

TOLERANCIA A OPIOIDES EN TRATAMIENTOS A LARGO PLAZO EN DOLOR CRÓNICO EN DOLOR CRÓNICO.

El uso de opioides para el dolor crónico no oncológico ha aumentado dramáticamente en los últimos 25 años en el norte de América Latina y además se ha acompañado de un aumento importante en la adicción a opiáceos y las muertes por sobredosis. El aumento de las prescripciones de opioide es multifactorial y refleja en parte las preocupaciones acerca de la eficacia y la seguridad de los medicamentos alternativos, en particular los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Definición farmacocinética de opioides

- La tolerancia es un estado de adaptación en el que la exposición a un fármaco induce cambios que resultan en una disminución de uno o más de los efectos del fármaco en el tiempo. El aumento de las dosis son entonces necesaria para obtener el mismo efecto. The Pain Society, The Royal College of Anaesthetists, The Royal College of General Practitioners and The Royal College of Psychiatrists (2004) p.11.
- Tolerancia se refiere al fenómeno por el cual repitieron dosis de un producto fármaco disminución de los efectos o cada vez se necesitan dosis más grandes para mantener los efectos observaron con la dosis original. Fainsinger and Bruera (1995) p.573.
- Tolerancia a los opioides es un fenómeno farmacológico que se desarrolla con el uso repetido de los opioides y provoca la necesidad de aumentar la dosis para mantener los efectos analgésicos equipotentes: reduce la eficacia de los opioides y puede ser una razón para la escalada de dosis. Ballantyne and Mao (2003) p.1945
- La tolerancia es un estado de adaptación en el que la exposición a un fármaco induce cambios que resultan en una disminución de uno o más de los efectos del fármaco en el tiempo. Savage et al. (2001) online
- La tolerancia es un fenómeno farmacológica por la que la magnitud de una respuesta inducida por el fármaco disminuye tras la administración repetida del fármaco. Adriaensen et al. (2003) p.38.
- Tolerancia ha sido definida como reducción de la eficacia de un fármaco después de la administración repetida. Ray and Wadhwa (2001) p.555.
- La aplicación repetida de fármacos puede causar la tolerancia a sus efectos, por lo tanto, la dosis del fármaco se debe aumentar para mantener el efecto farmacológico deseado. Raith and Hochhaus (2003) p.191.
- La tolerancia es una respuesta adaptativa particularmente bien investigado a los opiáceos y se asocia casi exclusivamente con la analgesia; operacionalmente se define como una pérdida de la eficacia analgésica tras el uso continuado de fármacos opioides. Kieffer and Evans (2002) p.587.
- Tolerancia farmacológica se refiere a la disminución de los efectos opioides causados por la exposición repetida a la droga. Jage (2005) p.157.
- La tolerancia es un estado de adaptación en el que la exposición a un fármaco induce cambios que resultan en una disminución de uno o más de los efectos del fármaco en el tiempo. Heit and Gourlay (2004) p.262.
- Tolerancia farmacológica es una pérdida del efecto del fármaco con la dosificación crónica. Thompson and Ray (2003) p.321.

Se han realizada varias teorías al desarrollo de tolerancia estas son:

1. **Plasticidad:** son adaptaciones celulares en receptor de afinidad y la señalización celular secundaria de unión han sido ampliamente demostrado de manera experimental (In vivo) utilizando modelos animal (Roscow 1987, Cox 1991, Collett 1998). También se ha establecido en la modelo humano que las células nerviosas, tejido cerebral, las vías nerviosas y sinapsis no son fisiológicamente estática; son 'plástico' y por lo tanto dinámico o cambiante en términos de estructura y función.

2. **La administración de fármacos opioides:** son las características relacionadas con la necesidad para la administración de drogas que ha tenido lugar. En cuanto a la administración del fármaco, las definiciones incluidas la exposición de las palabras o la exposición repetida, la administración repetida, el uso repetido y la dosificación crónica.
3. Reducción del efecto analgésico.
4. Aumento de la dosificación de fármacos: para mantener la analgesia. La dosis de fármaco en este contexto relacionada con su capacidad de producir o mantener la inicial o efecto analgésico originales. También relacionado con el mantenimiento de equipotentes, farmacológico deseado o el mismo efecto para producir un punto final determinado.

Teorías de Hiperalgia inducida por opiáceos (HIO)

Después de la exposición de opiáceos, HIO contrasta analgesia (alivio de dolor) y antinocicepción (disminución de la sensibilidad al dolor), y se manifiesta como aumento de la percepción del dolor subjetivamente a un estímulo doloroso ya conocido.

HIO frecuencia incluye alodinia, que es el dolor evocado por un estímulo que no está en condiciones normales considerada dolorosa. Tal vez lo más notable es que este aumento de la sensibilidad al dolor es difusa y a menudo se manifiesta más allá de la zona de dolor original, es independiente de la condición de que el opiáceos fueron inicialmente prescriben para, y persiste o incluso empeora después de la escalada de dosis de opiáceos.

Hay varias teorías prominentes subyacentes HIO:

1. Tal vez el más intensamente debatida teoría, aunque recientemente en gran medida no compatible, es que HIO es un **factor causal en tolerancia analgésica**. Específicamente, el aumento de la sensibilidad al dolor que se experimenta después de opiáceos tratamiento hace que la necesidad de aumentar la dosis de opiáceos, por lo tanto un reflejo de la tolerancia.
2. Tiene postulado un papel de metabolitos de opiáceos pronociceptivos, específicamente resultante de la biotransformación de la morfina.
3. Una respuesta adaptativa de HIO que sirve como un rival a nivel de sistemas proceso en respuesta a la analgesia opioide después de un tratamiento prolongado con opiáceos. Es decir, como el cuerpo trabaja para retener homeostasis, uno de respuesta adaptativa a suscitó exógenamente analgesia es crear un estado opuesto de la hiperalgia en un esfuerzo por recuperar el equilibrio fisiológico.
4. La HIO que es el resultado de una respuesta inmune glial-regulada.

Cabe mencionar que tanto tolerancia como hiperalgia se caracterizan por presentación clínica un tanto diferente motivo por el cual merece una revisión especial. También es importante y hacer énfasis de no confundir con dependencia de cualquier tipo. A pesar de que es obvio para aquellos que entienden la farmacología de los opiáceos, cabe señalar que la dependencia fisiológica se presenta en prácticamente todos los pacientes que son tratados opiáceos en una terapia crónica. Más estudios recientes y más rigurosos sugieren que los trastornos por uso crónico de opiáceos ocurren en hasta un tercio de los pacientes con estos tratamientos.

Se han establecido múltiples guías para el uso de opiáceos en tratamiento crónico (mayormente enfocadas para el uso de dependencia) dentro de estas y las que tiene mayor número de publicaciones son las siguientes:

- American Pain Society–American Academy of Pain Medicine (APS-AAPM)
- Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA)
- National Opioid Use Guideline Group (NOUGG, Canada)
- British Pain Society
- American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM)

- American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP)
- Pain Association of Singapore
-

Se llevó a cabo una evaluación de estas guías y si bien hay algunas variaciones en el enfoque y nivel de detalle de las guías de práctica a través de diferentes países y especialidades, los siguientes principios generales que rige el enfoque de iniciar la terapia con opioides se observaron en todas las directrices.

1. Una evaluación completa, haciendo especial hincapié en los factores psicológicos, psicosociales y de otro tipo que pueda ayudar a identificar el potencial mal uso y abuso de drogas, debe llevarse a cabo como parte de la evaluación inicial del paciente con dolor crónico no oncológico.
2. Antes de iniciar el tratamiento, un ensayo de tratamiento con opiáceos es recomendado para facilitar la toma de decisiones sobre la conveniencia de iniciar tratamiento con opioides.
3. Los pacientes deben ser informados adecuadamente de los beneficios y riesgos del tratamiento con opioides. Obtención por escrito y firmado el consentimiento informado antes de iniciar la terapia.
4. Los opioides en general no se recomiendan como primera línea de tratamiento, y debe ser considerada sólo cuando otras intervenciones basadas en la evidencia no están disponibles o son ineficaces.
5. El régimen de tratamiento, incluyendo la selección de opioides y la dosis, debe ser individualizado según necesidades y respuesta del paciente.
6. Los pacientes deben comenzar con la dosis mínima requerida para efectuar alivio sin efectos adversos significativos y la dosis posteriormente titularse al alza de acuerdo con la respuesta y la seguridad del paciente.
7. Una vez que se inicia la terapia, el paciente debe estar seguido de cerca por la pérdida de la respuesta, eventos adversos o comportamientos relacionados con comportamientos aberrantes.

Manejar mientras está en tratamiento con opiáceos se discutió con diferentes niveles de detalle a través de las directrices. En general, evidencia sugiere que el tratamiento con opiáceos no perjudica habilidades de conducción; Sin embargo, puede ser prudente evitar conducir en el inicio de la terapia o ajuste de la dosis, o cuando deterioro de la función cognitiva se observa o se sospecha.

Conclusión

El uso de opioides para el tratamiento de dolor crónico es de gran importancia para maximizar los beneficios y reducir al mínimo daño a los pacientes, teniendo en cuenta una apreciación exacta de los riesgos de la adicción y sus consecuencias. El aumento sustancial en el uso de opioides para el dolor no asociado con enfermedad maligna o al final de su vida la atención ha fomentado el desarrollo de una gran cantidad de información sobre el uso adecuado de los opioides para el dolor crónico no oncológico. Orientaciones futuras deberían centrarse en seguir generar evidencia de buena calidad sobre los beneficios de a largo plazo el tratamiento con opiáceos, así como datos científicos a orientar la elección de drogas y de dosificación para condiciones específicas, poblaciones y situaciones.

La finalidad de este análisis fue diferenciar en cuanto a Tolerancia a opioides e Hiperalgia por opioides se revisaron cada una de las teorías, pero falta revisar cual es la presentación clínica de cada una de ellas así no confundir con los diagnósticos y tratar de manera errónea a los pacientes con uso de opioides} en dolor crónico.

BIBLIOGRAFIA

- David N. Juurlink. Dependence and Addiction During Chronic Opioid Therapy. *J. Med. Toxicol.* (2012) 8:393–399
- MIDDLETON C. & HARDEN J . (2014) Acquired pharmacodynamic opioid tolerance: a concept analysis. *Journal of Advanced Nursing* 70(2), 272–281.
- Chi Wai Cheung, MD. Chronic Opioid Therapy for Chronic Non-Cancer Pain: A Review and Comparison of Treatment Guidelines. ***Pain Physician* 2014; 17:401-414**
- C. A. Arout et al. Targeting Opioid-Induced Hyperalgesia in Clinical Treatment: Neurobiological Considerations. *CNS Drugs* (2015) 29:465–486
- C. Bantel S. Shah, and I. Nagy. Painful to describe, painful to diagnose: opioid-induced hyperalgesia