



I Jornada Científica de Farmacología y Salud

Los opiodes y su riesgo de dependencia tras uso médico en el tratamiento del dolor

The opioids and their risk to dependence after medical use in treatment of pain

Daniela Avila Díaz ¹, Déborah Mitjans Hernández ² .

1. Estudiante de primer año de la Carrera de Medicina. Universidad “de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas Dr.Ernesto Guevara de la Serna. Pinar del río, Cuba. ORCID: 0000-0003-3007-7407. Teléfono: 53645177. Correo: daniela020913@gmail.com
2. Estudiante de primer año de la Carrera de Medicina. Universidad “de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas Dr.Ernesto Guevara de la Serna. Pinar del río, Cuba. ORCID: 0000-0002-2539-4961

RESUMEN

Los opiodes constituyen un grupo de fármacos cuyas acciones son básicamente similares a las de la morfina, la más representativa de este grupo. Su uso para el tratamiento del dolor está rodeado de una serie de actitudes, creencias y mitos que limitan su empleo en clínica, en especial debido a la dependencia que pueden desencadenar; pues son una potente herrameinta en el alivio del dolor, pero su uso debe analizarse de cerca. Con el objetivo de describir el mecanismo de acción de los opiodes, usos en el tratamiento del dolor y riesgos de su empleo, con énfasis en el síndrome de abstinencia., se consultaron las plataformas de Scielo, Redalyc y MediSur, siendo acotados 21

artículos. Se concluyó que a nivel terapéutico, la dependencia es rara en pacientes no adictos, siendo más frecuente en exadictos, los que deben controlarse de cerca para evitar recaídas y valorar muy bien su indicación.

Palabras clave: Opiodes; Tratamiento del dolor; Dependencia.

ABSTRACT

Opioids constitute a group of drugs whose actions are basically similar to those of morphine, the most representative of this group. Its use for the treatment of pain is surrounded by a series of attitudes, beliefs and myths that limit its use in the clinic, especially due to the dependence that they can trigger; as they are a powerful tool in pain relief, but their use should be closely analyzed. In order to describe the mechanism of action of opioids, uses in pain treatment and risks of their use, with an emphasis on withdrawal syndrome, the Scielo, Redalyc and MediSur platforms were consulted, with 21 articles being limited. It was concluded that at the therapeutic level, dependence is rare in non-addicted patients, being more frequent in ex-addicts, who should be closely monitored to avoid relapses and assess their indication very well.

KeyWords: Opioids; Treatment of pain; Dependence

INTRODUCCIÓN

Los opioides constituyen un grupo de fármacos, conocidos anteriormente como narcóticos, que incluye sustancias naturales denominadas opiáceos, entre las que se encuentran la morfina y la codeína, así como fármacos sintéticos y semisintéticos cuyas acciones son básicamente similares a las de la morfina, la más representativa de este grupo.¹

Aunque muchas veces se utilizan de forma intercambiable, los términos opioide y opiáceo tienen significados distintos. Así, en el término opioide se incluye a cualquier sustancia endógena o exógena que presenta afinidad por los receptores opioides, es decir, que se une a ellos de forma específica. El término opiáceo se refiere a las sustancias obtenidas del opio. La palabra narcótico proviene del griego narkos y significa adormecimiento o torpeza. Aunque se utilizó para denominar a los opiáceos, está más extendido su empleo en el ámbito policial y jurídico para denominar a las drogas de abuso, por lo que no parece adecuado utilizarla.²

Las propiedades analgésicas y antidiarreicas del opio se conocen desde antiguo, estando citadas en papiros egipcios y en escritos sumerios. Fueron los griegos y los romanos los que describieron de forma más detallada como preparar y usar el opio. Durante muchos años se utilizó como medicamento la tintura de opio o láudano. Su empleo con fines hedonísticos se inicia en Europa en el siglo XIX, siendo Thomas de Quincey el gran promotor del uso del opio con su ensayo “Confesiones de un inglés consumidor de opio” publicado en 1821. En 1805 el estudiante de farmacia alemán Friedrich Sertürner aisló la morfina del opio y la denominó morphium en recuerdo de Morfeo, el dios griego de los sueños. La importación de opio a la China por los ingleses y portugueses llevó a la aparición de fumaderos de opio. El intento de control por las autoridades imperiales chinas y la prohibición de la importación fueron la causa de la llamada “guerra del opio”, que finalizó con el tratado de Nanking en 1842, por el que se limitó el comercio de opio a algunos puertos. Posteriormente, se admitió de forma legal y se crearon una plaga de fumaderos de opio. La invención por Alexander Wood de la jeringa hipodérmica en 1855 hizo posible el inicio de la terapia parenteral. La morfina se utilizó de forma generalizada en

la guerra civil norteamericana (1861-1865) y la franco-prusiana (1869-1971). Como consecuencia, se produjo la adicción en muchos soldados, incluso a la dependencia de morfina se la denominó “enfermedad del soldado”.^{2,3} De ahí que en su uso en la práctica médica encontremos muchas reticencias por parte del personal médico. El uso de opiáceos para el tratamiento del dolor está rodeado de una serie de actitudes, creencias y mitos que limitan, aún hoy, su empleo en clínica.

Los opioides son eficaces para prácticamente todos los síndromes dolorosos crónicos tanto oncológicos como no oncológicos. Muchos pacientes necesitan opioides potentes para el alivio del dolor. El dolor oncológico no controlado es uno de los síntomas que afectan de forma negativa la salud física y psicológica de los pacientes con diagnóstico de cáncer, estudios aseveran que en Norteamérica, en el año 2017, 11,7 millones de ciudadanos sufrieron algún tipo de cáncer invasivo, de los cuales 8,7 millones padecieron dolor severo que requirió el uso de opioides.⁴

Según las estimaciones actuales, 5,7 millones de personas tienen acceso limitado a los analgésicos opioides en América Latina y el Caribe, los niveles se han mantenido particularmente bajos, lo que indica que el consumo medio se encuentra muy por debajo de los rangos a escala internacional y ello sugiere que el manejo del dolor es inadecuado en gran parte de la población latinoamericana.⁴

Estudios han demostrado que el dolor crónico no oncológico muchas veces es subestimado por los médicos, el uso de fármacos utilizados en dolor crónico no oncológico se distribuyen de la siguiente manera: el 63% analgésicos no opiáceos, el 28% opiáceos menores y el 17% opiáceos mayores. Sólo el 8% de los médicos reconoce tener reticencias para utilizar opiáceos mayores; de ellos, la gran mayoría por la complicación que supone utilizar la receta de estupefacientes y sus efectos secundarios.⁵

El uso de opioides potentes puede justificarse para el dolor crónico no oncológico, cuando otras técnicas han sido ineficaces, monitorizando a los pacientes cuidadosamente. El uso de opioides potentes es algo controversial y no son recomendados como medicamentos de primera línea pues pueden

crear dependencia, sin embargo la dependencia psíquica (vicio) no es común cuando el opioide es administrado de forma juiciosa. ¹

Para el tratamiento del dolor crónico existe la posibilidad del uso prolongado de opioides y el conocimiento de conceptos relacionados con la tolerancia (reducción del efecto del fármaco, independientemente del aumento de la dosis) dependencia química, rotación de opioides, además de la monitorización, de los efectos adversos que son comunes al uso de esos agentes. Con la administración cuidadosa del profesional y el uso responsable del paciente, la relación entre el beneficio y los efectos colaterales es buena para muchos pacientes.¹⁻³ Los opioides constituyen fármacos que cumplen un papel fundamental en el manejo del dolor, pueden producir efectos adversos, conocerlos permite su prevención y tratamiento; por tanto el objetivo perseguido es describir cabalmente la acción de los opioides en el organismo humano valorando beneficios y consecuencias de manera que ello contribuya a que la valoración y decisión del personal médico en cuanto a su uso y formas de uso esté lo mejor fundamentada científicamente, lo que debe conducir a mejores decisiones y la satisfacción de la relación médico-paciente en algo tan crucial como el alivio del dolor.

OBJETIVO: Describir el mecanismo de acción de los opioides en el organismo, usos en el tratamiento del dolor y riesgos de su empleo, con énfasis en el síndrome de abstinencia.

MÉTODOS

Para la confección de la revisión bibliográfica se consultaron las plataformas de Scielo, Redalyc y MediSur. La revisión bibliográfica se realizó utilizando los descriptores “opiodes en el alivio del dolor”, “dependencia a los opiodes”, “adicción a los opiodes”, “acción de los opiodes en el organismo humano”. Se recuperaron 68 artículos en español, se seleccionaron los artículos actuales relacionados con los usos oncológicos y no oncológicos de los opiodes, los riesgos y beneficios, y en cuanto a lo relacionado con la dependencia y adicción a los mismos. Tras la revisión de estos fueron acotados 21 tras su citación en el presente artículo de revisión.

DESARROLLO

El alivio del dolor es un imperativo ético-asistencial, y se ha establecido como un objetivo prioritario de la medicina del siglo XXI. La Declaración de Montreal de la IASP en 2010, ratificó formalmente la inclusión del acceso al tratamiento analgésico como un derecho humano fundamental.⁶ Los opioides son una potente herramienta en el alivio del dolor, sin embargo, su uso debe analizarse de cerca.

Mecanismo de acción de los opioides: ⁷⁻⁹

Los opioides endógenos y exógenos se unen de forma específica a los receptores opioides que, se encuentran en el cerebro, especialmente en áreas como la materia gris periacueductal y a lo largo de la médula espinal y, en la periferia, por ejemplo, en los plexos mientéricos digestivos y articulaciones.

El sistema opioide endógeno tiene diversas funciones fisiológicas, incluyendo la regulación del dolor (inhibiendo la respuesta al estímulo doloroso), la modulación de las funciones gastrointestinales, endocrinas, autonómicas, el aprendizaje y la memoria. Tiene un papel muy relevante en el circuito cerebral de recompensa y la adicción. Los receptores opioides representan el sustrato neurobiológico común que media las propiedades reforzadoras de la mayoría de las drogas de abuso, así como la dependencia física. Los opioides liberan dopamina en el núcleo accumbens, un fenómeno común de todas las drogas de abuso, principalmente mediante la inhibición de las interneuronas GABA del área tegmental ventral.

Tras la estimulación de un receptor opioide se produce una inhibición de la actividad de la adenilciclase, con reducción de la concentración del AMPc y de la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMPc o PKA, lo que resulta en una disminución de la fosforilación de proteínas. Se produce además una facilitación del cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas, por lo que se reduce la liberación de neurotransmisor, así como, la apertura de canales de potasio (GIRK) de las neuronas postsinápticas, lo que provoca una hiperpolarización de la membrana y como consecuencia una reducción de su activación. Por tanto, son receptores que median acciones inhibitorias. Por otro

lado la administración continuada de opioides produce cambios moleculares y de la expresión génica que son los responsables de los fenómenos de tolerancia, dependencia y abstinencia.

Tolerancia farmacológica: ¹⁰⁻¹²

Se manifiesta por una disminución en la intensidad de la respuesta o por el acortamiento en la duración de la acción, lo que obliga a aumentar la dosis o a su administración a intervalos menores. La base molecular de la tolerancia es de tipo farmacodinámico y existen varias teorías que lo explican. El desarrollo de la tolerancia está relacionado con diversas razones moleculares y celulares (reducción o aumento excesivo del número de receptores para opioides, mecanismos de conexión con la proteína-G, internalización del complejo opioide-receptor), lo que puede ocurrir para cualquier opioide y en diferentes tiempos, inclusive en el mismo paciente. Por tanto, la tolerancia puede desarrollarse desde el primer día del inicio del tratamiento, durante el uso prolongado y después del cambio de opioide. En ese último relato sin embargo, fue de forma incompleta.

Entre las teorías más reconocidas una relaciona los fenómenos de tolerancia y abstinencia y plantea que los opioides disminuyen la concentración del AMPc y la actividad de la PKA. Tras la administración repetida, la actividad de la adenilciclase y de la PKA se incrementan progresivamente (up-regulation) y, como consecuencia, van aumentando poco a poco las concentraciones de AMPc. Así, se necesitan cada vez dosis mayores de opioides para mantener la disminución de AMPc (tolerancia). Cuando deja de darse el opioide o se administra un antagonista como la naloxona, se produce un aumento de rebote del AMPc. Este gran incremento del AMPc aumenta la excitabilidad de las neuronas y es la base molecular de los signos y síntomas de la abstinencia.

Otra teoría de la tolerancia postula que, la administración repetida de opioides produce una desensibilización de los receptores debido a su fosforilación por quinasas (quinasa del receptor de proteína G o GRK) y su unión a la β -arrestina, que pueden internalizarlo, con lo que disminuye la densidad de receptores en la membrana.

Síndrome de abstinencia. Dependencia: ^{5, 12-16}

La administración repetida de opioides puede producir dependencia, que consiste en una falta de control frente a la sustancia, su uso compulsivo, una conducta de búsqueda de la droga y la presencia de problemas médicos y sociales. La suspensión brusca del opioide desencadena un síndrome de abstinencia. La abstinencia se parece a un estado gripal, con bostezos, midriasis, rinorrea, dolor muscular, sudación, piloerección, náuseas y vómitos, diarrea, fiebre, insomnio. Se sufre inquietud y ansiedad. Además, se presenta un deseo muy intenso de consumir la droga (dependencia psíquica o craving). La sintomatología parece relacionada con una hiperactividad noradrenérgica de rebote en el locus coeruleus. Puede atenuarse o desaparecer con la administración a corto plazo de agonistas de los receptores α_2 , como la clonidina o con la administración de agonistas opioides.

La regulación por incremento del sistema del AMPc y del CREB hace que al faltar el opioide se dispare la síntesis de AMPc y se aumente la excitabilidad neuronal, especialmente en las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, lo que ocasiona la clínica del síndrome de abstinencia. Del mismo modo, se incrementa la síntesis de hormona liberadora de la corticotropina (CRF), que parece también implicado en el estrés asociado a la abstinencia y los síntomas negativos.

A nivel terapéutico, la dependencia es muy rara en pacientes no adictos (cuatro casos en 11882 pacientes tratados con opioides). En los pacientes con cáncer, tratados con morfina a dosis elevadas, aparece una tolerancia limitada y un síndrome de abstinencia al cesar el consumo, pero no se observa una dependencia definitiva ya que no aparecen los componentes psicológicos y conductuales que definen la adicción. La adicción más frecuente en exadictos, por lo que deben controlarse de cerca para que no recaigan

La administración de un antagonista a sujetos dependientes produce la aparición de un síndrome de abstinencia agudo muy intenso, por lo que debe ser un factor a tomar en cuenta. Los opioides y otras drogas parece que producen cambios neuronales duraderos que facilitan la recaída en la adicción, incluso transcurridos muchos años, durante los cuales el paciente no ha

consumido drogas, y por tanto, podría considerarse curado de su trastorno por dependencia de sustancias. En el último caso, un nuevo consumo de la sustancia facilitaría la recaída en la adicción (priming).

Varios estudios demuestran que es importante la evaluación cuidadosa de pacientes que están en tratamiento crónico de opioides. Los pacientes con vicio tienen algunos signos indicativos que deben ser observados:

- Usa de forma compulsiva el opioide para solución de sus conflictos y no para el alivio del dolor.
- Aumenta la dosis por libre elección
- No acepta la prescripción o pide más medicación
- Solicita la receta a varios médicos
- No acepta cambio en el tratamiento
- Presenta una alteración de comportamiento
- Pierde el control con relación a la prescripción, usando siempre más opioide
- Usa el opioide a pesar de los efectos colaterales provocados por la dosis excesiva, siendo incapaz de fijarse en las responsabilidades y en las obligaciones

Los factores de riesgo para el vicio son los siguientes:

- Genética (historial familiar de alcoholismo y uso de drogas) • Antecedentes personales: de adicción, enfermedades psiquiátricas, y abuso sexual.
- Los pacientes con riesgo de dependencia necesitan un mayor control a través de: consultas más frecuentes, una prescripción más “detallada”, menor cantidad de analgésico suministrada a cada prescripción, dosificación urinaria o sanguínea, información recibida de algún familiar. Según un estudio, cerca de 7% de los profesionales solicitan la dosificación urinaria de fármacos antes de prescribir el opioide y un 15% lo solicitan en el paciente que está utilizando el opioide.

Los opioides son efectivos para el dolor oncológico moderado-severo, por lo que son considerados como tratamiento de primera línea; además, tienen la ventaja de presentar efectos adversos predecibles, y una gran variedad de vías de administración: oral, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, intratecal, transdérmica, submucosa, intraarticular e inhalada.

Según su potencia analgésica en:

Opioides débiles: codeína, tramadol e hidrocodona.

Opioides potentes: morfina, hidromorfona, oxicodona, buprenorfina, fentanilo y metadona

En pacientes adultos mayores y aquellos quienes nunca hayan utilizado opioides, se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas y titulaciones lentas. Deben anticiparse los efectos adversos como la sedación, y educar a los pacientes en que estos serán tolerados rápidamente, excepto la constipación. Se deben administrar de forma regular, con horario para el dolor constante y para el dolor irruptivo se deben administrar dosis adicionales.

Los efectos adversos deben ser prevenidos, por ejemplo, prescribir laxantes desde el inicio de la terapia para la constipación, y decidir un plan para su manejo. La titulación rápida de opioides (morfina) vía intravenosa o subcutánea es recomendada en dolor moderado a severo por cáncer con EVA \geq 5. Se recomienda iniciar la titulación de opioides con una formulación de liberación rápida. Previamente se debe valorar la dosis en 24 horas, incluyendo dosis de rescate.

La dosis inicial de morfina en pacientes jóvenes y adultos sin uso previo de opioides es generalmente 5-10mg cada 4 horas por vía oral, y en ancianos, de 2,5-5mg. Las fórmulas de acción rápida permiten modificar la dosis si fuera necesario. El incremento de dosis se realizará cada 24 horas y no excederá 33-50 % de la dosis en 24 horas. Se sugiere esperar 24 horas de dosificación en horario y dosis de rescate, antes de aumentar la dosis regular de opioides de liberación inmediata. Una vez alcanzada la dosis óptima eficaz para el control del dolor en 24 a 48 horas con formulaciones de liberación rápida, se deben administrar fármacos de liberación retardada cada 12 horas o formulación transdérmica.

Uso no oncológico: ²⁰

El uso de opioide para el dolor no oncológico debe secundar los mismos principios usados para el dolor en el cáncer: preferencia por la vía oral, intervalos fijos, seguir la escala analgésica, uso de forma individualizada, titular la dosis y prevenir y tratar los efectos colaterales. Los opioides se usan para el alivio del dolor de diferentes síndromes: lumbalgia, osteoartritis, neuropatía, artritis reumatoide.

Efectos no deseados de los opiodes: ^{15-18, 21}

Los principales efectos indeseables están relacionados con sus efectos farmacológicos y son, por tanto, dependientes de la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes tras el uso agudo de un agonista mu son náuseas y vómitos (20-60%), somnolencia, sensación de mareo e inestabilidad y confusión. Tras su uso repetido efecto indeseable más frecuente es el estreñimiento. Además, pueden causar depresión respiratoria, retención urinaria, sequedad de boca, diaforesis, prurito, hipertonía muscular, mioclonias y euforia. La depresión respiratoria es el efecto más preocupante, especialmente en ancianos y pacientes con problemas respiratorios crónicos. También, puede darse hipotensión postural. Es importante resaltar que el abuso, la tolerancia, la abstinencia y la dependencia deben considerarse como efectos indeseables.

Los opioides agonistas deben administrarse con precaución en ancianos, en caso de insuficiencia renal y hepática (disminuye la eliminación, aumentan las concentraciones) o patología pulmonar crónica asociada, así como si traumatismo craneal o embarazo (pues en este último existe riesgo de producir dependencia en el recién nacido)

Rotación o cambio de opioide: ¹⁶

La rotación de opioide implica la práctica de cambiar de un opioide a otro y constituye una alternativa en un intento de controlar mejor el dolor o reducir los efectos adversos (disfunción cognitiva, alucinaciones, delirio, mioclonía, náusea, vómito, constipación e hipotensión ortostática). Muchas veces, los médicos necesitan cambiar el opioide durante el tratamiento debido a

innumerables motivos. Los motivos que conllevan a la necesidad de conversión o rotación son: alivio inadecuado del dolor con el aumento de la dosis, efectos colaterales intolerables, pérdida de la vía de administración.

La rotación del opioide puede mejorar significativamente la relación entre la analgesia y los efectos colaterales. Para un mejor resultado, la dosis debe ser individualizada, particularmente cuando la rotación involucra grandes dosis de opioides, a causa de la amplia variación de la dosis de conversión.

La rotación del opioide se considera cuando:

- La intensidad del dolor es mayor o igual a cuatro (escala numérica de 0 a 10), pese al aumento de la dosis de morfina
- El paciente presenta mioclonía, alucinación o delirio
- Ocurren náuseas y vómitos
- Existe sedación excesiva
- Ocurre toxicidad local
- Hay necesidad de vías alternativas
- Falta aceptación por parte del paciente.

CONCLUSIONES

Los opioides son efectivos para el dolor oncológico moderado-severo, por lo que son considerados como tratamiento de primera línea, resultan también efectivos para el alivio del dolor de diferentes síndromes: lumbalgia, osteoartritis, neuropatía, artritis reumatoide, sin embargo es necesario tener en cuenta que entre sus efectos indeseables puede aparecer el abuso, la tolerancia, la abstinencia y la dependencia. Los opioides endógenos y exógenos se unen a los receptores opioides en el cerebro, donde realizan su acción sobre el sistema nervioso central. El sistema opioide endógeno tiene diversas funciones fisiológicas, incluyendo la regulación del dolor, la modulación de las funciones gastrointestinales, endocrinas, autonómicas, el aprendizaje y la memoria. Pero también tiene un papel muy relevante en el circuito cerebral de recompensa y la adicción. Bajo la adecuada vigilancia médica el riesgo de que el síndrome de abstinencia ocurra es reducido, por lo que el personal es responsable de brindar un adecuado manejo de los mismo por el paciente. A nivel terapéutico, la dependencia es muy rara en pacientes no, de manera que la adicción es más frecuente en exadictos, por lo que deben controlarse de cerca para que no recaigan y valorar muy bien su indicación.

RECOMENDACIONES

Los opiodes deben ser implementados con prudencia en la práctica médica debido a la dependencia y otros efectos secundarios que puede generar, pero ello no implica descartarlos. El profesional de salud debe tener conocimiento sobre los mismos para hacer un buen manejo de ellos, por lo que instamos a profundizar más sobre los temas abordados, indagando en los artículos y libros que fueron utilizados como referente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vester JM, Rodríguez-Riveros MI. Conocimiento y experiencias de estudiantes de enfermería en la administración de principales opioides en el tratamiento del dolor. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2017; 15(2):21-29
2. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2013. p. 461-478
3. Álvarez Y; Farré M. Farmacología de los opioides y Adicciones. Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías. Palma de Mallorca, España. [Internet] 2018; 17(2):21-40. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289122022016>
4. González-Escalada JR, Barrutell C, Camba A, Contreras D, Muriel C, Rodríguez M. Creencias, actitudes y percepciones de médicos, farmacéuticos y pacientes sobre la evaluación y el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Rev Soc Esp Dolor. 2017;16:7-21.
5. Aguilar JL, Peláez R, Esteve N, Fernández S. Limitaciones en el uso de opiáceos mayores en dolor crónico no oncológico: ¿“errare humanum est” o procrastinación médica?. Rev Soc Esp Dolor. 2019;16(1):4-6. Disponible en: www.elsevier.es/resed
6. International Association for the Study of Pain. Declaration of Montréal 2010 [Internet]. Washington, D.C: IASP; 2019. [citado 2 junio 2021] Available from: <https://www.iasp-pain.org/DeclarationofMontreal>
7. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2013. p. 461-478.
8. McClung CA, Ulery PG, Perrotti LI, Zachariou V, Berton O, Nestler EJ. DeltaFosB: a molecular switch for long-term adaptation in the brain. Brain Res Mol Brain Res. 2018; 13(2):146-54.
9. Lotsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics : clinical utility and future perspectives. Clin Pharmacokinet 2017; 4(3):983-1013.
10. Campos Kraychete D , Kimiko Sakata R. Uso y Rotación de Opioides para el Dolor Crónico no Oncológico. Rev Bras Anesthesiol . 2019 ; 62(4): 1-5.
11. American Geriatric Society, AGS panel on persistent pain in older persons. The management of persistent pain in older persons JAGS: Journal of American Geriatric Society 2017; 50: S205-S224
12. Álvarez JA, Calvete S, Fernández RM, Guardia J, Henche AI, et al. Guía consenso para el buen uso de los analgésicos opioides [Internet]. Valencia: Sociodrogalcohol; 2017. [citado 2 junio 2021] Available from: <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/publ>

[icaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioids_Socidrigalco_hol.pdf](https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=116988).

13. Moyano JR. Análisis del consumo de opiáceos en Colombia desde dos perspectivas diferentes [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2016. [citado 2 junio 2021] Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=116988>.
14. OMS. Información sobre la sobredosis de opioides [Internet]. Who.int. 2018 [citado 2 junio 2021]. Available from: http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/es/
15. Gómez-Salcedo P, HerreroAmbrosio A, Muñoz y Ramón JM. Estudio de utilización de analgésicos opiáceos en un hospital general universitario. Rev Soc Esp. Dolor [Internet]. 2019 Oct [citado 2 junio 2021]; 16(7):373-80. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113480462009007700002&lng=es.
16. Díaz-Juvier Y, Hernández-Ortega Y, Hernández-Rodríguez L, Cuevas-Pérez O, Fernández-Ruiz D. Tratamiento del dolor en el paciente oncológico. Medisur [Internet]. 2019 [citado 2 junio 2021]; 17(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4010>
17. Guevara U. Terapia analgésica en el dolor oncológico. Revista Mexicana de Anestesiología [revista en Internet]. 2013 [cited 20 Mar 2018] ; 36 (1): [aprox. 7p]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2013/cmas131ad.pdf>
18. Rodríguez RF, Daza P, Rodríguez MF. Tratamiento farmacológico del dolor en pacientes con cáncer. Colombia Médica [revista en Internet]. 2016 [citado 2 junio 2021] ; 37 (3): [aprox. 10p]. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v37n3/v37n3a10.pdf>
19. Pharmacological Management of Cancer Pain in Adults. National Clinical Guideline No. 9 [Internet]. Dublin: National Clinical Effectiveness Committee; 2017. [citado 2 junio 2021] Available from: <http://www.health.gov.ie/patient-safety/ncec>
20. Mencías A. B., Rodríguez J. L. Consideraciones sobre el empleo de opioides en el dolor crónico del paciente geriátrico. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2018. 7 (1): 463-474.
21. Martínez-Guadarrama E, GuevaraLópez U, Serratos-Vázquez M, MejíaEspinosa R, Roa-Aguirre L. Reacciones adversas con la administración de opiáceos en pacientes hospitalizados. (Spanish). Revista Mexicana De Anestesiología [Internet]. 2016 [citado 2 junio 2021]; 36(2): 98-104.