

CÓMO Y CUÁNDO UTILIZAR OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

Dr. Fernando Leone Miguez (info@dolortornu.com.ar)
Centro de Evaluación, Diagnóstico y Tratamiento del Dolor “Enfermero Lic. Hugo Leal”
Servicio de Anestesiología
Hospital General de Agudos “Dr. E. Tornú” GCBA
Buenos Aires, Argentina.

I. INTRODUCCION

La utilización de opioides para el tratamiento del dolor relacionado con la enfermedad oncológica no genera mayores opiniones en contrario, cuenta asimismo con un cuerpo importante de evidencia científica sobre sus beneficios (1, 2, 3, 4, 5, 6). En la terapia opioide de los síndromes dolorosos crónicos vinculados con patología no oncológica, la postura es diferente, no existe un consenso tan absoluto, debido entre otras cuestiones no menores, a la posibilidad por parte de ciertos pacientes (muy reducida en la práctica), de hacer abuso de estos medicamentos y eventualmente convertirse en adictos.

Sin embargo el aumento ocurrido en las prescripciones con fines médicos de los analgésicos opioides, no se corresponde con los reportes sobre abuso de estas sustancias (7, 8).

Ahora bien, teniendo en cuenta que existe un cúmulo de enfermedades no oncológicas que, debido a su desarrollo progresivo e inexorable, conllevan la incurabilidad (p.ej. enfermedades neurológicas, cardiológicas, respiratorias, etc), y son generadoras de dolor, la aplicación de las habilidades de los cuidados paliativos y de la medicina del dolor, resultan esenciales para el cuidado y el alivio en estos pacientes. Algunos síntomas entre estas dos poblaciones son similares, usualmente en el paciente con cáncer el dolor es más intenso, en cambio en el paciente con enfermedad dolorosa crónica no oncológica, el dolor tiende a ser mucho más prolongado generando mayor sufrimiento (9).

En este sentido la utilización de opioides, tiene un lugar preponderante no solamente como excelentes analgésicos que son, sino también por su una alta eficacia en el tratamiento de otros síntomas (disnea nocturna, tos, etc.) (tabla 1) (10).

Tabla 1: Respuesta a la terapia opioide (10)

(Pacientes con enfermedad neurológica crónica)

Síntoma	Buena	Pobre	Sin respuesta
Disnea (n = 59)	48 (81%)	2 (3%)	3 (5%)
Dolor (n = 49)	36 (76%)	9 (18%)	0

II. FUNDAMENTO TEORICO

1. Receptores opioides

Toda una corriente de pensamiento, apoyada en evidencia científica cada vez más sustancial, afirma la existencia una variedad de receptores opioides en múltiples localizaciones (11). Especialmente promisorio resulta la demostración de síntesis de péptidos opioides en los linfocitos (12,13). Los mecanismos involucrados en la inmunoregulación mediada por opioides permanecen ocultos, aunque el papel de los opioides en la fisiopatología del sistema inmune esta comenzando a ser revelado, múltiples líneas de investigación indican que los receptores opioides en las células inmunes son iguales a los receptores opioides neuronales (14).

Ha sido demostrado fehacientemente que los opiodes pueden estimular el haz hipotalamo-hipófisario-suprarrenal, favoreciendo las propiedades antiinflamatorias de este eje, tan bien como el sistema de citoquinas, fundamentalmente en la artritis reumatoide (15, 16).

El papel fisiológico del receptor opioide Mu en la nocicepción, en la motilidad y en la secreción intestinal, igualmente ha sido claramente establecido. Estudios con animales de experimentación en los que se les indujo inflamación intestinal y colitis, mostraron que la inyección SC de agonistas Mu opioides, disminuyó significativamente la inflamación y este efecto terapéutico fué abolido tras la inyección concomitante de naloxona. Los mecanismos involucrados en la acción antiinflamatoria de los receptores Mu opioides en el colon, son mediados a través de la regulación de la producción de citoquinas y la proliferación de células linfocíticas T. Estos eventos inmunológicos son necesarios para que se desarrolle enfermedad inflamatoria colónica en modelos experimentales y en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (17).

El esclarecimiento fehaciente de los mecanismos implicados en esta problemática, podría proveer oportunidades terapéuticas únicas, a través de la inmunofarmacología opioide, en las enfermedades inflamatorias crónicas. Asimismo, debido a la diferente neuroquímica que distingue un proceso doloroso agudo de otro crónico, el dolor crónico debería ser considerado como **un**

estado de enfermedad, con entidad y terapéutica propia, y no meramente una prolongación de los síntomas de dolor agudo. Si esto fuese así (dolor crónico = estado de enfermedad), los analgésicos opioides deberían tener un rol central (18, 19).

2. Evidencia científica

Seguidamente enumeramos y comentamos alguna (no toda), la bibliografía disponible que corrobora el papel sustancial de los analgésicos opioides, en el tratamiento de los diferentes estados de dolor crónico.

Cowan (20) y colaboradores reportan el seguimiento de 104 pacientes durante un tiempo promedio de 14 meses, con dolor crónico no oncológico, que recibieron analgésicos opioides, de los cuales el 72.5% refirieron beneficios; también es preciso destacar que dentro de este mismo estudio el 77% de los pacientes presentaron efectos adversos (principalmente constipación) y solamente en un 2.8% de los mismos pudo constatarse abuso de sustancia.

Gardner-Nix, dice (21):

- a) Que los analgésicos opioides pueden ser un componente seguro y benéfico de la terapia analgésica crónica.
- b) Que con la adquisición de experiencia clínica en su prescripción, los opioides han comenzado a percibirse entre la comunidad médica como una terapéutica de baja invasividad, si se la compara, por ejemplo, con prácticas quirúrgicas recurrentes sobre la columna en pacientes con dolor lumbar, especialmente si como ocurre en muchos casos, se obtienen beneficios con dosis estables de opioides.
- c) Agrega que deben explorarse las combinaciones de opiodes para mejorar su eficacia, desarrollar estrategias para eliminar la tolerancia a sus efectos analgésicos, y finalmente señala que las acciones de capacitación sobre los agentes de salud, acerca de las propiedades y manejo de los analgésicos opioides, son una herramienta fundamental para disminuir los prejuicios hacia estos medicamentos

Ballantyne (22) y colaboradores puntualizan que el reconocimiento de la terapia opioide en cuanto al alivio del dolor, el mejoramiento del estado de ánimo y la funcionalidad de muchos pacientes con dolor crónico, ha llevado a los expertos en dolor a recomendar que a estos pacientes no se les niegue los opioides.

A pesar de estas recomendaciones algunos profesionales continúan con el dilema de si prescribir o no prescribir opioides, argumentando que los opioides tienen un uso discreto en el tratamiento del dolor crónico y tienen mínimos efectos sobre la funcionalidad.

Como contraposición con esta postura, diversas organizaciones que apoyan y avalan muy fuertemente el uso de opioides para el tratamiento del dolor crónico, han propiciado el desarrollo de guías consensuadas que aconsejan sobre la prescripción y el

manejo clínico de estas drogas (cuadro 1).

Además de la existencia de estas guías sobre la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico, también se han publicado trabajos de primera línea, en cuanto a su solidez científica y máximo nivel de evidencia en diversos órganos de difusión, como son congresos nacionales e internacionales, revistas de diferentes especialidades, libros, etc.

El cuadro 2, a modo de ejemplo, detalla algunas de estas referencias bibliográficas cuya lectura aconsejamos, debido a que aumenta la colección a favor del uso racional de opioides, en una enfermedad tan penosa como es el dolor crónico.

Cuadro 1, Guías para la utilización de opioides en dolor crónico:

1. American Academy of Pain Management (AAPM) and the American Pain Society (APS), “**The Use of Opioids for the Treatment of Chronic Pain**” (approved by AAPM June 29, 1996, and by APS on Aug. 20, 1996), at <http://www.painmed.org/productpub/staments/opioidstmt.html>
2. American Society of Addiction Medicine (ASAM), “**Rights and Responsibilities of Physicians in the Use of Opioids for the Treatment of Pain**” April 1997, at <http://www.asam.org/ppol/opioids.ht>
3. Canadian Pain Society, “**Use of Opioid Analgesics for the Treatment of Chronic Noncancer Pain**” Nov. 18, 1998, at http://www.pulsus.com/Pain/03_04/opio_ed.htm
4. Federation of State Medical Boards, “**Model Guidelines for the Use of Controlled Substances for the Treatment of Pain**, 1998, at <http://www.fsmb.org>, in Policy Documents.

Cuadro 2, Bibliografía sobre opioides y dolor crónico:

1. Kalso E. **Opioids in Chronic Non-cancer Pain**. 10th World Congress on Pain. San Diego. Plenary Sesión. 2002; Abstracts pag. 248.
2. Graven S, deVet H, van Kleefe M, et al. **Opioids in Chronic Non-malignant Pain: A Criteria-based Review of the Literature**. In: Devor M, Rowbotham M, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. Proceedings of the 9th World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management. 2000; Volume 16:965-972. Seattle: IASP Press.
3. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, et al. **Treatment of Osteoarthritis Pain with Controlled Release Oxycodone or Fixed Combination Oxycodone plus Acetaminophen added to Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. A Double Blind, Randomised, Multicenter, Placebo Controlled Trial**. J Rheumatol. 1999; 26: 862-869.
4. Jadad A. **Opioids in the Treatment of Neurophatic Pain: A Systematic Review of Controlled Clinical Trials**. In Bruera E, Portenoy R. Eds. Topics in Palliative Care. New York: Oxford University Press. 1998; 31-40.
5. Watson CP, Babul N. **Efficacy of Oxycodone in Neurophatic Pain. A Randomised Trial in Postherpetic Neuralgia**. Neurology. 1998; 50: 1837-1841.
6. Moulin DE, Jezzi A, Amireh R, et al. **Randomised Trial of Oral Morphine for Chronic Non-cancer Pain**.

Lancet. 1996; 347: 143-147.

7. Arkinstall W, Sandler A, Goughnour B, et al. **Efficacy of Controlled Release Codeine in Chronic Non-malignant Pain: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial.** *Pain.* 1995; 62:169-178.

3. Dolor neuropático y opioides

¿Por qué la morfina es poco efectiva para aliviar el dolor neuropático?: Los analgésicos opioides muy similares a la morfina actúan sobre el receptor muy inhibiendo las señales nociceptivas provenientes de la periferia. La presencia del dolor neuropático está relacionado con la lesión del SNC o periférico. Los mecanismos subyacentes generadores de los síntomas y signos del llamado “dolor neuropático”, y sus relaciones se detallan en el cuadro 3. En realidad en un mismo síndrome doloroso neuropático coexisten síntomas y signos diversos.

El dolor neuropático, debido a su alta prevalencia se constituye en un serio problema asistencial (gráfico 1). Puede ser relativamente insensible a la acción de los opioides porque el daño de las fibras aferentes primarias, provoca un decremento en la expresión de los receptores muy opioides, tanto en la periferia como sobre las neuronas del asta dorsal de la medula espinal, que reducen la eficacia de la morfina. Adicionalmente otras sustancias modulan los efectos de la morfina, como es el caso del neuropéptido colecistoquinina (CCK), que reduce los efectos inhibitorios de la morfina. A nivel celular tanto los receptores muy como los receptores de CCK se expresan sobre las mismas neuronas espinales, sugiriendo este hecho que la CCK podría inhibir directamente las acciones de la morfina sobre las neuronas.

La activación de los receptores muy incrementa la liberación de CCK, quien reduce la efectividad de la morfina a través de un mecanismo de retroalimentación. De este modo, ambos mecanismos que incluyen el decremento de receptores muy y el incremento de CCK, inducen la inhibición de la propia morfina, haciendo que se requieran mayores dosis de los analgésicos opioides para el tratamiento del dolor neuropático. (23, 24).

Sólo recientemente se ha destacado la relación entre los mecanismos y los síntomas del dolor neuropático. Aunque es importante determinar la etiología del síntoma de un paciente (neuralgia posherpética, neuropatía diabética, etc), es más apropiado que el tratamiento se relacione con los síntomas y, de hecho, puede ser más beneficioso para el paciente centrarse en los síntomas que en la enfermedad que los produce. Los pacientes con una misma enfermedad pueden sufrir una sintomatología diferente y, por lo tanto, pueden ser más adecuados regímenes de tratamiento diferentes. Con este cambio de planteamiento no se pretende descartar las clasificaciones tradicionales del dolor basadas en la etiología, sino complementar el planteamiento diagnóstico habitual.

La identificación de los signos y síntomas en un paciente no excluye la necesidad de establecer el diagnóstico, pero da la

oportunidad de utilizar un tratamiento óptimo (tabla 2) (25, 26, 27, 28, 29).

Cuadro 3. Mecanismos subyacentes del dolor neuropático:

- a) Sensibilización periférica.
- b) Descargas ectópicas.
- c) Sensibilización central.
- d) Reorganización central de las fibras alfa y beta.
- e) Pérdida de los controles inhibitorios.

Tabla 2: Relación síntoma-signo con los mecanismos del dolor neuropático

Síntoma-signo	Mecanismos
Dolor quemante continuo.	Pérdida de los controles inhibitorios. Sensibilización periférica. Descargas ectópicas.
Dolor fulgurante. Dolor lancinante.	Descargas ectópicas.
Parestesias. Disestesias.	Descargas ectópicas.
Hiperalgnesia.	Sensibilización periférica.
Alodinia.	Pérdida de los controles inhibitorios. Sensibilización central. Reorganización central. Sensibilización periférica.

4. Analgésicos opioides y receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA)

Determinados mecanismos centrales desempeñan un papel en el desarrollo de estados crónicos de dolor aberrantes, como es el caso del dolor neuropático. Al igual que los nociceptores periféricos, las neuronas centrales también pueden sensibilizarse en un proceso de pasos secuenciales conocido como “sensibilización central” (26, 27, 30, 31).

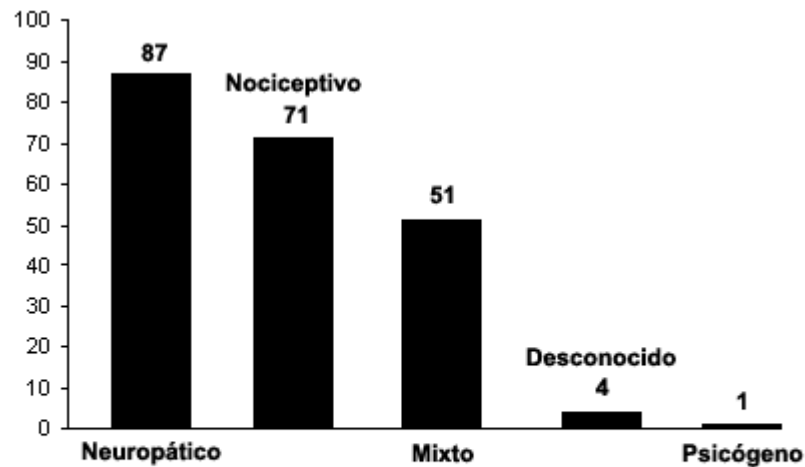


Grafico1: Mecanismo del dolor
(214 pacientes dolor crónico no oncológico)

Fuente: Centro de Evaluación, Diagnóstico y Tratamiento del Dolor.
Hospital Tornú, GCBA. 2001

5. Mecanismos de sensibilización central

La estimulación sostenida de nociceptores periféricos (fibras C) da lugar a la liberación de aminoácidos excitatorios (aspartato y glutamato) y neuropéptidos (sustancia P), quienes actúan postsinápticamente provocando la activación sostenida de los receptores NMDA.

A su vez, junto con otros eventos y cascadas biomoleculares (activación del receptor AMPA, activación de fosfolipasa C, activación de proteinquinasa C), se produce la liberación intracelular de iones calcio (Ca^{++}), dando lugar a un aumento en la

excitabilidad neuronal.

Estos iones Ca^{++} se comportan como segundos mensajeros, favoreciendo una serie de eventos, que aumentan la respuesta del sistema nociceptivo, porque son responsables de la alteración sostenida de la membrana celular, afectando su permeabilidad durante períodos prolongados y produciendo cambios de larga duración en la respuesta de las neuronas del asta dorsal.

La fosforilación del receptor NMDA por parte de la proteinquinasa C, favorece el desbloqueo del tapón de Mg^{++} del canal NMDA que habitualmente lo cierra, dejándolo permanentemente abierto. Los movimientos de determinadas sustancias e iones (fundamentalmente Ca^{++} , aumento en la producción de óxido nítrico) a través de estos canales iónicos abiertos, son los responsables de la activación prolongada de las neuronas nociceptivas aferentes, e incluso provocadores de apoptosis celular (neuronas negras -“Dark Neurons”- que aparecen seguidamente a lesiones nerviosas).

El balance entre la llegada de señales tanto excitadoras como inhibitorias al asta dorsal de la médula, determina qué información se transfiere desde la periferia al cerebro. Las señales inhibitorias pueden proceder tanto de interneuronas inhibitorias situadas en la propia médula espinal, cuyos neuromedadores son el ácido γ -aminobutírico (GABA) y la glicina, como de las vías descendentes centrales, mediadas por opioides endógenos o neurotransmisores como la serotonina y la noradrenalina.

Cualquiera de estos controles inhibitorios (aferentes o eferentes) se puede perder o deteriorar, haciendo que la neurona del asta dorsal reaccione de forma exagerada en respuesta a esta “andada nociceptiva” aberrante periférica. La consecuencia clínica de este fenómeno es referida por el paciente como alodinia (reacción exagerada ante un estímulo no doloroso, como un toque suave, por ejemplo).

Tanto en una situación, activación del receptor NMDA, como en la otra, pérdida de controles inhibitorios descendentes (dependientes del sistema opioide); los analgésicos opioides tienen un lugar, especialmente aquellos opioides que además de su acción sobre los receptores específicos, tienen propiedades bloqueadoras sobre el receptor NMDA; como es el caso del d-propoxifeno, el dextrometorfano y la metadona.

La metadona tiene propiedades farmacológicas que otros opioides no poseen: además de ser un agonista mu opioide, inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina y además bloquea el receptor NMDA, cuyo papel modulador sobre el dolor neuropático es bien conocido, y ha sido bosquejado en párrafos anteriores. Asimismo, debido a que los mecanismos de tolerancia a los efectos de la morfina y otros opioides (hidromorfona, levorfanol, fentanilo) son semejantes e involucran al receptor NMDA, se sabe que la metadona atenúa estos efectos al antagonizar las acciones dependientes de la activación del receptor NMDA (32, 33, 34, 35, 36).

6. Consistencia de la evidencia

La Organización Mundial de la Salud, ha recopilado y clasificado la información disponible hasta ese momento, relacionada con la efectividad clínica de los analgésicos opioides, tanto en pacientes adultos como en niños, con cáncer o con síndromes dolorosos no oncológicos. Surge de esta información, publicada junto con la segunda edición de Alivio del Dolor en el Cáncer, que toda la evidencia científica sustenta y resalta la consistencia sobre la efectividad de los analgésicos opioides en adultos, independientemente el opioide o la vía de administración que se utilice (37) (ver tablas 3, 5 y 6).

Tabla 3: Evidencia científica sobre los analgésicos opioides para la reducción del dolor en adultos

Vía de administración	Tipo de evidencia		Fortaleza y consistencia de la evidencia
	Pacientes con cáncer	Otros pacientes	
Orales	Ia	Ib	A
Liberación controlada	Ia	---	A
Rectales	IIIa, IVa	IIb	B
Transdérmicos	IIIa, Va	IIb	B
Intramusculares (IM)	IIa	Ib	A
Subcutáneos (SC)	IIa	Ib	A
Intravenosos (IV)	IIa	Ib	A
PCA (IV y SC)	Ia	Ib	A
Epidural e intratecal	IIa, IIIa	Ib, IIIb	A
Ventricular intracerebral	IIa, IIIa, IVa	---	A

La consistencia de la evidencia disponible al momento de este análisis, sobre la efectividad de los analgésicos opioides en niños, es menor si la comparamos con su utilización en adultos, y esto se vincula con la cantidad reducida de estudios experimentales bien diseñados o meta-análisis, llevados a cabo y publicados en este campo. La mejor evidencia de la efectividad de los analgésicos opioides en niños, surge de los estudios sobre el uso de opioides por vía IV, peridural o intratecal (tabla 4).

III. PRACTICA CLINICA

1. Utilización de opioides en un Hospital General

La puesta en marcha dentro de la estructura de un Hospital General de Agudos en la Ciudad de Buenos Aires, de servicios especializados en Cuidados Paliativos y Tratamiento del Dolor, ha contribuido a conocer a través de la recopilación de datos propios, cual es, dentro de ese sistema, la utilización de analgésicos opioides con fines médicos (38, 39).

Sobre una población de 350 pacientes activos atendidos durante el año 2002, en el 72% de los casos se utilizaron opioides a fin de conseguir alivio de los diferentes síndromes dolorosos crónicos no oncológicos que presentaban a la primera consulta. Ese porcentaje incluye tanto a los pacientes que previamente recibían estos medicamentos, como a todos aquellos en los cuales, previa evaluación, se decidió incorporar un analgésico opioide (gráfico 2).

Tabla 4: Evidencia científica sobre los analgésicos opioides para la reducción del dolor en niños.

Vía de administración	Tipo de evidencia		Fortaleza y consistencia de la evidencia
	Pacientes con cáncer	Otros pacientes	
Orales	IIIa	IIb	D
Rectales	---	IIb	D
Transdérmicos	IVa	---	D
Intramusculares (IM)	---	IIb	B
Subcutáneos (SC)	IVa	---	D
Intravenosos (IV)	IIa	IIa	A
PCA (IV y SC)	IIa	IIb	B
Epidural e intratecal	IVa	IIb	A

Tabla 4: Tipo de evidencias (IICVMA).

I	Meta análisis.	a) Estudios en pacientes con cáncer. b) Estudios en otras poblaciones clínicas.
II	Minimo un estudio experimental bien diseñado.	a) Estudios en pacientes con cáncer. b) Estudios en otras poblaciones clínicas.
III	Estudios casi experimentales, no al azar controlados, grupo único antes y después, cohorte o apareados, o estudios controlados de caso.	a) Estudios en pacientes con cáncer. b) Estudios en otras poblaciones clínicas.
IV	Estudios no experimentales, como comparativos, correlacionados, descriptivos y estudio de caso.	a) Estudios en pacientes con cáncer. b) Estudios en otras poblaciones clínicas.
V	Reportes de caso y ejemplos clínicos.	a) Estudios en pacientes con cáncer. b) Estudios en otras poblaciones clínicas.

Tabla 5: Fuerza y consistencia de la evidencia:

Tipo A. Hay evidencia de tipo I o hallazgos consistentes de estudios múltiples de tipo II, III o IV.

Tipo B. Hay evidencia de tipo II, III o IV, y los hallazgos son generalmente consistentes.

Tipo C. Hay evidencia de tipo II, III, o IV, pero los hallazgos son inconsistentes.

Tipo D. Hay muy poca o ninguna evidencia, o solo evidencia tipo V.

Los síndromes dolorosos crónicos no oncológicos que con mayor frecuencia presentó ese grupo de pacientes se muestran en la tabla 3. En la mayoría de ellos se instituyó una terapéutica multimodal, (farmacológica con opioides o no opioides, no farmacológica, invasiva, conductal, etc.) luego de una evaluación multidimensional, valorando el impacto del dolor sobre la persona en su totalidad (físico, psicoemocional, social, existencial).

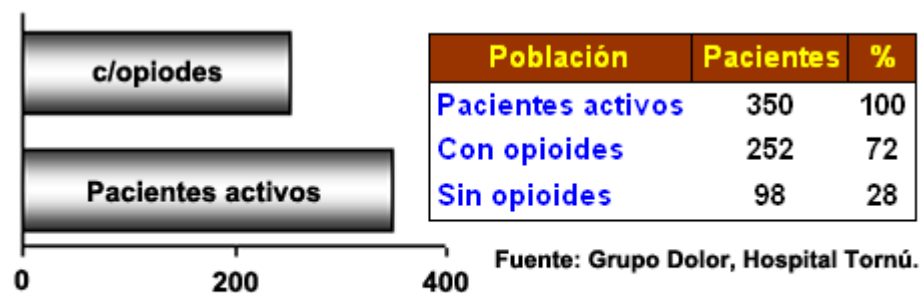


Gráfico 2. Tratamiento farmacológico en pacientes con síndromes dolorosos no oncológicos.

Tabla 3: Síndromes dolorosos más frecuentes*
(214 pacientes dolor crónico no oncológico)

Síndrome Doloroso	Pacientes	Síndrome Doloroso	Pacientes
Osteoarticular	49	Síndrome regional complejo	6
Lumbalgias y Lumbociatalgias	32	Cervicobraquialgias	6
Dolor Central	17	Dolor facial atípico	4
Neuropatías periféricas	16	Perianal	4
Neuralgia posherpética	13	Enfermedades médicas	3
Failed back pain	10	Disfunción temporomandibular	1
Miofascial	10	Dolor en miembro fantasma	1
Posoperatorio alejado	9	Síndrome depresivo	1
Artritis reumatoide	8	Cefalea	1
Neuralgia del trigémino	8	No determinado	9
Vasculopatías periféricas	6	Total	214

* Fuente: Centro de Evaluación, Diagnóstico y Tratamiento del Dolor.
Hospital Tornú GCBA. 2001.

IIICVMA

Estas referencias de la realidad cotidiana, nos ilustran sobre la frecuencia con que se prescriben los analgésicos opiodes en

dolor crónico no oncológico.

2. Metadona y Dolor Neuropático (40)

La propiedad bloqueante del receptor NMDA, hace de la metadona una droga atractiva para el tratamiento de pacientes con síndromes dolorosos neuropáticos (41, 42, 43, 44). Se ha demostrado la factibilidad de utilizar metadona en pacientes ambulatorios con dolor crónico, en los cuales la metadona resultó efectiva y segura cuando se administró por vía oral (44). Tomando como base estos estudios, realizamos una observación en pacientes ambulatorios, que presentaban síndromes dolorosos neuropáticos diversos, quienes habían tenido resultados pobres con los tratamientos instaurados previamente, y a los que se les introduce metadona en el esquema terapéutico. Alguno de los medicamentos previos con los cuales se había obtenido alivio parcial, fueron mantenidos durante el período de observación (40).

Todos los pacientes fueron informados sobre las características del tratamiento con metadona. Se evaluaron a todos los pacientes al inicio y al mes de tratamiento con metadona utilizando diversos instrumentos validados (Cuestionario de Interferencia del Dolor de la Universidad de Wisconsin, Edmonton Staging Assessment System, y Escalas Visuales Análogos) (46, 47).

Los resultados observados en esta serie de casos, nos revela resultados alentadores en el alivio de síndromes dolorosos de difícil resolución como el neuropático, con la introducción, en el marco de un tratamiento multimodal, de metadona.

En todos los pacientes, la incorporación de metadona al régimen previo de tratamiento, produjo un alivio sustancial en la intensidad del dolor reportada. Resultó notoria la mejoría sobre el sueño en la mayoría de los pacientes. Los efectos adversos que se observaron fueron menores, y ellos se vincularon con intolerancia digestiva, en forma de náuseas y vómitos en un paciente (caso 2), y otro paciente (caso 3), refirió y se constató la presencia de una erupción cutánea tipo mácula con enrojecimiento de la piel, que revirtió espontáneamente. En ninguno de los dos pacientes fue necesario interrumpir el tratamiento.

3. Otros Opioides y Dolor Neuropático

Tanto la buprenorfina, la morfina y la oxicodona, en formulaciones de absorción inmediata o de liberación sostenida han sido reportadas como de utilidad en el alivio del dolor en pacientes con síndromes neuropáticos. (48) Watson y colaboradores, concluyen que la oxicodona de liberación controlada es un analgésico efectivo para el manejo del dolor paroxístico y la alodinia, que con frecuencia caracterizan a la neuralgia posherpética (49).

Zenz y colaboradores, en un estudio donde incluyó 100 pacientes con dolor crónico, 53 de ellos con un componente neuropático,

refiere que en su muestra observó una fuerte correlación entre la reducción de la intensidad del dolor y el incremento de la funcionalidad, con muy pocos efectos adversos y ningún caso de depresión respiratoria o abuso de opioides (50).

Los beneficios que se obtienen con la utilización de opioides en pacientes con dolor crónico no oncológico son alentadores, sin embargo debe efectuarse un seguimiento y monitoreo estricto de todos aquellos pacientes medicados crónicamente con opioides.

El objetivo esperado, cuando se incorpora a un paciente con dolor crónico no oncológico a un régimen terapéutico con analgésicos opioides, implica obtener un alivio sustancial del dolor y un mejoramiento ostensible en su funcionalidad (Vg.: retorno a sus tareas habituales, laborales, sociales, etc.) Además, como paso previo se debería dar respuesta a las siguientes preguntas:

4. ¿A qué paciente con dolor crónico no oncológico debería prescribirse un analgésico opioide?

La respuesta a esta pregunta comienza a gestarse luego de una evaluación completa y detallada del paciente. La historia clínica es el documento natural que debe guiar los pasos en la recopilación de la información necesaria para tomar la decisión (51).

Debe incluir:

- a) Historia minuciosa del dolor.
- b) Evaluación de la interferencia del dolor sobre el paciente.
- c) Examen físico directo.
- d) Revisión de los estudios complementarios previos.
- e) Revisión de las intervenciones previas.
- f) Anamnesis farmacológica detallada.
- g) Evaluación de enfermedades concurrentes.

En general los pacientes que mejor responden al tratamiento con opioides, son aquellos que tienen una marcada estabilidad psicológica y social (52). El paciente que podría mejorar con la terapia opioide, es aquel que anteriormente ha respondido, o aquel que no ha recibido opioides pero todos los tratamientos instaurados previamente han fallado, el detalle de los criterios que deberían ser considerados para iniciar un tratamiento con opioides se muestra en la tabla 5 (53).

5. ¿Qué médico debería prescribir un analgésico opioide? (52, 53)

La morfina es un medicamento primordial en el arsenal terapéutico de la medicina, ha sido declarado “**esencial**” por la OMS en el tratamiento del dolor, en consecuencia debería poder ser prescrito por todo aquel profesional médico habilitado (especialmente el médico de cabecera, de familia, en la sala periférica o en servicios de urgencia), que atienda pacientes con dolor. Esto no significa una “**liberalización**” ni un uso indiscriminado de morfina, por el contrario, la capacitación y el entrenamiento del médico en la primera línea de lucha contra el dolor, en el manejo de los analgésicos opioides, seguramente rescatará de un sufrimiento innecesario a decenas de pacientes.

Cuando se trata de recetar crónicamente metadona u otro opioide con características farmacológicas más complejas que la morfina, como los parches de fentanilo o las formas de liberación sostenida, es necesario tener una mayor capacitación y experiencia en el manejo de estos fármacos. Por ello se recomienda consultar con expertos si no se posee el conocimiento o la experiencia suficiente.

La confección de las recetas de analgésicos opioides para todo paciente con dolor crónico no oncológico, debe ser una tarea para “**un solo médico**”, quien controlará el cabal cumplimiento de la prescripción.

Tabla 5: Criterios para iniciar una terapia con opioides
(Pacientes con dolor crónico no oncológico, adaptado de ref. 53)

Podría mejorar	Probablemente no mejorará	Alto riesgo de abuso o eventos adversos
<p>1. El paciente que mejoró parcialmente en etapas agudas o subagudas de su enfermedad.</p> <p>2. El paciente que no recibió opioides y fallaron otros tratamientos farmacológicos.</p> <p>3. El paciente con dolor: nociceptivo, neuropático y mixto.</p> <p>IIICVMA</p>	<p>1. El paciente que recibió opioides en etapas agudas o subagudas y NO experimentó mejoría en el dolor o la función.</p> <p>2. El paciente con:</p> <p>a) Desórdenes de conversión.</p> <p>b) Somatización.</p> <p>c) Desórdenes dolorosos asociados a factores psicológicos.</p>	<p>1. Historia de abuso o abuso actual de alcohol u otra sustancia.</p> <p>2. Historia de uso de altas dosis de benzodiazepinas.</p> <p>3. Trastornos de personalidad y desórdenes del estado de ánimo.</p> <p>4. Sin trabajar por más de 6 meses.</p> <p>5. Historia de pobre respuesta a opioides.</p>

6. ¿Cómo debería ser prescrito el opioide? (51, 52, 53)

El opioide debería tener un objetivo claro en cuanto a conseguir alivio del dolor y mejoramiento del estado funcional físico y psicosocial. Si el dolor tiene características constantes, sin altibajos, lo recomendable es prescribir formulaciones de liberación sostenida. El fundamento de ello reside en la obtención de concentraciones analgésicas más estables con estas preparaciones, que con las formas de absorción inmediata. Sin embargo los pacientes con dolor crónico pertenecen a una categoría heterogénea, en algunos de los cuales (con lumbalgia o lumbociatalgia por ejemplo), los opioides de acción inmediata resultarían más apropiados (54).

La vía de elección para el tratamiento crónico con analgésicos opioides es la “**vía oral**”, la vía intravenosa (IV) no debe ser recomendada, excepto situaciones de urgencia y en lugares adecuados (sala de guardia, observación, etc.), particularmente debe proibirse la administración IV o intramuscular repetida de meperidina, que tiene una vida media corta y una potencial toxicidad sobre el sistema nervioso central cuando se acumula su metabolito normeperidina.

7. ¿Qué parámetros se deberían evaluar para señalar que el resultado es adecuado? (52, 53)

Las evaluaciones periódicas son una parte esencial para el manejo de los pacientes en terapia con analgésicos opioides por dolor crónico, los intervalos deben fundarse en las circunstancias particulares de cada paciente. A fin de evaluar la eficacia del tratamiento deben considerarse los siguientes aspectos:

- a) Los reportes del paciente en cuanto al dolor (diario del dolor, autoevaluaciones).
- b) Nivel de funcionamiento físico y social (mejoramiento en la autonomía, retorno a las tareas habituales).
- c) Efectos adversos de los opioides.
- d) Uso indebido o conductas sospechosas de abuso de sustancias.
- e) Cambios en las dosis acordadas si los hubiera, y los motivos para dichos cambios.
- f) Cumplimiento de las prescripciones escritas, en cuanto al tiempo y la forma.

La información obtenida de los cuidadores, la familia o los amigos, puede ayudar para lograr una correcta evaluación de los resultados de la terapéutica. Los efectos adversos por la utilización crónica de opioides, pueden conducir a una reducción paulatina en la funcionalidad del paciente, por ello es imprescindible controlarlos enérgicamente.

La necesidad de aumentar repetidamente las dosis no es común en los pacientes con dolor crónico no oncológico, sobre todo en aquellos que han tenido una respuesta inicial favorable al tratamiento. Cuando se produce una escalada en las dosis o en casos de dosis relativamente altas de opioides para controlar el dolor, se debería reevaluar cuidadosamente al paciente. Esta reevaluación debería sustentarse sobre la naturaleza del dolor, la presencia de enfermedades concurrentes, su estado funcional

u otras condiciones psicosociales que interfieran.

Si se sospecha alguna conducta dudosa o aberrante relacionada con abuso de la prescripción, se recomienda la consulta con especialistas en medicina del dolor y/o en adicciones.

8. ¿Alguno de los analgésicos opioides disponibles es mas seguro que otro?

Desafortunadamente todos los opioides disponibles, aún aquellos débiles como el tramadol o la codeína, o los más potentes como la buprenorfina, la oxycodona, la morfina o la metadona, o incluso los más potentes de todos, como el fentanilo y sus congéneres, pueden desencadenar, en mayor o menor medida, efectos adversos en los pacientes con dolor crónico. Los problemas se producen mas lentamente con los opioides débiles y con aquellas presentaciones que tienen un comienzo lento de la acción. Pero en todos los casos cuando se prescribe un opioide, independientemente la calidad del mismo, deben tomarse los recaudos recomendados (52).

9. ¿Cómo y cuando debería ser retirado el opioide?

Si no se consigue el objetivo prefijado, que justificó la iniciación de una terapia con analgésicos opioides, en cuanto a un alivio consistente del dolor y un notorio mejoramiento en la funcionalidad, caracterizado como vuelta a las tareas laborales, sociales, estudios, etc., entonces resulta necesario discontinuar este tratamiento.

Como se conoce que los analgésicos opioides provocan dependencia física y que su suspensión abrupta podría desencadenar un síndrome de abstinencia, los analgésicos opioides deben ser retirados paulatinamente, disminuyendo las dosis progresivamente.

A manera de ejemplo, si la dosis diaria total es equivalente a 100 mg de morfina oral, se puede disminuir esta dosis en un 50% y luego en un 50% cada 48-72 hs. Cuando la dosis diaria total es equivalente a 10 mg de morfina oral, el opioide puede ser interrumpido totalmente (55).

IV. CONCLUSIONES

Los analgésicos opioides en pacientes con síndromes dolorosos no oncológicos, no deberían ser la primera línea terapéutica, se justifican si otras drogas o técnicas fallaron. Habría menores problemas utilizando formulaciones de liberación sostenida, con el fin de evitar los picos y valles en la concentración analgésica efectiva. La vía oral es la vía de elección en tratamientos crónicos, debería evitarse la vía intravenosa, sin embargo, en casos seleccionados, la vía subcutánea resulta una opción segura y efectiva.

Resultaría apropiado la coadministración del opioide con alguna de las drogas no opioides parcialmente efectivas. La prescripción debe incluir claramente la meta que se persigue, como así también las obligaciones del paciente respecto a la adherencia y cumplimiento del tratamiento.

Los pacientes con síndromes dolorosos crónicos complejos, que requieran la utilización de analgésicos opioides, deben ser evaluados y reevaluados permanentemente desde una visión multidimensional coordinada de la problemática del dolor.

Aclaración importante:

(1) El contenido y la presentación de este trabajo es responsabilidad absoluta del autor, ya que no ha sido sometido a revisión editorial por el comité organizador del **IIICVMA**.

(2) Las ciberconferencias son para uso exclusivo del **IIICVMA**. El cibercongresista podrá guardar los trabajos en el disco duro de su PC y hacer uso personal exclusivamente de ellos (impresión y lectura). Recuerde que todos los trabajos tienen derechos de autoría, tanto para el autor del mismo como para el **IIICVMA**. Cualquier uso o presentación fuera del mismo congreso virtual es ilegal. Las sanciones por violar los derechos de propiedad y autoría son graves y de extensión internacional. Todas las publicaciones durante este ciberevento son propiedad de los **autores** y de **Anestesiólogos Mexicanos en Internet, A. C.**

V. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1986.
2. Uso de Medicamentos Esenciales. Tercer informe del Comité de Expertos de la OMS. Organización Mundial de la Salud. Serie de Informes Técnicos 770. Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1988. p. 34.
3. Disponibilidad de opiáceos para las necesidades médicas y científicas. Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) correspondiente a 1995. Naciones Unidas.
4. Joranson DE, et al. Trends in Global Availability of Opioid Analgesics. Pain and Policy Studies Group WHO Collaborating Center for Policy and Communications in Cancer Care. <http://www.medsch.wisc.edu/painpolicy>
5. Schung SA. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. *J Pain Symptom Manage*, 1990;5:27-32.
6. Ventafrida V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987; 59:850-856.
7. Substance Abuse and Mental Health Administration. Annual emergency department data. IN: Data From the Drug Abuse Warning Network, 1994, Number 14-A. Rockville, Md: Public Health Service, Office of Applied Studies; 1996. SMA publication 96-3104.
8. Porter J et al. Addiction rare in patients treated with narcotics. *New Eng Jour Med*. 1980; 302.
9. O'Brien T, Kelly M, Saunders CM. Motor neurone disease: a hospice perspective. *BMJ*. 1992;304: 471-473.
10. O'Brien T, Welsh J, Dunn FG. ABC of palliative care: Non-malignant conditions. *BMJ*. 1998;316:286-289.

11. Pol O, Alameda F, Puig M. Inflammation enhances opioid receptor transcription and expression in mice intestine. *Mol Pharmacol.* 2001; 60:894–899.
12. Stein C, Hassan A, PrzewLocki R, et al. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87:5935-5939.
13. Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med.* 1995; 332(25):1685-1690.
14. Bidlack JM. Detection and function of opioid receptors on cells from the immune system. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000; 7(5): 719–723.
15. Wilson JI, Carmody JJ, Walker JS. The importance of the hypothalamo-hypophyseal-adrenal axis to the anti-inflammatory actions of the k-opioid agonist PNU-50,488H in rats with adjuvant arthritis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 294(3):1131-1136.
16. Schäfer M, Carter L, Stein C. Interleukin 1 β and corticotrofin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91:4219-4223.
17. Philippe D, Dubuquoy L, Groux H, et al. Anti-inflammatory properties of the μ opioid receptor support its use in the treatment of colon inflammation. *J Clin Invest.* 2003; 111 (9): 1329–1338.
18. Lipman AG. Treatment of chronic pain in osteoarthritis: do opioids have a clinical role? *Curr Rheumatol Rep.* 2001; 3 (6): 513-519.
19. Basbaum A. Distinct neurochemical features of acute and persistent pain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96 7739–7743.
20. Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, et al. A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain Medicine.* 2003; 4 (4):340-351.
21. Gardner-Nix J. Principles of opioid use in chronic noncancer pain. *CMAJ.* 2003; 169 (1): 38-43.
22. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med.* 2003;349:1943-53.
23. Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. *Proc Natl Acad Sci.* 2001; 98 (21):11845-11846.
24. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain,*1990; 43:273-86.
25. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain.* 2000;16:S12-S20.
26. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand.* 1999;100 (Suppl):7-11.
27. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet.* 1999;353:1959-64.
28. Karlsten R, Gordh T. How do drugs relieve neurogenic pain? *Drugs Aging.* 1997;11:398-412.
29. MacFarlane BV, Wright A, O'Callaghan J, et al. Chronic neuropathic pain and its control by drugs. *Pharmacol Ther.* 1997;1:1-19.
30. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand.* 1999;100(Suppl):12-24.
31. Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain—increased sensitivity to low threshold. A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol.* 1994;4:525-34.
32. Foley KM. Opioids and chronic neuropathic pain. *N Engl J Med.* 2003; 348 (13):1279-1281.
33. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral Opioid Therapy for Chronic Peripheral and Central Neuropathic Pain.

- N Engl J Med. 2003;348 (13):1223-32.
34. Scimecca MM, Seddon R, Savage MD, Portenoy R et al. Treatment of Pain in Methadone-Maintained Patients. The Mount Sinai Journal of Medicine. 2000; (67) 5-6:412-422.
 35. Morley JS, Bridson J, Nash TP, et al. Low-dose methadone has an analgesic effect in neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial. Palliat Med. 2003;17(7):576-87.
 36. Gagnon B, Almahrezi A, Schreier G. Methadone in the treatment of neuropathic pain. Pain Res Manag. 2003;8(3):149-54.
 37. Alivio del dolor en el cáncer. Segunda edición. Organización Mundial de la Salud. Ginebra, Suiza. 1996.
 38. Consumo de Codeína y Morfina en un Hospital General. Leone FJ, Bertolino M, Martín S y col. Oncología Clínica. 1996; 1:36.
 39. Bertolino M, Felippo R, Leone F, et al. Pattern of opioids prescription in the treatment of patients with cancer by a palliative care team in Argentina. VI Congress of the European Association for Palliative Care. Geneva, Switzerland. 1999; September, 19-23.
 40. Leone FJ, Curci C, Bashkansky D y otros. Metadona y dolor neuropático: Serie de casos. Rev Arg Anest. 2000; 58 (3):155-57.
 41. Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: a review. Pain. 1993; 52:137-147.
 42. Kristensen J, Svensson B, Gordh T. The NMDA-receptor antagonist CPP abolishes neurogenic "wind-up pain" after intrathecal administration in humans. Pain. 1992; 51: 249-253.
 43. Eide P, Jorum E, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-d-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. Pain. 1994; 58: 347-354.
 44. Moulin D. Opioid analgesics in the management of neuropathic pain. Pain Res Manage. 2000; 5 (1): 89-91-
 45. Bruera E, Rico A, Bertolino M, et al. Open Study of Oral Methadone in the Treatment of Cancer Pain. Proceedings of the 9th World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management, Vol. 16, edited by Devor M, Rowbotham M and Wiesefeld-Hallin Z. 2000. IASP Press, Seattle.
 46. The Brief Pain Inventory. Pain Research Group. Department of Neurology. University of Wisconsin-Madison. Medical School.
 - 47.