donde la calidad de las personas de estos países se ha visto afectada por malos usos con la terapia de opioides.

Es, por tanto, en relación a todo lo expuesto anteriormente, se determina que existe una relación de la dosis y de la duración del tratamiento con el desarrollo de potenciales adicciones. Y, por lo tanto, deben de seguirse las recomendaciones y criterios científicos para considerar la terapia con opioides. Es decir, la terapia con opioides puede llegar a ser efectiva para aliviar el dolor, sin embargo, esta terapia debe de ser bien elaborada de acuerdo con los criterios de necesidad de la persona enferma y complementada con otras

familias de analgésicos que ayuden a disminuir los potenciales riesgos de adicción si se opta usar opioides en el manejo del dolor crónico no cancerígeno.

La responsabilidad por parte del personal de salud que brinda los servicios de atención del dolor, como también por parte del paciente debe de convertirse en la dupla que incida en la mejora de salud del paciente, como también una disminución de la problemática de la drogadicción ligada a la adicción de opioides como la que es conocida en ciertas partes del continente americano en países como Estados Unidos y Canadá.

Categoría 2. Eficacia del manejo terapéutico del dolor crónico mediante programas interdisciplinarios de atención.

En la siguiente sección se analizará la eficacia del manejo terapéutico del dolor crónico, haciendo uso de programas interdisciplinarios de atención del dolor.

De acuerdo con Choi (2016) realizó un estudio en los Estados Unidos llamado “Chronic pain and opiate management” en el cual la autora realiza una retrospectiva de la importancia del dolor y la problemática de este. En dicho estudio se menciona que desde los años 90 la American Pain Society propuso la determinación del dolor como un 5to signo vital. En donde se vuelve necesario el entrenamiento de médicos y enfermeras que traten el dolor con la seriedad de caso. A estos llamados es importante mencionar la buena recepción que tuvo, ya que otras organizaciones se unieron en adoptar y seguir las recomendaciones de dar una respuesta efectiva en el tratamiento del dolor en los pacientes.

Es por lo anterior, que, el manejo del dolor es de gran importancia debido a que las personas que lo sufren empiezan a experimentar un deterioro constante de su calidad de vida. Por tanto, un dolor mal tratado impide al usuario que lo sufra un desarrollo normal de sus tareas cotidianas. Siendo el dolor un síntoma que tiene ramificaciones negativas en las relaciones del individuo a nivel familiar, laboral y social, sin olvidar además el coste económico que este significa. No hay que olvidar que el dolor es una sensación subjetiva y por lo tanto es difícil de medir, diagnosticar y por último tratar, se debe de entender al dolor como algo más complejo de lo que se imagina.

Al ser el dolor algo difícil de comprender las estrategias en coordinación por parte de diferentes profesionales en salud, provee de un abanico de una serie servicios en salud

que vayan en conjunto a dar respuesta a cada una de las áreas que conforman el estado de bienestar del individuo y causas del dolor

Por otra parte, Hylands-White, Duarte & Raphael (2016) es su estudio “An overview of treatment approaches for chronic pain management” menciona que la terapia convencional con analgésicos orales son siempre el primer tratamiento que es usado, debido a que son de acción rápida, barata y relativamente segura para solucionar el problema del dolor. Además, según los resultados obtenidos en dicho estudio se menciona que el uso de este tipo de terapias significa un beneficio, debido a la gran variedad de fármacos analgésicos que se pueden considerar y disponer para el tratamiento del dolor (p. 29).

Esto quiere decir, que, al tratar el dolor desde diversos frentes la terapia farmacológica significara siempre una de las partes más importantes en la intervención de la sensación dolorosa. La misma, sin embargo, no debe darse de forma antojadiza, al contrario, debe de ser bien pensada, tomando en cuenta al individuo enfermo como un ente integral en donde la administración de medicamentos se vuelve un complemento más no un todo.

Partiendo del precepto costo-beneficio, lo que se busca es el beneficio del paciente, el cual no debe de incurrir en el gasto de terapia costosa, más únicamente la necesaria, como también a toda la otra gama de efectos adversos relacionado al consumo de medicamentos puede ser evitada.

Por su parte, Hyland-White, Duarte & Raphael (2016) aportan mencionando que, en la práctica médica, los pacientes tienden a alcanzar su propia dosis máxima de opioides, a la que ya no pueden aceptar ningún aumento adicional por de los efectos secundarios relacionados. Ciertamente en el estudio se discute la existencia de revisiones recientes las cuales han sugerido que los opioides usados en el dolor crónico tienen una buena eficacia a corto plazo en condiciones de dolor musculoesquelético y neuropático, pero hay menos evidencia de eficacia a largo plazo más allá de seis meses. Esto se debe aparentemente a la tolerancia que producen los opioides a largo plazo.

Una vez queda en evidencia que la escogencia de analgésicos debe de ser pensada de manera integral y no antojadiza. Esto en el entendido de que, se deben de disminuir lo más posibles los riesgos relacionados a la terapia, posibles efectos colaterales por ejemplo el estreñimiento y depresión respiratoria por el uso de opioides y en el peor de los casos en el desarrollo de dependencia a estos. Se debe de hacer todos los esfuerzos interdisciplinarios para diagnosticar de la manera más certera la magnitud de la sensación dolorosa.

Para evitar efectos adversos que más bien perjudiquen en el corto y mediano plazo la calidad de vida del enfermo. Herramientas como la escala analgésica de la OMS, es la base de la estrategia farmacológica la cual provee de las recomendaciones que contienen AINES, opioides débiles, opioides fuertes y coadyuvantes como paracetamol, metamizol, antidepresivos, antiepilépticos entre otros.

Fármacos que serán estudiados según los requerimientos obtenidos mediante la exploración médica y los diferentes cuestionarios del diagnóstico del dolor. Además, los programas interdisciplinarios permiten el intercambio de conocimientos de manera respetuosa siempre con la visión de buscar un beneficio al corto, y largo del plazo del paciente. Es decir, el intercambio de criterios médico-farmacéutico debe de ser la dupla que genere el abordaje farmacológico ideal en pacientes con dolor, tratando así de disminuir la mayor cantidad de riesgos relacionados con el uso de medicamentos.

Con relación a lo anterior, estas ideas son reafirmadas, por Choi (2016) menciona que en la terapia se reduzcan los riesgos asociados a la prescripción de los fármacos dispuestos en estos algoritmos de tratamiento. Según la autora se discute la necesidad de la reducción de los riesgos ligados a la prescripción de opioides. Dichos riesgos según las investigaciones pueden ser cuantificados o medidos mediante evaluaciones de un historial de dependencia de sustancias, el contenga antecedentes personales o familiares del individuo en cuestión.

En relación con lo anterior, según los aportes realizados por la autora se resalta la aplicación de las herramientas que miden el riesgo de uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Profundizando en las mismas menciona que, en Estados Unidos se ha venido haciendo una necesidad de utilizar cuestionarios como lo son la Herramienta de Riesgo de

Opioides (ORT) por sus siglas en ingles. Estos cuestionarios no van necesariamente a dictar si el paciente es candidato o no al uso de opioides, al contrario, indica la frecuencia y la intensidad de monitoreo que debe de someterse el paciente durante el periodo de tratamiento.

Las reducciones del riesgo asociado a la prescripción deben de garantizarse mediante, acciones como lo es establecer los límites de la pauta terapéutica, es decir, incrementando la frecuencia de visitas a la consulta médica, dispensando cantidades limitadas de la medicación, prescribiendo opioides de acción o liberación prolongada con un menor valor comercial en la calle, análisis de drogas más frecuentes, recuento de píldoras y un acompañamiento psicológico.

En conclusión en relación a la terapia de opioides en el manejo del dolor crónico el estudio menciona la necesidad de realizar seguimientos de rutina a los usuarios de estas medicaciones, es decir, chequeos de rutina aleatorizados son recomendados antes y durante el tratamiento con opioides para todos los pacientes con dolor crónico, con la finalidad de determinar la presencia de alguna otra droga ilícita, medicación farmacológica no reportada, uso de alcohol que pudiera demostrar las tendencias adictivas del usuario.

Sumado a lo anterior es importante mencionar de igual manera que las recomendaciones de la APS/AAPMM es que no se deben de hacer recomendaciones de usar dosis equianalgésicas entre opioides en relación con la morfina superiores a los 200 mg de morfina, ya que es documentado que dosis superiores de 50 mg de morfina han sido asociadas con un mayor riesgo de provocar muertes por sobredosis. Además, se discute de la utilidad de hacer rotación de opioides, esta se vuelve una opción terapéutica viable en pacientes con dolor crónico cuando los pacientes no logran analgesias aceptables a pesar de la escalada de dosis de un opioide en específico

Además, en complemento a lo discutido hasta el momento, es conocido que cuando se habla de dolor crónico las personas que lo padecen sufren consecuencias colaterales adicionales al dolor que sienten, el sufrimiento que experimentan estas personas les provoca desarrollar trastornos en el estado anímico en donde es común ver que el dolor crónico va acompañado muchas veces de depresión y trastornos del sueño. Es acá donde los autores mencionan que basados en la escala analgésica de la OMS los medicamentos

adyuvantes son medicamentos adicionales que son usados para calmar el miedo y la ansiedad producto del fenómeno del dolor. Desde entonces se han encontrado medicamentos como los antidepresivos y antiepilépticos en los esquemas terapéuticos del dolor crónico.

Según el estudio realizado por Hylands-White, Duarte & Raphael (2016), los adyuvantes en el sentido de la escala de la OMS incluyen ansiolíticos para reducir la ansiedad relacionada con el dolor; hipnóticos para combatir el insomnio relacionado con el dolor; y relajantes musculares para aliviar el espasmo muscular doloroso. Estos medicamentos se pueden agregar en cualquier momento. La combinación con la terapia analgésica ha demostrado con el paso de los años grandes beneficios que son reflejados en un aumento en la adherencia del tratamiento y una mejora en la condición de salud de las personas que tienen este tipo de tratamiento.

Por otro lado, los antidepresivos son ocasionalmente prescritos en casos de personas que padecen de dolor crónico como terapia complementaria para tratar una subsecuente depresión y problemas de sueño relacionados al padecimiento del dolor. Después de los AINES y los opioides, los antidepresivos son los fármacos más usados para el tratamiento del dolor crónico. Por otro lado, se dice que la medicación con antiepilépticos puede igualmente proveer de analgesia en casos de fibromialgia y dolor neuropáticos. La gabapentina y la pregabalina actúan reduciendo la liberación de neurotransmisores excitatorios incluyendo al glutamato, noradrenalina. Además, la carbamazepina es efectiva en el tratamiento de neuralgia del trigémino, pero no para otras condiciones patológicas relacionadas al padecimiento de dolor crónico.

Por otra parte, Gatchel, McGeary, McGeary & Lippe (2014) en su estudio “Interdisciplinary Chronic Pain Management” mencionan que alrededor de 100 personas adultas en los Estados Unidos sufren de dolor crónico, una gran proporción de estos se menciona que tienen enfermedades relacionadas que pueden agravar la condición, como lo son diabetes mellitus, cardiopatías y cáncer. Por lo tanto, el dolor crónico es claramente un problema mayor de salud pública. Igualmente, las investigaciones arrojan resultados en donde se menciona que la terapia con opioides por periodos prolongados de tiempo está asociada con un incremento de estrés psicológico y atención médica adicional por su

utilización, ya que el uso de este tipo de medicación representa un riesgo significativo de abuso de estos (p. 120).

Teniendo en cuenta la idea anterior expuesta por los autores, el seguimiento interdisciplinario se vuelve necesario, una herramienta útil cuando se opta por la utilización de opioides en dolor crónico, porque mediante ella se puede determinar cómo es el comportamiento del individuo en relación con la medicación que está recibiendo, así se disminuye todos los riesgos relacionados a la terapia con opioides en dolor crónico. Además, al abordar integralmente al enfermo se proveen una serie de beneficios que se traducen en una mejora en la calidad de vida de este. Ya que disminuyen los riesgos inherentes a la terapia farmacológica si no que se proveen de servicios adicionales que fortalecen el estado ánimo del individuo mediante terapia psicológica y fortalecimiento físico.

Los anteriores autores reafirman la teoría del abordaje integral cuando también hacen mención de que el dolor crónico debe de tener un abordaje multimodal, hacen especial énfasis en que se debe de existir una distinción entre un abordaje multidisciplinario vs interdisciplinario, ya que existe una confusión generalizada de estos términos. Según con Gatchel, McGeary y entre otros autores también expuestos en el marco referencial hacen referencia a las diferencias de abordajes multimodales.

Según los autores, es relevante mencionar que, el tratamiento y la rentabilidad de los programas interdisciplinarios de manejo del dolor han sido bien documentados en la literatura científica. La comunidad científica ha calificado el uso del tratamiento interdisciplinario para tratar el dolor lumbar como una fuerte recomendación que está asociada con una contundente evidencia de generar respuestas positivas para estos pacientes. Ya que se ha explorado la efectividad a largo plazo del tratamiento interdisciplinario, en donde se ha llegado a observar que esta estrategia terapéutica ha superado en resultados positivos a los abordajes terapéuticos convencionales.

Por tanto, los programas interdisciplinarios de rehabilitación del dolor entran a manejar el dolor desde todos los frentes, combinando las terapias farmacológicas como no farmacológicas, dado que el dolor al ser una experiencia subjetiva al individuo y en donde el agotamiento emocional por parte de la persona que sufre de esta enfermedad es una

constante en su cotidianidad. La rehabilitación de estas personas dependerá en grandísima medida del estado ánimo que estas tengan, una persona que tiene una buena salud mental tiene mayor probabilidad de ver las adversidades de su condición con mejor optimismo, por ende, reaccionar mejor al tratamiento.

A nivel farmacéutico todo esto es de suma importancia porque no sólo garantiza la opinión del farmacéutico en la escogencia de la mejor terapia farmacológica según las necesidades del individuo, sino que también el intercambio de conocimiento entre profesionales permite el enriquecimiento de la atención médica por parte de las diferentes disciplinas que conforman las diferentes áreas de atención de las ciencias de la salud.

Importante es resaltar igualmente a, Mills, Torrance & Smith (2016) en su estudio “Identification and Management of Chronic Pain in Primary Care” realizado en Escocia, Reino Unido, donde manifiestan, lo común que es el dolor crónico, siendo un problema complejo y a la vez desafiante. En el cual a su vez menciona el autor que el manejo del dolor crónico debe de proveerse de un enfoque que promueva la rehabilitación y así maximizar la calidad de vida. Es así como las herramientas de detección recientes y las técnicas de intervención breve pueden tener un efecto efectivo para ayudar a la mejora de la condición de estas personas (p. 22).

En base a lo anterior, se observa la necesidad de los abordajes integrales a pesar de lo complejos y desafiante que estos puedan llegar a ser. La finalidad de los programas interdisciplinarios debe de tratar de unir la mayor cantidad de esfuerzos en conjunto por parte de los profesionales los cuales cumplan con la premisa dispuesta por los autores que es tratar de realizar los mayores esfuerzos posibles de rehabilitar al paciente.

Es así como en relación con lo anteriormente dicho, el manejo del dolor como se ha venido mencionando debe de ser una estrategia que busque mejorar la calidad de vida de la persona, y es sí como un manejo psicológico, físico, médico, y farmacéutico en conjunto vienen a complementarse para evitar vacíos que pueda dejar la terapia provista por una sola de las disciplinas médicas actuando de manera individualizada.

En base a lo anterior que mencionaron los autores, Mills, Torrance & Smith (2016), es que es, importante resaltar que, un diagnóstico del dolor crónico es complicado de llevar

a cabo. Por lo tanto, es importante una evaluación clínica sólida, con herramientas de detección que puedan servir de manera útil en identificar a los pacientes con riesgo de sufrir dolor crónico, dolor severo o inclusive las complicaciones derivadas de estos. Es por todo esto por lo que, herramientas de diagnóstico son la base que se deben de ser utilizadas para incidir positivamente en la calidad de vida estas personas que sufren en vidas las consecuencias de padecer de dolor crónico.

En relación con lo antes mencionado es importante acotar que el dolor crónico es un fenómeno en el cual muchas veces es difícil identificar cual es la raíz que lo origina, es decir este puede ser la manifestación de cáncer u otras enfermedades crónicas que van degenerando la calidad de vida de la persona que los padece. Es decir, lo anterior conlleva una íntima relación entre lo que los estudiosos del tema han investigado, desarrollado y concluido que guarda relación con el tema de lo crónico que se vuelve un dolor que ocurren con otras condiciones a largo plazo, ya que se estima que un 88% de los pacientes de dolor crónico padecen de otras enfermedades crónicas.

Otro punto importante es que, se puede determinar que una de la comorbilidades más comunes relacionadas al dolor crónico fueron las enfermedades cardiovasculares y la depresión. Es así como, Mills, Torrance & Smith (2016) mencionan la necesidad de realizar más investigaciones sobre el manejo del dolor crónico en los pacientes multimórbidos.

Ellos resaltan que dichas investigaciones son esenciales para optimizar las mejoras en estado de salud, funcionamiento y calidad de vida y posiblemente también mejorar el manejo de sus otras enfermedades crónicas. Es así, tomando en cuenta dicha comorbilidades al programa interdisciplinario puede integrarse diferentes especialidades médicas como cardiólogos, endocrinólogos, psicólogos y farmacéuticos adicionales al médico que trata el dolor crónico.

Además, como también el farmacéutico cumpliendo su función de experto en medicamentos puede dar lineamientos que busquen que todos los fármacos que deba de tomar el paciente referente a los otros padecimientos crónicos sean bajo un esquema que mejore la adherencia al tratamiento.

Los autores Mills, Torrance & Smith (2016) afirman que un manejo exitoso del dolor crónico en la atención primaria de salud debe basarse en enfoque multidisciplinario y holístico con el fin de minimizar la experiencia dolorosa tanto como sea posible y enseñar a los pacientes cómo vivir con dolor crónico. Por lo tanto, los médicos deben ir más allá de una búsqueda de cómo identificar y tratar la patología. Los autores mencionan que sobre la utilidad de las herramientas para evaluar, clasificar y predecir el dolor en la atención primaria.

En ejemplo de esto es la herramienta STaRT Back la cual fue desarrollada en los centros de atención primaria en salud del Reino Unido, cual fue diseñada en ayudar los médicos tratantes en la evaluación y tratamiento de pacientes con riesgo de progresar de dolor agudo a crónico derivado a un dolor de espalda baja. Entre otras serie de herramientas (Tabla 3) usadas alrededor del mundo que son usadas para dar un abordaje integral al padecimiento del dolor.

Un aporte a lo anteriormente mencionado en el estudio realizado por Urtubia & Miranda (2015) llamado “Ejercicio para el manejo del dolor crónico”, el cual hace la diferencia en contextualizar al dolor crónico como aquel que dura más de 3 meses y deja de tener una función protectora útil para individuo. Sin embargo, de acuerdo con la autora el uso de rutinas de ejercicio pensadas para personas con dolor crónico es de gran ayuda, ya que el ejercicio brinda beneficios como lo es optimizando los componentes psico-emocionales del individuo enfermo además ayudar a prevenir eventuales discapacidades derivadas del padecimiento del dolor crónico (p. 156).

Por lo tanto, con todo lo anterior expuesto por los diferentes estudios, es importante poner en primera relevancia la condición de salud del individuo que padece de dolor crónico, es decir, la unión de esfuerzos por diferentes de profesionales en salud, como también conocer y hacer de uso de las herramientas como la escala analgésica de la OMS, como también, los diferentes cuestionarios para diagnosticar y cuantificar el dolor. Ya que, es sabido que el dolor es experiencia subjetiva al individuo, justo por es por esto que es necesario recabar la mayor información clínica posible por parte del paciente como también los criterios de los diferentes profesionales garantizara un abordaje integral que tenga consecuencias positivas en el estilo de vida de la persona.

Categoría 3. Avances del uso de los opiáceos disuasorios del abuso como terapia alternativa a los opiáceos de formulaciones tradicionales.

En el siguiente apartado se analizarán una serie de estudios relacionados al uso de opiáceos disuasorios del abuso para poder determinar o no si el uso de estas nuevas formulaciones tiene incidencias positivas en disminuir el riesgo de adicciones por el consumo de opioides en formulaciones tradicionales.

Según Pergolizzi Jr, Raffa, Taylor Jr & Vacalis (2017) en un estudio realizado en los Estados Unidos, llamado “Abuse-deterrent opioids: an update on current approaches and considerations” mencionan que el uso indebido y el abuso de los opioides es un problema de salud pública. En donde, el tratamiento del dolor sigue siendo un reto para la comunidad médica, y el tratamiento con opioides recetados continúa jugando un papel importante para abordar este desafío de tratar el dolor. A la vez mencionan que debe existir un equilibrio entre el mantenimiento del acceso a los opioides recetados adecuadamente, siempre y cuando esté identificado para el dolor apropiado.

De igual manera los autores mencionan que el mal uso de los opioides se da por razones complejas y son muchas veces multifactoriales, y para responder a este reto hace falta del esfuerzo en conjunto de la comunidad médica-científica, como también de los entes gubernamentales.

La forma más común de abusar de la prescripción de un opioide es mediante de la ingestión de dosis mayores de tabletas/capsulas intactas que fueron prescritas en cierto momento. Sin embargo, existen otras rutas de administración las cuales permiten una biodisponibilidad más rápida de la droga, de la que pudiera llegar a ser obtenida mediante la ingestión de comprimidos por vía oral. Según los autores las vías intra-nasales e intravenosas tienen resultados más rápidos y efectos más potentes, por lo tanto, estas vías de administración están relacionadas con una mayor probabilidad de abuso.

Por otro lado, Fanelli, Sorella & Ghisi (2018) “Morphine sulfate abuse-deterrent formulations for the treatment of chronic pain” realizaron un estudio llamado sobre dos formulaciones disuasorias del abuso del sulfato de morfina para el tratamiento del dolor

crónico. En donde, concluyeron que los datos disponibles de la literatura sugieren que ambas formulaciones pueden ofrecer una alternativa con menor potencial de abuso en el tratamiento del dolor crónico. Sin embargo, La evidencia actual sugiere que solo un pequeño porcentaje de los abusadores puede dejar de abusar de las drogas como resultado de reformulación.

Primeramente, las autoras trataron de medir la eficacia de usar una formulación disuasiva de tipo agonista/antagonista (sulfato de morfina/naltrexona). De dicha formulación usada en el estudio, la parte antagonista sólo es liberada si es alterada o manipulada la unidad de dosificación, generando un precipitado síndrome de abstinencia en el usuario. Esta combinación contiene pellets de sulfato de morfina los cuales rodean un centro de naltrexona en concentraciones 100:4 (morfina/naltrexona).

En dicho estudio se analizó que tanta naltrexona es liberada después de la administración por vía oral de la unidad de dosificación. Se realizaron contrastes con otras investigaciones en donde se determinó que, en el 77% los pacientes no tenían una detectable concentración del antagonista en sangre.

Esto es alentador porque hay un porcentaje alto de las personas que utilizaron este medicamento sin hacer mal uso de él, es decir no se alteró la unidad de dosificación del medicamento, garantizando que solamente se liberara el opioide agonista responsable de la acción analgésica.

De igual manera la eficacia de estas formulaciones según el estudio de las autoras ha sido probado en múltiples ensayos clínicos de fase 2 y de fase 3 en pacientes que sufren de dolor crónico no canceroso. Se han realizado ensayos en 5 periodos de 14 días, comprando la combinación morfina/naltrexona vs morfina de liberación prolongada (ER) en pacientes con dolor moderado a severo producto de una osteoartritis, en donde dichos estudios tuvieron como conclusión que la formulación morfina/naltrexona (MS/N) tuvo una eficacia similar en el alivio del dolor durante el periodo del estudio. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario realizadas en dichos estudios indicaron una comparable biodisponibilidad entre MS/N y ER.

Esto quiere decir que este tipo de formulaciones ambas pueden ser utilizadas ampliamente en el mercado ya que tienen la capacidad de cumplir con el propósito con el que fueron dispuestas, que es el manejo de dolor severo o dolor crónico. Con el aditivo de poseer de una tecnología que les permita disuadir del abuso al usuario confiriendo una ventaja por encima de las formulaciones tradicionales, que podrían ser alteradas para hacer mal uso de las mismas.

Según Fanelli, Sorella & Ghisi (2018) en otros estudios se ha medido la capacidad de disuadir de esta combinación de MS/N, realizada con individuos no adictos, pero consumidores recreacionales-ocasionales mostraron una Cmax más baja y una Tmax más larga con MS/N intacta que con la solución que contenía únicamente sulfato de morfina. En capsulas trituradas las concentraciones de morfina fueron igualadas a lo largo del tiempo en ambas formulaciones, pero con una disminución en los efectos de euforia y por lo tanto “el gusto” en la formulación MS/N intacto como adulterado por trituración es menor en comparación la formulación tradicional de sulfato de morfina.

Por otra parte, Severtson, entre otros autores en el año 2016, publicaron un estudio en donde analizaban si una formulación disuasiva del abuso de oxicodona tenía un impacto directo en la reducción sostenida de la diversión y el abuso. Mediante la observación del comportamiento de la patente Oxycontin de PurduePharma. En donde se observó que desde el año 2010, desde que esta compañía farmacéutica tuvo que hacer cambios forzados la formulación de su producto estrella Oxycontin, debido a la creciente polémica derivada del uso incorrecto por parte de las personas que llevaron al desarrollo de miles de adictos en el territorio estadounidense.

Mediante el estudio se logró observar que posterior a la formulación del Oxycontin el uso recreacional y el abuso de este opioide disminuyeron significativamente consistentemente durante 5 años que fue el tiempo que duro la investigación. En el cual la tasa de abuso de otras patentes de opioides aumento inicialmente y luego disminuyó, pero con una menor medida a diferencia del Oxycontin luego de su reformulación. Se logró cuantificar una disminución en la cantidad de Oxycontin prescrito por los médicos, pasando de las 1.608.747 prescripciones dispensadas en el 2010 a 1,211,593 prescripciones dispensadas en el año 2015, el cual revela una disminución equivalente del 25%. En

contraste hubo aumento en la prescripción de otros opioides con otras formulaciones, lo cual demuestra que después de la reformulación del Oxycontin la población tuvo mayores dificultades de abusar de este medicamento.

Esto es una situación peculiar de analizar dado que con la experiencia posterior a la reformulación del Oxycontin es evidente que la población que abusada de este medicamento experimento dificultades para seguir haciéndolo, esto derivó en que compraran oxiconona producida por otros laboratorios que si les permitiera continuar con el abuso. Es decir, la acción disuasiva aparentemente es efectiva, y esta patente podría ser usada en pacientes que sean buenos candidatos de recibir estos medicamentos por primera vez.

De igual forma según los autores el Programa de centro de envenenamiento de abuso intencional de los Estados Unidos, cuantificó un total de 2159 casos y 19815 casos de otros opioides fueron recibidos durante el periodo de tiempo comprendido en dicha investigación. Según dicho programa se ha observado una tendencia a la baja de los casos de intoxicaciones producidas por Oxycontin posterior a su reformulación en el año 2010.

Figura 19. Casos de intoxicaciones reportadas al Programa Centro de envenenamiento de abuso intencional de los Estados Unidos, según patente de opioide.

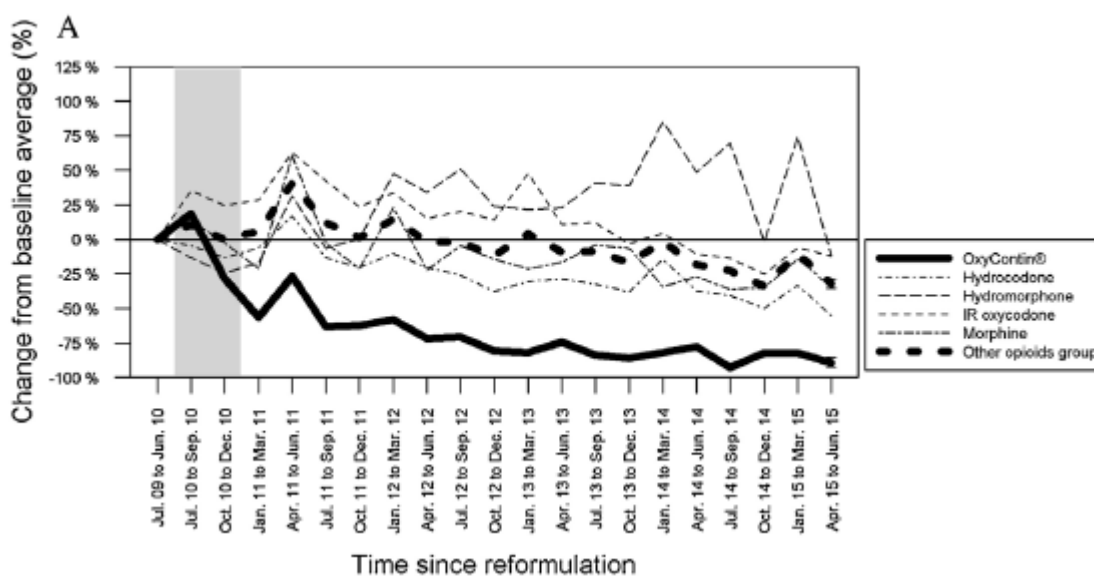


Figura 21. Información descriptiva con respecto a las comparaciones del diseño del estudio, el método de diagnóstico y el entorno clínico según al mal uso y las adicciones a opioides

Nota. (Severtson, et al., 2016).

De igual manera los autores mencionan que se han creado controversias sobre la efectividad de estas nuevas formulaciones y el valor de estas en si tienen o no la capacidad de disminuir el abuso. Mencionan que existe preocupaciones en la comunidad médica ya que los ADO pueden implicar en que potencialmente se den prescripciones excesivas ya que los prescriptores pueden subestimar el riesgo del abuso de estas sustancias, como también, que se difunda las técnicas para lograr subvertir un mecanismo de vulnerabilizar la formulación del comprimido permitiendo nuevamente el abuso de estos medicamentos. Por último, el cambio, es decir pasar de consumir una patente por otra que permita el abuso y aumentar la dependencia.

Con relación al abuso de los opioides en general es algo difícil de contener pensando únicamente con el uso de opiáceos disuasivos del abuso, dado que a pesar de que estos presenten dificultades de ser vulnerabilizados en su forma física no evitan que varios comprimidos puedan ser ingeridos de una sola vez. Es por esto que la guerra de las adicciones se gana mediante la educación a las poblaciones vulnerables de estar en contacto con estas sustancias, por ejemplo, pacientes de dolor crónico o de dolor severo, en donde se les hagan seguimientos constantes para determinar si hay una adecuada adherencia al tratamiento o si se empiezan a generar abusos, para generar las estrategias para corregir estas conductas antes de que sea demasiado tarde para el usuario.

Con base en un buen seguimiento profesional, Webster, Viscusi, Brown & Dayno (2018) mencionan por su parte que es importante siempre considerar la terapia con opioides para aquellos pacientes con dolor lo suficientemente severo para requerir un tratamiento diario y a largo plazo con estos medicamentos y que a su vez no sean candidatos para estrategias alternativas de reducción dolor. Y eso es aplicable también a los ADO, ya que los efectos de tolerancia y dependencia de estos no podrán ser suprimidos del todo. Es ahí donde el correcto diagnóstico del dolor y a la vez como este debe de ser tratado, tomando en cuenta las características y las necesidades del individuo se vuelve imprescindible.

Las formulaciones disuasivas del abuso como se ha venido observando actualmente, han demostrado estar asociadas con reducciones significativas en las tasas de abuso de los compuestos activos que contienen estas formulaciones, aunque es importante también

mencionar que, no reducen la incidencia del consumo abusivo de esos mismos compuestos activos presentes en formulaciones tradicionales. Por otra parte, los ADO disponibles a menudo no evitan el consumo de dosis adicionales de la formulación intacta por vía oral.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

En esta sección se expondrán las conclusiones y recomendaciones obtenidas del análisis documental, realizado con los artículos científicos que fueron contemplados para el desarrollo de esta investigación, con base a la pregunta y objetivos anteriormente propuestos.

Conclusiones

Según el objetivo específico 1

Se llega a la conclusión de que por parte de las autoridades pertinentes sí se da una debida relación entre la dosis y el período de tratamiento con opioides en el desarrollo de adicciones.

Llegar a desarrollar la adicción como un fenómeno o patología trae consigo una serie de repercusiones multi-nivel y pluri-factorial que son generadoras a su vez y como efecto domino de las más diversas conductas que atentan contra las más elementales normas de conducta social.

Es necesario un debido y previo análisis sobre las aptitudes de un paciente candidato a ser sujeto de prescripción médica de opioides como tratamiento farmacológico y dictaminar y medicar a partir de los resultados obtenidos de dicho estudio.

Según el objetivo específico 2

Se concluye que el dolor es un fenómeno subjetivo que es difícil de tratar, por lo tanto, el manejo de esta condición debe de ser abordada integralmente.

La escogencia de la terapia farmacológica debería de estar sujeta a programas interdisciplinarios de rehabilitación del dolor, en donde se conjuguen los criterios médico-farmacéuticos, para determinar la pauta farmacológica más eficaz y segura para las necesidades del enfermo de dolor crónico.

Se puede intuir que, hacer uso de herramientas seguras y eficaces en el tratamiento del dolor crónico son necesarias para incidir en la mejora de la calidad de vida de las personas que padecen de este mal.

Herramientas como la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud, permiten un abordaje escalonado y no antojadizo y seguro que beneficie a estos pacientes

Según el Objetivo Específico 3

Se concluye que, los opiáceos disuasorios del abuso no representan una garantía para disuadir el abuso de los opioides y en consecuencia la aparición de nuevas personas adictas.

Se determina que la experiencia de la reducción de intoxicaciones con Oxycontin se debe en parte a la reformulación disuasiva que este medicamento sufrió, y la disminución en la prescripción post reformulación por parte de los médicos.

Por otra parte, se llega a la conclusión de existe ciertamente un efecto disuasivo presente en estas formulaciones, sin embargo, el efecto disuasivo esta muchas veces pensado para administración inhalatoria o intravenosa, y tanto así en multi-dosis oral.

Recomendaciones

Se le recomienda a la comunidad médica que enriquezcan sus diagnósticos con los aportes de otras disciplinas del área de salud, para brindar un abordaje integral del dolor.

A los futuros investigadores se les recomienda mantener actualizada la incidencia del uso de opioides no sólo en el norte del continente si no también su comportamiento en el reto de América Latina.

Además, investigar si existen con el paso del tiempo formas innovadoras y más precisas de cómo diagnosticar y tratar el fenómeno del dolor.

A la Caja Costarricense de Seguro Social, se le recomienda la aplicación de protocolos a lo interno de la institución de comités interdisciplinarios conformados por

médicos, farmacéuticos, enfermeros, psicólogos, terapistas físicos que en conjunto emitan criterios que deriven en tratar al dolor crónico desde diversos frentes.

A la Universidad Internacional de las Américas, se le recomienda estudiar y difundir conocimiento sobre las tecnologías disuasivas del abuso en los programas de estudio en los cursos de farmacología como también de farmacia industrial. Con el fin de profundizar como estas tecnologías son útiles para evitar conductas de abuso.

BIBLIOGRAFÍA

- Bipartisan Policy Center. (2019). *Tracking Federal Funding to Combat The Opioid Crisis*. Washington, D.C: BPC.
- Blanco Tarrío, E., Espinosa Almendro , J., Marcos Carreras, H., & Rodríguez López, M. (2004). *Guía de Buena Práctica Clínica en Dolor y su Tratamiento*. Ministerio de Sanidad y Consumo . Madrid: International Marketing & Communications, S.A . Retrieved from https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_dolor_0.pdf
- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2019). *Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (13va Edición ed.). Ciudad de México , México: Mc Graw Hill Education. Retrieved from <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2457>
- Brunton, L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. (2019). *Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (13va Edición ed.). Ciudad de México: McGraw Hill Education.
- Canadian Centre on Substance Use and Addiction. (2017). *Prescription Opioids*. Canadá: CCSA. Retrieved from <https://www.ccsa.ca/prescription-opioids-canadian-drug-summary>
- Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de Costa Rica . (2019). *Intoxicaciones con Analgésicos Narcóticos Reportados al Centro Nacional de Control de Intoxicaciones en los años 2017, 2018 y 2019*. San José : CNCI.
- Chaverri, J., Zavaleta, E., Díaz, J., Ortiz , A., Alvarez , Alvarez , H., & Zúñiga , H. (2015). Comparación de las Estrategias Analgésicas Más Utilizadas en el Manejo del Dolor Postoperatorio en el Hospital Clínica Bíblica. . *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica* , 66-77.
- Choi, C. Y. (2016). Chronic pain and opiate management. *Disease-a-Month*, 62, 334-345. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.05.013>
- Cicero, T., Surratt, H., & Ellis, M. (2012, Julio 12). Effect of Abuse-Deterrent Formulation of OxyContin. *The New England Journal of Medicina*, 187-189.
- Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas. (2019). *Costa Rica Informe de Evaluación sobre Políticas de Drogas*. Organización de Estados Americanos. Washington D.C: OEA. Retrieved from http://www.cicad.oas.org/mem/reports/7/Full_Eval/Costa%20Rica-7thRd-ESP.pdf
- Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas. (2019). *Mecanismo de Evaluación Multilateral, Estados Unidos Informe de Evaulación Sobre Políticas de Drogas*. Washinton D.C: OEA. Retrieved from http://www.cicad.oas.org/mem/reports/7/Full_Eval/Estados_Unidos-7thRd-ESP.pdf
- Comisión Nacional Contra las Adicciones . (2019). *Informe sobre la Situación del Consumo de Drogas en México*. Comisión Nacional Contra las Adicciones , Secretaria de Salud de la Republica de los Estados Unidos Mexicanos . Ciudad de México : Gobierno de México.

- Compton, W., & Volkow, N. (2005). Major increases in opioid analgesic abuse in the United States: Concerns and strategies. *Drug and Alcohol Dependence*, 81, 103-107.
- Fishbain,, D., Cole, B., Lewis, J., Rosomoff, H., & Rosomoff, S. (2008). What Percentage of Chronic Nonmalignant Pain Patients Exposed to Chronic Opioid Analgesic Therapy Develop Abuse/Addiction and/or Aberrant Drug-Related Behaviors? A Structured Evidence-Based Review. *Pain Medicine*, 444-459. doi:doi:10.1111/j.1526-4637.2007.00370.x
- Food & Drugs Administration . (2019, Enero 07). *U.S Food & Drug*. Retrieved from Opioid Medications: <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/opioid-medications>
- Food & Drugs Administration. (2019, Enero 07). *Food & Drugs Administration of The United States of America*. Retrieved from <https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/opioid-medications>
- Gasior, M., Bond, M., & Malamut, R. (2017). Routes of abuse of prescription opioid analgesics: A review and assessment of the potential impact of abuse-deterrent formulations. *Postgraduate Medicine*, 1-37. doi:http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2016.1120642
- Gatchel, R. J., McGeary , D. D., McGeary , C. A., & Lippe, B. (2014). Interdisciplinary Chronic Pain Management. *American Psychological Association*, 69, 119-130. doi:DOI: 10.1037/a0035514
- Gobierno Nacional de la República de Colombia . (2013). *Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia* . Bogotá D.C: Observatorio de Drogas de Colombia.
- Gómez, Navas, Aponte, & Betancourt. (2014). Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización. *DYNA*, 158-163. doi:Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización.
- Hernández Sampieri , R., Fernández Collado, C., & Baptista Lucio, M. (2014). *Metodología de la Investigación*. Ciudad de México: McGraw Hill .
- Hylands-White, N., Duarte , R. V., & Raphael, J. H. (2016). An overview of treatment approaches for chronic pain management. (S.-V. B. Heidelberg, Ed.) *Rheumatology International* , 29-42. doi:DOI 10.1007/s00296-016-3481-8
- Instituto Nacional del Cáncer. (2019). *NIH*. Retrieved from <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/opiaceo>
- Instituto Sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. (2015). *VI Encuesta Nacional 2015 Consumo de Drogas en Costa Rica*. San Jose, Costa Rica.: IAFA.
- Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. (2019). *V Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Población de Educación Secundaria 2018*. San José: IAFA. Retrieved from <https://iafa.go.cr/images/descargables/investigaciones/iafa-encuestanacional-adolescentes-2019-web.pdf>

- Kissin, I. (2013). Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety? *Journal of Pain Research*, 513-529. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712997/pdf/jpr-6-513.pdf>
- KPMG. (2018). *The Opioid Epidemic in Canada: Spotlighting provincial efforts to address the Crisis*. Canada: KPMG. Retrieved from <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/ca/pdf/2018/05/the-opioid-issue-brief.pdf>
- Kroenke, K., Alford, D. P., Argoff, C., Canlas, B., Covington, E., Frank, J. W., . . . Sullivan, M. (2019). Challenges with Implementing the Centers for Disease Control and Prevention Opioid Guideline: A Consensus Panel Report. *Pain Medicine*, 724-735. doi:doi: 10.1093/pm/pny307
- Martínez Sánchez, L. M., Martínez Domínguez, G. I., Gallego González, D., Vallejo Agudelo, J. S., Lopera Valle, J. S., Vargas Grisales, N., & Molina Valencia, J. (2014). Uso de terapias alternativas, desafío actual en el manejo del dolor. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 338-344. Retrieved from http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v21n6/07_revision2.pdf
- Mills, S., Torrance, N., & Smith, B. H. (2016). Identification and Management of Chronic Pain in Primary Care. *PSYCHIATRY IN PRIMARY CARE*, 18(22), 1-9. doi:DOI 10.1007/s11920-015-0659-9
- Ministerio de Salud de la República de Costa Rica. (2015, 12 18). *Ministerio de salud*. Retrieved from <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/requisitos/1462-dosis-maximas-de-productos/file>
- Moorman-Li, R., Motycka, C., Inge, L., Myrand Congdon, J., Hobson, S., & Pokropski, B. (2012). A Review of Abuse-Deterrent Opioid For Chronic Nonmalignant Pain. *Pharmacy & Therapeutics*, 412-418.
- Moulin, D., Clark, A., Speecheley, M., & Morley-Foster, P. (2002). Chronic pain in Canada Prevalence, Treatment, impact and role of opioid analgesia. *Pain Research and Management*, 179-184. doi:<https://doi.org/10.1155/2002/323085>
- Norris, T. L., & Lalchandani, R. (2019). *Porth. Fisiopatología* (10 edición ed.). (M. Consuelo Ayala, Trans.) Barcelona, Cataluña, España: Wolters Kluwer.
- Observatorio Paraguayo de Drogas. (2017). *Informe Nacional de la Situación de Drogas en Paraguay*. Asunción: SENAD. Retrieved from <https://www.issup.net/files/2019-06/Informe%20Nacional%20Situaci%C3%B3n%20de%20Drogas%20en%20Paraguay%202017.pdf>
- Observatorio Uruguayo de Drogas. (2019). *VII Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Población General*. Montevideo: OUD. Retrieved from https://www.gub.uy/junta-nacional-drogas/sites/junta-nacional-drogas/files/documentos/publicaciones/VII_ENCUESTA_NACIONAL_DROGAS_POBLACION_GENERAL_2019.pdf

- Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito. (2016). *III Estudio epidemiológico andino sobre consumo de Drogas en la Población Universitaria De Bolivia*. La Paz: UNODC. Retrieved from https://www.researchgate.net/profile/Juan_Carlos_Araneda-Ferrer2/publication/338901573_III_Estudio_epidemiologico_andino_sobre_consumo_de_drogas_en_la_poblacion_universitaria_de_Bolivia_2016/links/5e31dcfaa6fdccd965767163/III-Estudio-epidemiologico-andino
- Organización de los Estados Americanos-CICAD. (2019). *Informe Sobre el Consumo de Drogas En Las Américas 2019*. Washington, D.C: OEA.
- Oriol Salgado , M. (2004). *Lógica de la Acción y Akrasía en Aristóteles*. Madrid: Fundación Universitaria Española.
- Pergolizzi, J., Böger, R. H., Budd, K., Dahan, A., Erdine , S., & Hans, G. (2008). Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly. *Word Institute Of Pain* , 287-313.
- Pinto Núñez, P. (1998, Diciembre). Las Drogas en la Historia. *Revista Científica Salud Uninore*, 13. Retrieved Octubre 17, 2019, from <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/viewArticle/4217/5873>
- Real Academia Española de la Lengua. . (2019, Septiembre 20). *Real Academia Española*. Retrieved from Asociación de Academias de la Lengua Española : <https://dle.rae.es/srv/search?m=30&w=adicci%C3%B3n>
- Rosenblum, A., Marsch, L., & Joseph, H. (2008). Opioids and the Treatment of Chronic Pain: Controversies, Current Status, and Future Directions. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 16(5), 405-416. doi:10.1037/a0013628
- Salwan , A. J., Hagemeler, N. E., & Harirforoosh, S. (2018). Abuse-Deterrent Opioid Formulations: A Key Ingredient in the Recipe to Prevent Opioid Disasters? *Clinic Drug Investigation*, 573-577. doi:<https://doi.org/10.1007/s40261-018-0651-3>
- Sánchez Jiménez , J. (2000). Tratamiento integral del dolor en el enfermo terminal. *Medicina General*, 395-402. Retrieved from <http://www.mgyfsemg.org/medicinageneral/abril2000/395-402.pdf>
- Sandí Brenes, S., & Sandí Esquivel, L. (2015). Dependencia a opioides y su tratamiento. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD*, 87-92.
- Secretaría de Salud de México. (2017). *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco*. Ciudad de México: Secretaria de Salud. Retrieved from https://drive.google.com/file/d/1zIPBiYB3625GBGIW5BX0TT_YQN73eWhR/view
- Secretaria de Salud de México. (2019). *Informe sobre la Situación del Consumo de Drogas en México y su Atención Integral*. Ciudad de México.: Secretaría de Salud de México. Retrieved from https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/477564/Informe_sobre_la_situacio_n_de_las_drogas_en_Me_xico_.pdf

- Secretaría Nacional de Políticas sobre Drogas. (2010). *VI Levantamento Nacional sobre o Consumo de Drogas Psicotrópicas entre Estudantes do Ensino Fundamental e Médio das Redes Pública e Privada de Ensino nas 27 Capitais Brasileiras*. Brasília: SEND. Retrieved from <https://www.cebrid.com.br/wp-content/uploads/2012/10/VI-Levantamento-Nacional-sobre-o-Consumo-de-Drogas-Psicotr%C3%B3picas-entre-Estudantes-do-Ensino-Fundamental-e-M%C3%A9dio-das-Redes-P%C3%ABlica-e-Privada-de-Ensino-nas-27-Capitais-Brasileiras.pdf>
- Secretaría Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina. (2017). *Estado Autopercebido de Salud en Población Usaria de Tabaco, Alcohol, Marihuana, Cocaína y Sustancias Inyectables*. Buenos Aires: SEDRONAR. Retrieved from <http://observatorio.gob.ar/media/k2/attachments/InformeZEASZyZconsumoZZInyectablesZ5Zmarzo.pdf>
- Severtson, S. G., Ellis, M. S., Kurtz, S. P., Rosenblum, A., Cicerob, T. J., Parrino, M. W., . . . Dart, R. C. (2016). Sustained reduction of diversion and abuse after introduction of an abuse deterrent formulation of extended release oxycodone. *Drug and Alcohol Dependence, 168*, 219-229. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.09.018>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration . (2018). *Key Substance Use And Mental Health Indicators In The United States: Results from the 2017 National Survey On Drug Use and Health* . Fishers Ln, Rockville: Department of Health & Human Services of The United States of America .
- Turk, D., Wilson , H., & Cahana, A. (2011). Treatment of chronic non-cancer pain. *The Lancet*, 2226-2235. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60402-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60402-9)
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2018). *Analysis of Drug Markets*. Vienna: ONU.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2018). *Analysis of Drug Markets Opiates, cocaine, cannabis, synthetic drugs*. Vienna: United Nations. Retrieved from https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_3_DRUG_MARKETS.pdf
- Urtubia M, V., & Miranda M, A. L. (2015). Ejercicio para manejo del dolor crónico. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile, 26*, 156-166. Retrieved from <http://www.enfermeriaaps.com/portal/wp-content/uploads/2017/04/Ejercicio-para-manejo-del-dolor-cr%C3%B3nico.pdf>
- Vicente Herrero, M., Delgado Bueno, S., Bandrés Moyá, F., Ramírez Iñiguez de la Torre, M., & Cepdevila García, L. (2018). Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Revista de la Sociedad Española del Dolor, 228-236*. doi:10.20986/resed.2018.3632/2017
- Vowle, K., McEntee, M., Siyahhan Julnes, P., Frohe, T., NEy, Ney, J., & Van der Goes , D. N. (2015). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *PAIN, 569-576*. doi:<http://dx.doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1>
- Webster , L. R., Viscusi, E. R., Brown , C., & Dayno, J. M. (2018). Human abuse potential studies of abuse-deterrent opioids: lessons from oral and intranasal studies with morphine abuse-

deterrent, extended-release, injection-molded tablets. *Current Medical Research and Opinion*, 893-901. doi:<https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1433144>

Winiecki, S. (2016). Understanding Abuse Deterrent Opioids. White Oak, Maryland: U.S Food & Drug Administration. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/101970/download>

Zas Tabares, V., Rodríguez Rodríguez, J. R., & Silva Jiménez, E. (2013). El dolor y su manejo en los cuidados paliativos. *Panorama Cuba y Salud*, 41-48. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=50985>

Zeledón, G. (2017). *Perfil Epidemiológico De Intoxicaciones en Costa Rica*. San José, Costa Rica: Centro Nacional de Contro de Intoxicaciones.