

Tolerancia a opioides en tratamientos a largo plazo en dolor crónico no maligno

C. DE BARUTELL, M^a.V. RIBERA CANUDAS, P. MARTÍNEZ, L. MORA, T. NAVA¹, A. MESAS

RESUMEN

Está fuera de toda discusión el empleo de opioides en dolor crónico maligno, así como en algunos casos de dolor agudo (postoperatorio, postraumático). Todavía es objeto de polémica su empleo en dolor crónico no maligno (DCNM), aunque muchos estudios han demostrado muy buenos resultados con el empleo de dichos medicamentos.

Uno de los tópicos, todavía actuales, para el empleo de estos medicamentos en DCNM por parte de los médicos es la posibilidad de aparición de drogodependencia en sus tres aspectos de tolerancia, dependencia física y drogadicción.

En el presente trabajo se hace una revisión de la tolerancia que no es sino la reducción del efecto analgésico después de repetidas aplicaciones.

El desarrollo de tolerancia a opioides se ha descrito principalmente en modelos animales, que carecen muchos de ellos del debido rigor farmacológico por lo que es dudosa la aplicación de sus resultados a la clínica.

Igualmente los resultados de trabajos clínicos adolecen también de defectos metodológicos que hacen difícil la valoración.

Se revisan los posibles mecanismos de mala respuesta a opioides, comenzando por el llamado dolor resistente a opioides, para proseguir después con la tolerancia en la que se repasan los posibles cambios metabólicos y los procesos psicológicos subyacentes, asumiendo que la tolerancia farmacocinética no desempeña un papel relevante en la Clínica. Se define también la pseudotolerancia.

Clínica del Dolor
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Barcelona

¹Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México. Universidad Autónoma de Nuevo León.

SUMMARY

There is no argument about the use of opioids in the treatment of chronic malignant pain, as well as in some cases of acute pain (postoperative, postraumatic). However there is still some controversy regarding their use in non-malignant chronic pain (NMCP), even though many studies have shown very good results with the use of this type of medication.

One of the arguments still being used by physicians for the use of these drugs in NMCP is the possibility of the appearance of drug dependence in its three aspects of tolerance, physical dependence and addiction.

This study makes a revision of tolerance which is no more than a reduction of the analgesic effect after repeated doses.

The development of tolerance to opioids has mainly been described in animal models, and many of them lack due pharmacological diligence, thus making the application of their results in clinical practice doubtful at least.

In the same way, the results of clinical studies also suffer from defects in the methods used also making them difficult to evaluate objectively.

A revision was made of the possible mechanisms of poor response to opioids, beginning with so-called opioid resistant pain, followed by tolerance including a review of possible metabolic changes and underlying psychological processes, assuming that pharmacokinetic tolerance does not have a relevant role in clinical practice. A definition is provided for pseudo-tolerance.

Dirección para correspondencia:

Dr. C. de Barutell
Clínica del Dolor
Hospital Vall d'Hebron
Pg. Vall d'Hebron 119-129
08035 Barcelona

Puede aparecer tolerancia en tratamientos prolongados, aunque la incidencia es baja, no siendo en muchas ocasiones el problema farmacodinámico o farmacocinético, sino iatrogénico.

Como conclusión podemos afirmar que el tratamiento con opioides que sigue estrictamente protocolos estandarizados puede ofrecer, en pacientes con DCNM, una terapia muy segura y efectiva durante largos periodos de tiempo.

Palabras clave: Opioides y DCNM. Tratamientos prolongados. Resistencia a opioides. Tolerancia. Pseudo-tolerancia. Protocolo de administración.

Está fuera de toda duda la licitud del empleo de opioides en el tratamiento del dolor neoplásico, en ciertos cuadros de dolor agudo como el postoperatorio y postraumático, así como en ciertas enfermedades como los ataques cardíacos.

En el caso del tratamiento de los cuadros de dolor crónico no maligno (DCNM) el empleo de opioides es más discutido, aunque muchos estudios han demostrado resultados excelentes con estos medicamentos cuando todos los otros métodos de tratamiento han fracasado¹.

Las dosis requeridas de opioides para pacientes con similares tipos de dolor son muy variables, influyendo factores como son el estatus psicosocial, tipo de dolor (nociceptivo, neuropático o mixto), intensidad del mismo, medicaciones concurrentes, sexo y otros aspectos genéticos, así como si el paciente es "virgen" de opioides o ya había sido expuesto a los mismos. Igualmente, las dosis de opioides son con frecuencia "infraestimadas" por los médicos y demás personal sanitario, ya que están preocupados por la posible aparición de efectos indeseables serios como la depresión respiratoria y la drogodependencia (tolerancia, dependencia física y adicción)².

En el tratamiento a largo plazo o incluso para toda la vida, la posibilidad de desarrollo de tolerancia es un problema que intranquiliza a algunos médicos que lo han valorado como frecuente, e incluso el desarrollo de una tolerancia relevante puede impedir el uso de dicho tratamiento en pacientes con DCNM. Sin embargo, la tolerancia a opioides es con mucha frecuencia irrelevante en la clínica, no limitando por regla general el tratamiento con dichos medicamentos.

Tolerance may appear in prolonged treatments, although the incidence is low, and on many occasions the problem is not pharmacodynamic or pharmacokinetic, but iatrogenic.

In conclusion it is possible to say that treatment with opioids which follows strict standard protocols may offer, in patients with NMCP, very safe and effective therapy over long periods of time.

Key words: Opioids and NMCP. Prolonged treatments. Resistance to opioids. Tolerance. Pseudo-tolerance. Administration protocol.

De hecho, muchos problemas de la terapia con opioides son el resultado de errores en el tratamiento, como son el fallo en el seguimiento de los protocolos y directrices de la OMS o la no administración de medicación coadyuvante³.

La dosis fija puede ser irrealizable en pacientes cancerosos, ya que en estos pacientes el dolor tiene fluctuaciones, pudiendo cambiar la naturaleza del mismo. Pero en los pacientes con DCNM, una vez completada la fase de titulación, la dosis puede permanecer invariable mientras la causa subyacente del dolor no varíe.

La tolerancia se define farmacológicamente como: "Reducción del efecto analgésico después de aplicaciones repetidas, o necesidad de aumentar dosis para mantener el mismo efecto terapéutico". En otras palabras, el organismo tolerante es menos susceptible a los efectos farmacológicos del medicamento como consecuencia de su anterior administración. Esta definición clínicamente asume la no progresión de la enfermedad.

El desarrollo de la tolerancia a opioides ha sido descrito principalmente en estudios animales. En éstos la tolerancia analgésica es fácilmente inducida, incluso a los pocos días de administración de opioides como la morfina. El resultado es una desviación a la derecha de la curva dosis/respuesta del animal tolerante en relación con el animal "virgen" de opioides.

Pero en la mayoría de esos estudios los opioides son aplicados a animales sin dolor, siendo registrado secundariamente el dolor inducido⁴; otros experimentos emplean estímulos dolorosos continuos, mientras los opioides no son aplicados de manera

continuada, ni los investigadores miden las propiedades farmacológicas como la duración de la acción. En la mayoría de las ocasiones el opioide se emplea sin pensar en el tipo de dolor, de manera discontinua y en monoterapia, siendo, por tanto, cuestionable la aplicación de estos resultados en clínica.

Investigaciones clínicas demuestran que, incluso en tratamientos prolongados con opioides durante años en pacientes con DCNM, no necesariamente conduce a una escalada de dosis o a una disminución del alivio del dolor; al contrario, los pacientes pueden ser tratados con efectividad con dosis estables durante largo tiempo⁵⁻⁸.

La efectividad del tratamiento con opioides en pacientes con DCNM ha sido documentada en un excelente estudio prospectivo de más de 6 meses de evolución. Después de la titulación del opioide, los pacientes tienen significativamente menos dolor y mejor cumplimiento de su trabajo así como mejor participación en actividades de ocio⁹.

Otra investigación de 40 pacientes con DCNM en tratamiento con opioides revela alivio del dolor en la mayoría de ellos con dosis estables de medicamento durante un período de 4,9 años de media de duración del tratamiento (3-10 años). Sólo 3 pacientes, después de la titulación inicial, necesitaron aumentos moderados de la dosis, que puede ser explicado por la progresión de su enfermedad. Después de cirugía, 2 pacientes requirieron dosis altas durante algunos días y en otros 2 pacientes fue posible la retirada de la medicación¹⁰.

En otros trabajos fueron prescritas dosis muy elevadas de opioides en pacientes afectos de dolor

neoplásico, pero el incremento de la dosis, en estos casos, puede ser explicado por la progresión de la enfermedad^{11,12}.

La literatura que describe el desarrollo de tolerancia a opioides está basada principalmente en casos clínicos, lo que hace difícil valorar su importancia.

Muchos estudios controlados sobre la aparición de tolerancia, tanto en dolor oncológico como no, pueden ser criticados por adolecer de problemas metodológicos como:

- Los opioides no fueron aplicados en programas fijos.
- Los opioides de liberación rápida fueron aplicados con intervalos entre dosis inadecuados.
- Medicación coadyuvante no fue prescrita o lo fue de manera insuficiente.

Dennis, et al. observaron que pacientes con metástasis óseas o con infiltración del plexo por el tumor requerían rápidos aumentos de dosis de opioides, sin embargo, ninguno tenía prescrito concomitantemente AINE, antidepresivo ni antiepiléptico como coadyuvante¹³.

El dolor que responde ligeramente o nada a todos los analgésicos opioides se denomina "resistente a opioides". Clínicamente la resistencia a opioides parece ser más frecuente que la tolerancia a los mismos, teniendo importantes implicaciones (Tabla 1)¹⁴.

La disminución de la sensibilidad a opioides puede deberse a pérdida de receptores opioides a nivel espinal. Más del 70% de los receptores presinápticos μ pueden estar perdidos por lesiones de las fibras aferentes C de

Tabla 1. Posibles mecanismos de mala respuesta a opioides

<i>Resistencia</i>	Pérdida de receptores opioides Activación de péptidos no-opioides Activación de antagonistas de NMDA
<i>Tolerancia</i>	Cambios metabólicos Procesos psicológicos Aumento de estrés psicológico Conducta condicionada
<i>Seudotolerancia</i>	Tratamiento de dolor resistente a opioides

Tomado de: Dertwinkel R, Zenz M, Strumpf M, Donner B. Clinical Status of Opioid Tolerance in Long-Term Therapy of Chronic Noncancer Pain. En: Opioid Sensitivity of Chronic Noncancer Pain. Progress in Pain Research and Management. Vol 14. Seattle: IASP Press 1999.

naturaleza mecánica, química, térmica o metabólica. Sin embargo, la resistencia a opioides no puede ser explicada solamente por este mecanismo, ya que los receptores postsinápticos y supraespinales no pueden ser lesionados por lesiones del nervio aferente.

Cambios relacionados con los péptidos antiopioides, representados fundamentalmente por la colecistokina (CCK) parecen tener más importancia. Los receptores de CCK cierran los receptores opioides en los niveles espinal (pre y postsináptico) y supraespinal. La CCK no compromete a los receptores opioides, pero por cerrar su propio receptor puede inducir cambios alostéricos en el receptor μ , por lo que disminuyen la respuesta del organismo a los agonistas opioides μ .

Experimentos animales han demostrado que niveles altos de CCK van seguidos de reducción de la efectividad de los opioides, por lo que la administración de antagonistas de CCK conduce a una mejoría de la sensibilidad a los mismos¹⁵. Pero el mecanismo fisiopatológico que hay detrás de la liberación de CCK permanece incierto.

Un estudio encuentra que el estímulo nociceptivo persistente puede inducir un aumento de liberación de CCK¹⁶, mientras que otra investigación concluye que los opioides pueden conducir a un aumento de la liberación de la misma enzima CCK¹⁷. El primer estudio lo podemos relacionar con la resistencia a opioides mientras que el segundo estaría en relación con la tolerancia a los mismos.

Considerando esta teoría fisiopatológica correcta, los antagonistas de la CCK tendrán un papel importante como sustancias coadyuvantes en tratamientos con opioides para tratamiento de dolor crónico.

Un estudio de Bernstein¹⁸ cruzado, doble-ciego encuentra que los requerimientos de opioides en pacientes con cáncer pueden ser reducidos a la mitad después de añadir el antagonista de la CCK proglumide. La intensidad del dolor permanece invariable y todos los pacientes tienen un requerimiento de la medicación constante, sin desarrollo de tolerancia.

La activación de receptores NMDA en el área de la sustancia gelatinosa es probablemente el mecanismo más importante de la reducción de la sensibilidad a opioides. La estimulación repetida de las fibras nociceptivas C conduce a cambios en los patrones de despolarización de las neuronas nociceptivas centrales, mediado por la activación de los receptores NMDA. Estos patrones consisten en la prolongación y estimulación de la despolarización, incluso cuando las fibras C continúan sin cambios en la estimulación o bien ha cesado la misma. Este fenómeno, conocido como *wind-up*, parece ser el principal responsable

del inicio de lo que se denomina estado de hipersensibilidad central. Los opioides aplicados durante un fenómeno experimental inducido de *wind-up* reducirían su eficacia, mientras que administrados con anterioridad a que el mecanismo NMDA sea activado demostrarían su eficacia, de acuerdo con los trabajos clínicos preliminares que indican que el dolor resistente a opioides puede ser tratado con éxito con antagonistas de los receptores NMDA^{19,20}.

En DCNM se puede asumir que el mecanismo patológico como el del *wind-up* está ya bien establecido cuando el tratamiento con opioides se inicia. De esta manera puede ser posible diagnosticar resistencia a opioides antes de iniciar el tratamiento²¹. El cáncer, al contrario, es un proceso dinámico por el crecimiento del tumor, metástasis y procesos inflamatorios que puede conducir a un aumento de activación de nociceptores periféricos y vías neuropáticas, que pueden dar como resultado el desarrollo secundario de dolor refractario a opioides, incluso después de tratamiento con los mismos durante largos períodos de tiempo²².

Tolerancia a opioides puede desarrollarse en algunos pacientes durante el curso de la terapia para tratamiento del dolor. Una causa posible es el cambio en la distribución o metabolismo del medicamento cuando es administrado reiteradamente, con el resultado de una menor concentración de opioide en el receptor.

Sin embargo, en un estudio de pacientes con cáncer en tratamiento con morfina entre 5-8 meses, las concentraciones plasmática de morfina y sus metabolitos morfina 3-glucurónico y morfina 6-glucurónico son fijas y muestran un incremento lineal con el incremento de dosis de morfina. La relación entre morfina y sus metabolitos es constante e independiente de la dosis a lo largo del tratamiento²³.

Se puede, por tanto, asumir que la tolerancia farmacocinética no desempeña un papel relevante en la clínica en el tratamiento a largo plazo.

La tolerancia condicionada parece tener mayor importancia clínica²⁴. En el curso del tratamiento los pacientes aprenden el uso de expresiones de dolor en las que con frecuencia incluyen súplicas de ayuda como manifestación de problemas físicos y psicológicos. Los estados de dolor son frecuentemente empleados como expresiones de depresión reactiva o ansiedad. Los pacientes pueden recibir mayor atención de sus médicos y familiares describiendo dolor intenso y persistente.

Si los médicos interpretan estas manifestaciones de tolerancia condicionada como tolerancia farmacológica las dosis de opioides pueden aumentarse hasta límites peligrosos.

Tabla 2. Normas de tratamiento opioide en DCNM

<i>Enfoque multidisciplinario</i>
Diagnóstico correcto
Cumplimiento adecuado
<i>Test de sensibilidad a opioides</i>
<i>Medicación coadyuvante</i>
<i>Tratamiento psicológico</i>
Psicoterapia
Farmacológico
<i>Control del tratamiento</i>
Seguimiento
Documentación

Tomado de: Dertwinkel R, Zenz M, Strumpf M, Donner B. Clinical Status of Opioid Tolerance in Long-Term Therapy of Chronic Noncancer Pain. En: Opioid Sensitivity of Chronic Noncancer Pain. Progress in Pain Research and Management. Vol 14. Seattle: IASP Press 1999.

El incumplimiento del paciente en relación con las dosis prescritas es otro aspecto que puede llevar a falsas conclusiones en los cuadros de dolor sensible a opioides. Varias investigaciones demuestran que en 1/3 de pacientes es cuestionable el cumplimiento de la dosificación²⁵. Además, muchos pacientes toman medicamentos que niegan estar tomando, como benzodiazepinas, lo que puede originar que los efectos indeseables de la terapia opioide sean más numerosos y más graves.

SEUDOTOLERANCIA

Si un paciente con dolor refractario a opioides es tratado con ellos, los efectos sobre el SNC como sedación y euforia pueden conducir a una disociación mental del dolor, lo que puede ser malinterpretado como efecto analgésico. Como esos efectos desaparecen rápidamente, son necesarias dosis muy altas de opioides para mantenerlos, lo que puede considerarse equivocadamente como tolerancia.

El DCNM debe ser tratado con protocolos estandarizados (Tabla 2)¹⁴. La indicación para tratamiento con opioides debe ser confirmada por un equipo multidisciplinario, excluyendo de tratamiento el dolor de origen psicósomático. Se debe determinar si el paciente está dispuesto y es apto para tolerar la terapia con opioides durante largos períodos de tiempo. En todos los pacientes será necesario el tratamiento coadyuvante tanto farmacológico como no^{3,8,26,27}.

La tolerancia a opioides puede aparecer en el transcurso del tratamiento, aunque la incidencia es baja cuando el dolor responde adecuadamente a los mismos. En muchos casos de tolerancia el problema primario no es farmacodinámico o farmacocinético, sino yatrogénico. El uso de opioides en cuadros de

dolor refractario a los mismos, el incumplimiento de las prescripciones en cuanto a dosis y horario de administración y la no prescripción de medicación coadyuvante, son ejemplos de ello.

El tratamiento con opioides que sigue protocolos estandarizados puede ofrecer una terapia durante largos períodos de tiempo muy segura y efectiva en pacientes afectados de DCNM.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Barutell C. Empleo de opioides en dolor crónico no maligno. En: De Barutell C. Dolor crónico no maligno. Barcelona: Publicaciones Permanyer 1999:77-87.
2. Schofferman J. Long-term use of opioid analgesics for treatment of chronic pain of nonmalignant origin. J Pain Symptom Manage 1993;8:279-88.
3. Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA. The importance of non-opioid analgesics for cancer pain relief according to the guidelines of the World Health Organization. Int J Pharm Res 1991;XI:253-60.
4. Detweiler DJ, Rohde DS, Basbaum AI. The development of opioid tolerance in the formalin test in the rat. Pain 1995;63:251-4.
5. Walker VA, Hoskin PJ, Hanks GW, White ID. Evaluation of WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit. J Pain Symptom Manage 1988;3:145-9.
6. Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. J Pain Symptom Manage 1992;7:69-77.
7. Ribera MV, Martínez P, De Barutell C. Dolor crónico no maligno: un año de experiencia de tratamiento con fentanilo transdérmico. Actas del IV Congreso de la Sociedad Española del Dolor. Málaga 1999:57.
8. De Barutell C, Ribera MV, Martínez P. Analgesic tolerance to transdermal fentanyl in long-term treatment. Abstracts of 10th World Congress on Pain. San Diego, California, USA 2002:553.

9. Haythorhwaite JA, Menefee LA, Quatrano-Piacentini AL, Papagayo M. Outcome of chronic opioid therapy for non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:185-94.
10. Strumpf M, Zenz M, Dertwinkel R, Rothstein D. Long-term oral opioide therapy in patients with non-cancer pain. *Br J Anaesth* 1998;80(Suppl 1):170.
11. Collin E, Poulain P, Gauvain-Piquard A, Pichard-Leandri E. Is disease progression the major factor in morphine 'tolerance' in cancer pain treatment? *Pain* 1993;55: 319-26.
12. Donner B, Zenz M, Strumpf M, Raber M. Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 1998;15:168-75.
13. Dennis GC, De Witty R. Management of intractable pain in cancer patients by implantable infusion systems. *J Nat Med Assoc* 1987;79:939-44.
14. Dertwinkel R, Zenz M, Strumpf M, et al. Clinical Status of Opioid Tolerance in Long-Term Therapy of Chronic Noncancer Pain. En: Kalso E, McQuay HJ, Wiesenfeld-Hallin Z (eds). *Opioid Sensitivity of Chronic Noncancer Pain. Progress in Pain Research and Management. Vol 14.* Seattle: IASP Press 1999:129-41.
15. Dickenson AH. Neurophysiology of opioide poorly responsive pain. *Cancer Surv* 1994;21:5-16.
16. Xu XJ, Puke MJ, Verge VM, et al. Up-regulation of cholecystokinin in primary sensory neurons is associated with morphine insensitivity in experimental neuropathic pain in the rat. *Neurosci Lett* 1993;152:129-33.
17. Zhou Y, Sun YH, Shen JM, Han JS. Increased release of immunoreactive CCK-8 by electroacupuncture and enhancement of electroacupuncture analgesia by CCK-B antagonist in rat spinal cord. *Neuropeptides* 1993;24:139-44.
18. Bernstein ZP, Yucht S, Battista E, et al. Proglumide as a morphine adjunct in cancer patient compliance. *Cancer Nurs* 1985;285-93.
19. Mercadante S, Lodi F, Sapio M. Long-term ketamine subcutaneous continuous infusion in neuropathic cancer pain. *L Pain Symptom Manage* 1995;10:564-8.
20. Persson J, Axelsson G, Hallin RG, et al. Beneficial effects of ketamine in a chronic pain state with allodynia, possibly due to central sensitisation. *Pain* 1995;60:217-22.
21. Dertwinkel R, Strumpf M, Willweber-Strumpf A. Intravenous testing of opioide sensibility in patients with chronic non-cancer pain and consecutive oral adjustment of pain medication. *Br J Anaesth* 1998;80(Suppl 1):170.
22. Portenoy RK. Tolerance to opioide analgesics: clinical aspects. *Cancer Surv* 1994;21:49-65.
23. Säwe J, Svensson JO, Rane A. Morphine metabolism in cancer patients on increasing oral doses – no evidence for autoinduction or dose-dependence. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:85-93.
24. Colette BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth* 1998;81:58-68.
25. Lewis C, Linet MS, Abeloff MD. Compliance with cancer therapy by patients and physicians. *Am J Med* 1983;74:673-8.
26. Rodríguez M, De Barutell C, Rull M, et al. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. *Eur J Cancer* 1994;30A:584-7.
27. De Barutell C, Ribera MV. Asociación farmacológica en el tratamiento del dolor. *Dolor* 1987;1:31-8.