

USO DE OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

OPIOID TREATMENT FOR PAIN

Jorge Daza Barriga¹, Ornella Ruiz Pérez²

RESUMEN

Un enigma en el manejo del dolor, es su etiología, ello se generó en la medida en que se fue disponiendo de técnicas operativas y de imágenes diagnósticas, factores a los que se adicionó la falta de tratamiento integral del paciente, que sobreponía el diagnóstico al alivio del dolor, generando con ello conductas erróneas y que posponían un derecho fundamental del enfermo, a no padecer dolor; ello probablemente se generó desde el año 1921 cuando Sir Zachary Cope, en su obra *Diagnóstico Temprano del Abdomen Agudo*, proscribía el uso de analgesia –morfina fundamentalmente– en pacientes con dolor abdominal, porque al lograr este propósito se oscurecían los signos y síntomas de una catástrofe abdominal en curso. Hasta hoy esa conducta en el manejo del dolor agudo sigue como barrera para alcanzar estándares de calidad en el manejo de los pacientes con dolor, y muy especialmente dolor agudo.

Palabras clave: Dolor, Tratamiento, Epilepsia, Demencia.

ABSTRACT

An enigma in the management of pain is its etiology, it was generated to the extent that became available operational techniques and diagnostic imaging, factors to which was added the lack of comprehensive patient management, which overlapped the diagnosis, pain relief, thereby generating erroneous behavior and postponing a fundamental right of the patient, to be free from pain, it probably was generated since 1921 when Sir Zachary Cope, in his book “Early Diagnosis of Acute Abdomen”, proscribed the use of analgesia –primarily morphine– in patients with abdominal pain, because achieving this purpose, signs and symptoms of an abdominal catastrophe in progress were obscured. Until now, this approach in the management of acute pain is a barrier to achieve quality standards in the management of patients with pain, especially acute pain.

Keywords: Pain, Treatment, Epilepsy, Insanity.

Recibido: Febrero 3 de 2011

Aceptado: Junio 14 de 2011

-
- 1 Médico Neurólogo, Internista, Docente Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla. jdaza@unilibrebaq.edu.co jorgedaza@hotmail.com
 - 2 Estudiante Programa de Medicina, Universidad Libre Seccional Barranquilla.

DOLOR AGUDO

El dolor agudo se ha relacionado con una disminución en la disponibilidad de los receptores opioides. Los cambios en la unión al receptor opioide en la corteza insular, la amígdala, el tálamo y núcleo accumbens, se confirmaron mediante el ligando selectivo para el receptor μ [11C] CAF (1, 2) y el no-selectivo [11C] DPN (3). Los estudios más representativos muestran activación de la parte dorsal de la corteza cingular anterior (CAC), o también, la activación de los receptores opioides en la parte rostral/perigenual de la CAC. Dicha región se activa frecuentemente en la modulación del dolor y la analgesia (4). En otro importante estudio, donde se observó la participación de los opiáceos en el efecto placebo, se demostró que los factores cognitivos son capaces de modular los estados emocionales y físicos a través de la activación de un sitio específico de la señalización μ en el cerebro. Así mismo, se halló que la excitación del sistema de activación opioide μ , se asoció con reducciones en las puntuaciones sensoriales y afectivas de la experiencia del dolor (1, 2). Todo lo anterior nos demuestra que los receptores opioides μ y sus ligandos endógenos están relacionados con la regulación de los componentes sensoriales y afectivos de la experiencia del dolor. Es importante resaltar, las diferencias que existen según el género, en las regiones específicas de unión a receptores opioides y las respuestas mediadas por ellos en las diferentes regiones cerebrales en relación con los niveles de percepción del dolor (1). De esta manera, una disminución en los niveles de estrógenos y progestágenos (por ejemplo, en mujeres post-menopáusicas), se asocia con una mayor vulnerabilidad al dolor, debido a una reducción en los niveles de beta endorfinas, y con ello de la función del sistema opioidérgico. Por otra parte, existen también diferencias entre los individuos heterocigotos u homocigotos, con respecto a

la unión al receptor opioide (1). Del mismo modo, el polimorfismo de la Catecol orto metil transferasa, COMT (met/met, met/val, val/val), influye en las respuestas del receptor opioide μ a la estimulación del dolor. Por ejemplo, las personas met/met tienen tasas más bajas de activación del sistema opioide μ , y mayores magnitudes para el dolor; mientras que los individuos val/val tienen la mayor tasa de activación de los opiáceos y las menores magnitudes de dolor (4).

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

Esto significa que un paciente politraumatizado, con cólico nefrítico o un quemado debería recibir inmediatamente opioides fuertes como la morfina. Debido a que los opioides no tienen efecto techo y, por ende, a mayor dosis mayor control del dolor, no hay un protocolo estandarizado para formular la morfina o sus derivados. Por lo tanto, la titulación de la dosis es la forma adecuada de hacer el manejo de los pacientes con dolor agudo. Sin embargo, surge la pregunta:

¿Cuál es la meta terapéutica para aliviar el dolor?

Usualmente se debe alcanzar entre el 30 y el 50% para aliviar el dolor, por ello a los pacientes con dolor severo se les aplica una dosis intravenosa de 2 a 3 mgs de morfina (en bolo y nunca diluida en goteo, como suele hacerse por temor de las enfermeras). Si evaluamos el dolor en 5 a 6 minutos y no se ha alcanzado una reducción de 10 a 7/10, se administra la misma dosis de morfina; con este esquema es muy improbable que se exponga el paciente a dosis tóxicas del opioide, y como regla general no se deben sobrepasar los 20 mgs de dosis total de morfina. Con el fin de “ahorrar” opioides frecuentemente se coadministra otro medicamento analgésico, que obre por una vía diferente tal y como el acetaminofén o los Aines. Se debe disponer de naloxona para revertir los efectos deletéreos como la depresión respiratoria si llegamos a sobrepasar los efectos tóxicos con los 20 mgs de morfina de dosis total.

Opioides en casos de dolor agudo

Con el procedimiento anterior se debe haber resuelto el dolor y, obviamente, alcanzado la claridad diagnóstica. Hay que definir si se continúa con este medicamento para el manejo hospitalario o ambulatorio, teniendo en cuenta la equipotencia analgésica de otros opioides según la tabla siguiente:

Tabla 1. Equivalencias medicamentosas de 1 mg de morfina

1 mg DE MORFINA ES EQUIVALENTE A	
Dosis parenteral mg	Dosis oral mg
Morfina 1	Morfina 3
Meperidina 10	Meperidina 300
Hidromorfona 0,15	Hidromorfona 0,8
Hidrocodona 1,5	Hidrocodona 3
Codeína 12	Codeína 25
Oxicodona 1,5	Oxicodona 3
Fentanilo 0,01	

Fuente: Modificado a partir de Innes G. (5).

¿El bolo inicial de morfina es de 0,1-0,15 mg/Kg?

¿La mayoría de médicos se sienten renuentes a administrar una dosis de 6-8 mg?

Mientras que sí se sienten tranquilos con una dosis de 1-1,5 mg de hidromorfona; la seguridad y tolerabilidad de la hidromorfona y la morfina son similares, sin embargo, el control del dolor parece ser ligeramente mejor con hidromorfona, pero solamente en aquellos pacientes con una línea de base de 10/10 de la escala análoga visual. En pacientes con escala análoga visual menor de 10 pero mayor de 6, el control del dolor con ambos medicamentos fue similar. En pacientes con dolor por cáncer agudizado se hace necesario, en ocasiones, el uso de opioides más potentes que la morfina; en estos casos los medicamentos más utilizados son la hidromorfona, la meperidina y el fentanilo. Lamentablemente, a pesar de que la toxicidad de la meperidina es mayor por acumulación de su metabolito activo, normeperidina, y que las guías de la ICSI de 2006 contraindican su uso en urgencias, la mayoría de médicos se sienten más confiados con su uso que con la morfina o la hidromorfona. Los opioides como la metadona o la oxicodona, raramente son utilizados en la medicina de emergencia, básicamente porque el cálculo de la dosis equianalgésica y el control de la administración a largo plazo no es del resorte de la especialidad. Por lo tanto, la mayoría de pacientes que son dados de

alta de los servicios de urgencias con opioides fuertes, salen a casa tomando opioides de corta acción como morfina o hidromorfona oral. Por su parte, la meperidina tiene un tiempo de acción más corto que la morfina y sin ningún beneficio adicional, con los mismos efectos colaterales, incluyendo el broncoespasmo, el aumento de presión en la vía biliar y a que se convierta en normeperidina con efectos proconvulsivantes en pacientes nefrópatas y con interacciones fatales con otros medicamentos como inhibidores monoamino oxidasa (MAO) y recaptación de serotonina, por ello no es recomendable su uso, y este debe ser considerado como mala práctica clínica. Las evaluaciones del dolor en la escala análoga visual con puntaje menor que 6, se deben manejar de acuerdo con la etiología del dolor y con opioides “débiles”, entre ellos codeína o hidrocodona. La codeína o hidrocodona no es superior al ibuprofeno en el manejo, por ejemplo, de dolor somático o muscular; en aquellos dolores en donde no hay procesos inflamatorios, muy probablemente los opioides débiles tengan un mejor escenario para el manejo del dolor. El tramadol constituye otra herramienta terapéutica disponible en los servicios de urgencias; descrito en Alemania en 1970 como análogo sintético de la codeína, su metabolito hepático M1 (O-desmetiltramadol), es el que explica en un alto porcentaje sus efectos terapéuticos. Esta molécula ha originado en los últimos años gran variedad de controversias relacionadas con su mecanismo de acción, que sugiere que no se trata de un opioide débil, por su potencia analgésica, al compararse con opioides de primera línea. Se conoce al tramadol como analgésico sintético opioide atípico y es clasificado por la OMS como de segunda línea. Estas indicaciones en dolor crónico se han extrapolado al paciente con dolor agudo en urgencias, constituyéndose como alternativa antes del uso de opioides típicos; no solo hay un efecto agonista sobre los receptores mu, sino otros que

explicarían el efecto analgésico diferente a su acción agonista mu que, obviamente, no revierte con el uso de naloxona. Cuando se compara con el placebo, su efecto analgésico es mejor con un NNT de 2-6 siempre que se combine con acetaminofén. De hecho, las mejores evidencias de la utilidad del tramadol para el paciente en urgencias sugieren que debe ser usado en combinación con acetaminofén y no solo. Cuando se compara con los Aines, su efecto terapéutico es similar aunque con un mayor número de efectos adversos tales como náuseas y emesis. El tramadol en casos de dolor severo es menos efectivo que la morfina debido a su pobre afinidad por los receptores mu.

Las razones para formular tramadol en el dolor agudo son:

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

El tramadol es un medicamento útil como segunda línea en el manejo del dolor agudo, especialmente en el manejo del dolor neuropático y el somático visceral no inflamatorio. Claramente son mejores las presentaciones combinadas con acetaminofén y deben preferirse a la administración aislada del medicamento.

La Comisión Mixta (JC) de estándares de calidad lo incorporó en el año 2001 para el manejo del dolor en un proceso de acreditación, para estimular el mejoramiento continuo en la calidad y en el control del dolor en los Estados Unidos (6). Simultánea-

mente, una serie de reuniones nacionales de consenso dirigidas por el Instituto Nacional de Salud, impulsa el desarrollo de un conjunto de objetivos nacionales de seguridad en el manejo de los pacientes para mejorar la atención, la comunicación entre cuidadores y la seguridad en el manejo de los medicamentos, incluyendo el uso de los opiáceos. La JC de los estándares de gestión de medicación indica que los pedidos se escriban y transcriban claramente, con precisión y que los hospitales sean los responsables de tomar medidas para reducir los potenciales errores o la mala interpretación.

Como elemento importante del cumplimiento de estos estándares se debe tener un diagnóstico documentado, una condición y una indicación para utilizar cada medicación ordenada, en la que se destaquen la necesidad de una clara comprensión y comunicación entre el personal. Un ejemplo de este tipo de orden es: un comprimido de 5 mg de oxicodona por vía oral (VO) para un dolor de menos o igual al 4 de la escala análoga visual de 0 a 10 (0-10), dos comprimidos de oxicodona 5 mg VO para el dolor de 5 a 7/10; 2 mg de morfina por vía intravenosa (IV) para el dolor 7-8/10; 4 mg IV de morfina para el dolor superior a 8/10. Lamentablemente este enfoque se vinculó a mayores tasas de eventos adversos. Aunque las guías de práctica recomiendan que la elección de los analgésicos se basa en la intensidad del dolor, la ruta y la cantidad de medicamento siempre debe ser individualizada. La incidencia de episodios de sedación excesiva de opiáceos por 100.000 días de hospitalización aumentó de un 11 a un 24,5 después de la aplicación de un algoritmo numérico para calificar la cantidad de la medicación de acuerdo con la escala de intensidad del dolor, en la forma prescrita. Usualmente se presentan confusiones en la forma de prescribir los analgésicos opioides para las enfermeras, a través de una orden de analgésicos por razón necesaria

(PRN). La primera es la dosis a administrar dentro de un rango; la segunda es el tiempo total durante el intervalo de la dosis máxima que se puede administrar; en otras palabras, ¿qué dosis es segura, eficaz, y dentro de qué parámetros se ha establecido? Las consideraciones para la administración han sido previamente descritas e incluyen características de los pacientes y de las drogas, como la exposición previa al fármaco, las respuestas antes de analgésicos, la edad, la función orgánica, el dolor, la severidad del dolor anticipado y su duración, condiciones de comorbilidad y el uso concomitante de medicamentos.

El “intervalo de tiempo total” es un dilema descrito. Algunas enfermeras pueden creer que el intervalo de tiempo es definido por el momento de la primera dosis, mientras que otras pueden interpretarlo como el período que comienza en la dosis más reciente. Este último se conoce como el “material móvil”, tiempo de reloj por el cual el intervalo ordenado sirve como la limitación y el indicador central; la dosis acumulativa máxima no debe superarse en cualquier bloque del intervalo solicitado.

En resumen, el manejo del dolor agudo, incluyendo la administración y valoración de la gama de opioides, las órdenes de analgésicos y la monitorización de los pacientes, es una responsabilidad de las enfermeras. Por lo tanto, la identificación de las creencias que resultan en la administración de órdenes de rango variable PRN y la práctica de las recomendaciones nacionales sobre cómo construir las órdenes, mejorará la seguridad del paciente y los resultados en el tratamiento del dolor. El propósito del presente estudio fue analizar la opinión de enfermeros en el documento “de la aplicación adecuada de una orden de rango”.

No obstante, el uso de ordenes PRN en rangos, para los analgésicos opiáceos es una estrategia familiar en el ámbito hospitalario, la seguridad de esta práctica ha sido recientemente cuestionada debido a las preocupaciones sobre la claridad literal, y la competencia de los prescriptores y las enfermeras que administran los opiáceos. Las políticas y prácticas en la construcción de las ordenes en rango que relacionan una dosis específica o una vía de administración, con la evaluación de la intensidad del dolor, suscitan graves preocupaciones sobre el daño potencial. Hay estudios que demuestran opiniones variables de las enfermeras; las preocupaciones más frecuentes en sus prácticas han sido las relacionadas con la selección de una dosis dentro de un rango y sus decisiones sobre la forma de espaciarlas en un periodo designado. Para las instituciones, los resultados de estos estudios ponen de relieve la importancia de realizar un examen multidisciplinario de las prácticas, con el fin de establecer las necesidades de aumentar los esfuerzos para educar a los prescriptores en la forma de escribir las órdenes de rango adecuado y a las enfermeras en la forma de ponerlas en práctica para proporcionar una analgesia eficaz y segura. Un examen más detenido de la farmacocinética de los opioides puede proporcionar la lógica para desarrollar un nuevo paradigma de ordenes de rango que sean sustituidos por las órdenes de valoración. La comprensión clara y de comunicación entre el personal que participa en el proceso de administración de medicamentos es esencial.

DOLOR CRÓNICO

El sistema de receptores opioides endógenos forma parte importante en el procesamiento del dolor en el SNC. Estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide, en periodos de dolor inflamatorio, demostraron reducción en la unión a receptores

opioides específicamente, a nivel de corteza orbitofrontal, amígdala, putamen anterior, sustancia gris peri-ventricular, tálamo y cortezas temporal, frontal y cingulada anterior, en contraste con los períodos sin dolor. Otros estudios sobre dolor neuropático central (4), demostraron disminución del ligando de unión [11C] DPN, principalmente a nivel del sistema de dolor medial, aunque también en el lateral; mientras que pacientes con dolor neuropático periférico, no muestran uniones a los receptores opioides lateralizados. Por lo cual, estos pacientes, presentan diferencias en la sensibilidad a la analgesia opioide. Por otro lado, en pacientes con cefalea en racimo (durante un período de cefalea, pero no en un ataque agudo) (3), se demostró que presentan una reducción focal en la unión a los receptores opioides, a nivel de la glándula pineal. Por su parte, la disponibilidad de receptores opioides en el hipotálamo y en la corteza del cíngulo, depende de la duración de la cefalea en racimo, lo cual indica que los mecanismos opioidérgicos, se relacionan con la fisiopatología de este tipo de cefalea (4).

Al igual que en el dolor agudo, el sistema de receptores opioides desempeña un papel básico en el dolor y la analgesia, y además su funcionalidad difiere según las variaciones genéticas y el género.

Importancia farmacológica de los opioides en otras entidades patológicas

• Trastornos del movimiento

Los ganglios basales se componen de cuatro núcleos principales (el cuerpo estriado, el globo pálido, el núcleo subtalámico y la sustancia nigra), que proporcionan un vínculo importante entre el tálamo y la corteza cerebral. Estos núcleos reciben estímulos multimodales de todos los sistemas sensoriales, proporcionando una estación para conmutar la continua información sensorial, incluido el dolor. Las disfunciones de los ganglios basales concluyen

en los trastornos del movimiento, lo que indica un papel importante en el control motor. Los péptidos opioides endógenos se encuentran en altas concentraciones en los ganglios basales y se cree que juegan un papel en la regulación de la función motora. Los agonistas opiáceos administrados exógenamente se asocian con un aumento en la actividad motora. La transmisión anormal de opiáceos también ha sido implicada en diversos trastornos del movimiento, incluyendo la disquinesia inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson, la corea en la enfermedad de Huntington, la discinesia/distonía tardía inducida por neurolépticos y *tics* en el síndrome de Tourette. De esta manera, reducciones en la unión de [11C] DPN en el cuerpo estriado, regiones corticales talámicas y cingulada, y un incremento en la unión en la corteza frontal se encontraron en pacientes con Parkinson con disquinesia inducida por levodopa, pero no en los pacientes con Parkinson no disquinéticos; lo cual sugiere que la enfermedad de Parkinson con disquinesia inducida por levodopa, se asocia con una alteración de la transmisión de los opioides en los ganglios de la base, que pueden contribuir a la hiperactividad de las proyecciones frontales de los ganglios de la base.

Por su parte, la fisiopatología del Síndrome de Piernas Inquietas primario, sigue siendo desconocida. En el sistema de los opioides, puede participar como parte de la percepción alterada del dolor y en la perturbación del equilibrio de las entradas opioidérgicas de dopamina a regiones del cerebro que participan en las acciones motoras.

En la degeneración secundaria a la enfermedad de Huntington (HD), una participación del sistema opioide está indicada por una disminución en la concentración de encefalina y dinorfina en las regiones pálida, estriada y nigra, además de una

pérdida de los receptores opiáceos en los ganglios basales. Un estudio del [11C] DPN mediante tomografía por emisión de positrones (PET), soporta estos hallazgos y ha demostrado una disminución en la unión a los receptores opiáceos en el caudado y putamen. La atrofia del caudado y del putamen es bien conocida, y el número de células y la reducción del volumen (neurodegeneración) es una posible explicación de la reducción en la unión.

- Epilepsia

Mediante los primeros estudios clínicos de PET, utilizando ligandos de receptores opioides, se encontró un aumento de la unión del receptor opioide mu al [11C] CAF en la epilepsia del lóbulo temporal. Los estudios que utilizaron el receptor opioide delta y el [11C] Me, mostraron un incremento en la disponibilidad del receptor opiáceo delta en el lóbulo temporal ipsilateral, pero con un patrón regional diferente al ligando del receptor opiáceo mu de [11C] CAF. Esta última se limitó a la cara medial de la corteza temporal inferior, mientras que la unión del receptor opiáceo delta aumenta en la zona medial inferior y anterior de la corteza temporal medial y superior. Ambos ligandos endógenos de los receptores opiáceos mu y delta, se cree que son fundamentales en el mecanismo de las crisis tónicas anticonvulsivantes, mediante la limitación de la propagación de actividad eléctrica desde un foco epileptogénico (4). Por otra parte, las mediciones de los receptores opiáceos durante una crisis epiléptica focal se han realizado en pacientes con crisis inducidas, con [11C] DPN. Durante una convulsión, la unión a los receptores opiáceos se redujo en la corteza parieto-temporo-occipital izquierda, lo cual se relacionó con una aparente liberación de péptidos opioides endógenos. Aunque los mecanismos no están claros, este hallazgo soporta la hipótesis de que las sustancias opioides pueden estar involucradas en la terminación de las crisis. Así mismo,

un estudio dinámico con [11C] DPN sugirió que los opiáceos endógenos son liberados en la corteza de asociación durante la ausencia de convulsiones. Otros estudios han concluido que existe una mayor disponibilidad de los receptores opioides μ y δ , en la zona del ictus en la epilepsia del lóbulo temporal interictal, mientras en el período post-ictal, se incrementan tanto los μ , como los δ y los κ (4).

- Demencia

En cuanto a la enfermedad de Alzheimer y su relación con los receptores opioides, se demostró en un estudio con [18F] FCyF (receptores opiáceos κ , δ y μ), una disminución en la unión de dichos receptores, sin embargo no se pudo demostrar la especificidad regional en los ligandos de unión, lo que significó una neurodegeneración general y una participación no específica del sistema de receptor opioide (4).

- Estados afectivos

Los receptores μ , tienen efectos supresores sobre la reactividad emocional y las cualidades afectivas del estímulo doloroso, en contraste con los δ . En estudios realizados con el ligando [11C] CAF, mediante la auto-inducción de un estado depresivo sostenido, se asoció con reducciones en la neurotransmisión mediada por receptores μ en la CAC rostral, cuerpo pálido ventral, amígdala y corteza temporal inferior, áreas cerebrales que pertenecen a los circuitos que representan e integran la información emocional. Reducciones mayores en la unión al receptor opioide durante la depresión se obtuvieron en un grupo de pacientes en la ínsula anterior, tálamo, los ganglios basales ventrales y la amígdala; y los aumentos más grandes en la unión al receptor opioide se observaron en el grupo de control en la CAC, ganglios basales ventrales, la amígdala y el hipotálamo (4). Pacientes expuestos a

un trauma (veteranos de guerra), con y sin trastorno de estrés post-traumático, tuvieron una menor unión a los receptores opioides en la ínsula, ganglios basales ventrales, región dorsal de la corteza frontal, así como aumento de las uniones a nivel de la amígdala y corteza orbito-frontal, en comparación con controles sanos. Específicamente, en el grupo de pacientes con trastorno de estrés post-traumático, se evidenció una reducción en la unión a los receptores opiáceos en la CAC en comparación con los otros grupos, que pueden representar cambios específicos asociados con el trastorno de estrés.

- Trastornos de la alimentación

El único estudio sobre este tema que se ha llevado a cabo hasta ahora en el trastorno alimentario de la bulimia nerviosa, ha demostrado una disminución relativa en la unión al receptor opiáceo μ del [11C] CAF en la corteza temporo-insular izquierda (4), encargada del procesamiento de la información gustativa sensorial.

- Adicción

El mecanismo más importante en el reforzamiento de los efectos de las drogas opioides, es la estimulación de los receptores μ , aunque los receptores δ también contribuyen. El receptor κ , participa en las respuestas a drogas adictivas, especialmente la cocaína, y en menor medida a los opioides. Las diferentes drogas de abuso estimulan la liberación de dopamina en la región ventral del cuerpo estriado, que incluye el núcleo accumbens. La liberación de dopamina por el cuerpo estriado es estimulada por la activación de receptores opioides μ , e inhibida por la activación de los receptores opioides κ . Por su parte, una alta señalización mediada por receptores opioides κ , puede persistir durante la fase de retirada de la droga y, por tanto, contribuir a estados de ánimo disfóricos y, por

ende, aumentar el riesgo de recaída. Algunos estudios han demostrado la participación del sistema opioide endógeno después del uso de la cocaína en personas con abuso/dependencia. Después de 1-4 días de abstinencia a la cocaína, la unión del ligando [11C] CAF al receptor opioide mu aumentó en varias regiones del cerebro, incluyendo la corteza frontal lateral y la CAC. El aumento de dicha unión se relacionó con los auto-reportes de las ansias de cocaína. Doce semanas después de la abstinencia, la unión aumentó en la corteza frontal anterior y la parte anterior de la corteza cingulada, pero volvió a la normalidad en otras regiones del cerebro (4).

Por su parte, con respecto al consumo de tabaco, es importante precisar que algunos de sus efectos están mediados por la nicotina, que activa la neurotransmisión opioide. Al inicio de un importante estudio, los fumadores de cigarrillos tenían una disminución en la unión a los receptores opiáceos mu en la CAC, el tálamo, los ganglios basales ventrales y la amígdala, que volvieron (excepto en la CAC) a la normalidad durante el tabaquismo.

En lo relacionado con los pacientes alcohólicos, se ha evidenciado un aumento de la disponibilidad de los receptores opioides mu en la zona ventral del cuerpo estriado (incluyendo el núcleo accumbens). Curiosamente, el deseo de alcohol se relacionó positivamente con la unión a los receptores opioides mu a nivel del cuerpo estriado y la corteza frontal. En otro estudio, también se encontró una correlación positiva entre el deseo y la unión a los receptores opioides mu en la corteza fronto-lateral, 4 días después de la abstinencia, al igual que niveles ligeramente elevados de unión del ligando [11C] DPN al receptor opioide no selectivo, en la corteza de pacientes alcohólicos, mientras siguen consumiéndolo; los niveles de unión disminuyeron durante el tiempo de 4 semanas de abstinencia (4).

En conclusión, en el manejo del dolor, como resultado del presente artículo, se resalta la importancia de que las instituciones y el personal de salud realicen de manera periódica, no solo un examen multidisciplinario de las prácticas, sino también educación a los prescriptores en la forma de escribir las órdenes de rango y a las enfermeras en la forma de ponerlas en práctica para proporcionar una analgesia eficaz y segura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ. Gender and age influences on human brain mu opioid receptor binding measured by PET. *AM J Psychiatry*. 1999; 156(6):842-8.
2. Bencherif B, Guarda AS, Colantouni C, Ravert HT, Dannals RF, Frost JJ. Regional mu opioid receptor binding in insular cortex is decreased in bulimia nervosa and correlates inversely with fasting behavior. *J Nucl. Med.* 2005; 46(8):1349-51.
3. Sprenger BH. Opioid receptor agonist activate pertussis toxin-sensitive G proteins and inhibit adenylyl cyclase in canine cardiac sarcolemma. *Rev. Naunyn Schmiedeberg.* 1996; 354 (5).
4. Henriksen E, Willoch F. Imaging of opioid receptors in the central nervous system. *Brain.* 2008; 131: 1171-96.
5. Innes ZP. Basic pharmacology and advances in emergency medicine. *Emergency Medicine Clinics of North America.* 2005; 23 (2): 433-65.
6. Gordon E. Treatment of methadone poisoning. *Jama.* 1972; 220(5):728-31.