

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades



**ELABORACIÓN Y PROPUESTA DE UNA GUÍA
FARMACOLÓGICA PARA EL USO DE OPIOIDES EN EL
HOSPITAL CENTRO MÉDICO DE LA CIUDAD DE
GUATEMALA**

Trabajo de graduación presentado por Maria Izabel González Mendizábal para
optar al grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

Guatemala,

2023

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ciencias y Humanidades



**ELABORACIÓN Y PROPUESTA DE UNA GUÍA
FARMACOLÓGICA PARA EL USO DE OPIOIDES EN EL
HOSPITAL CENTRO MÉDICO DE LA CIUDAD DE
GUATEMALA**

Trabajo de graduación presentado por Maria Izabel González Mendizábal para
optar al grado académico de Licenciada en Química Farmacéutica

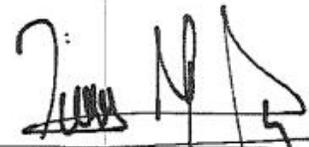
Guatemala,

2023

Vo. Bo. :

(f) 
M.Sc. María Purificación Moreno Sánchez
Asesor

Tribunal Examinador:

(f) 
M.Sc. María Purificación Moreno Sánchez
Asesor

(f) 
Licenciada Charline Desirée Arana Rodríguez

(f) 
Dr. Élfego Rolando López García
Director
Departamento de Química Farmacéutica

Fecha de aprobación: Guatemala, 06 de diciembre de 2023

ÍNDICE

LISTA DE CUADROS	vii
LISTA DE FIGURAS	ix
RESUMEN.....	x
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO CONCEPTUAL.....	2
A. Antecedentes.....	2
B. Justificación.....	2
C. Planteamiento del problema	3
D. Alcance y limitaciones	3
III. MARCO TEÓRICO.....	4
A. Origen.....	4
B. Farmacología de los opioides	5
1. Receptores opioides.....	6
2. Mecanismo de acción	7
3. Clasificación.....	8
C. Efectos farmacológicos	9
1. Efectos secundarios	9
2. Interacciones.....	11
D. Aplicaciones	12
1. Dolores no oncológicos.....	12
2. Dolor oncológico.....	12
E. Consecuencias del uso crónico de opioides.....	13
1. Tolerancia.....	13
2. Adicción y dependencia	15
F. Crisis de opioides	16
1. Contexto	16
2. Opioides y opiáceos mayormente consumidos	17
a) Morfina	17
b) Fentanilo	17
c) Oxycodona.....	18
3. Situación actual de Guatemala con medicamentos opioides.....	18

G.	Criterios de uso racional de opioides.....	19
IV.	MARCO METODOLÓGICO	21
A.	Objetivos.....	21
1.	Objetivos generales	21
2.	Objetivos específicos.....	21
B.	Variables.....	22
C.	Población	23
D.	Muestra	23
E.	Procedimiento.....	24
1.	Instrumento de recolección de datos	24
2.	Utilidad del instrumento de recolección de datos	24
3.	Confidencialidad en recolección de datos	24
F.	Diseño de investigación.....	24
G.	Análisis estadístico	25
V.	MARCO OPERATIVO.....	26
A.	Recursos	26
1.	Humanos.....	26
2.	Institucionales.....	26
3.	Materiales	26
4.	Financieros	26
VI.	RESULTADOS	27
VII.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	36
VIII.	CONCLUSIONES	40
IX.	RECOMENDACIONES	42
X.	BIBLIOGRAFÍA	43
XI.	ANEXOS	53

LISTA DE CUADROS

Tabla No 1. Clasificación de los opioides a partir de su actividad intrínseca en cada uno de los receptores.....	9
Tabla No 2. Interacciones farmacológicas entre medicamentos opioides y de uso común.....	11
Tabla No 3. Analgésicos opioides mayormente utilizados para el tratamiento del dolor oncológico.....	13
Tabla No 4. Criterios diagnósticos de la abstinencia de opioides.....	15
Tabla No 5. Definición conceptual y operacional de variables involucradas en estudio.....	22
Tabla No 6. Pacientes evaluados ingresados en abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.....	27
Tabla No 7. Ingresos por mes al área de UTI de pacientes que utilizaron opioides.	28
Tabla No 8. Rango de edad de pacientes que utilizaron opioides de abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.....	28
Tabla No 9. Sexo de pacientes que utilizaron opioides de abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.....	29
Tabla No 10. Comorbilidades por sexo de los pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.....	30
Tabla No 11. Medicamentos opioides utilizados en pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.....	30
Tabla No 12. Medicamentos opioides utilizados por condición (dolor/anestesia) en pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.....	31
Tabla No 13. Frecuencia y vía de administración de medicamentos opioides de los pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.....	31
Tabla No 14. Dosis promedio de medicamentos opioides utilizada para diferentes condiciones en los pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.....	32
Tabla No 15. Tipos de medicamentos concomitantes utilizados por los pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.....	33
Tabla No 16. Medicamentos concomitantes mayormente utilizados por los pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.....	33

Tabla No 17. Pruebas estadísticas chi cuadrado entre variables evaluadas.....35

LISTA DE FIGURAS

Figura No 1. <i>Papaver somniferum</i>	4
Figura No 2. Tolerancia cruzada en receptores opioides mu frente diferentes opioides a partir modelos murinos con tolerancia a morfina desarrollada.....	14
Figura No 3. Escalera analgésica OMS.....	19
Figura No 4. Pacientes evaluados durante el periodo de estudio.....	27
Figura No 5. Rango de edad de pacientes que utilizaron opioides de abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.....	29

RESUMEN

Los opiáceos son medicamentos analgésicos derivados de la resina de *Papaver somniferum*, comúnmente conocido como opio. Actualmente, estos medicamentos suelen ser sintéticos (conocidos como opioides) y eficaces para tratar el dolor crónico debido a su acción en SNC sobre los receptores opioides. Debido a su acción, su uso ha resultado en diferentes situaciones de riesgo para el consumo crónico en diferentes pacientes, causando diversas crisis de opioides o epidemias en países de Norteamérica, África y Asia. Con la finalidad de evaluar el uso de estos medicamentos a nivel hospitalario, se elaboró una guía farmacológica de los medicamentos opioides utilizados en la Unidad de Tratamiento Intensivo del Hospital (UTI) Centro Médico de la Ciudad de Guatemala a partir del análisis de la prescripción de opioides en los cuales se identificaron de los tipos de opioides, dosis, vía de administración, tratamientos concomitantes y patología por la cual se usan en esta área para los pacientes de abril a junio 2023. Los resultados reflejaron que el opioide mayormente utilizado fue el fentanilo para dos condiciones/situaciones que fueron anestesia y dolor crónico en el 63% de los pacientes internados en la UTI. El uso más frecuente del resto de opioides evaluados como la oxicodona, hidrocodona, petidina y morfina era el dolor crónico. Además, que las dosis evaluadas con todos los medicamentos opioides incluidos en el estudio se encontraban dentro de los rangos recomendados por lo cual se afirma que los opioides están siendo utilizados en dosis y frecuencias adecuadas para los pacientes adultos evaluados en el estudio. De igual forma, se recomienda continuar cumpliendo con los regímenes de tiempo referentes a las dosis. Dentro de los medicamentos concomitantes utilizados en pacientes de la UTI y que pueden interaccionar con los medicamentos opioides se resaltan: AINEs, diazepam, midazolam y metoclopramida. Con estos resultados, se concluye que los medicamentos opioides poseen gran uso en la UTI del Hospital Centro Médico y se utilizan en dosis adecuadas, de igual forma es de vital importancia contar con una guía farmacológica que refleje las interacciones, dosis recomendadas y su uso a partir de la escalera analgésica.

I. INTRODUCCIÓN

Los opiáceos son sustancias analgésicas y narcóticas derivados de la resina de amapola o *Papaver somniferum*. El opio se extrae a partir de las cápsulas de la planta y posee una apariencia de látex blanco con alta concentración de alcaloides (10-20%) (Divins, 2012). A partir de este compuesto, se han logrado sintetizar otros fármacos como fentanilo, petidina, oxicodona y tramadol que han llegado a utilizarse para el tratamiento de distintos tipos de dolor, desde el moderado hasta el crónico.

Por su acción en receptores opioides ubicados en las terminales presinápticas del sistema nervioso central (cerebro, tronco cerebral y áreas medulares), vías sensitivas periféricas (plexos mientéricos digestivos y articulaciones (Yaksh & Wallace, 2015), han resultado en diferentes situaciones de riesgo para el consumo crónico en pacientes. Esto ha causado que, en muchos países de Norteamérica, África y Asia, se incauten medicamentos por su uso ilegal e indebido (UNODC, 2022). Esta situación tuvo su origen desde la aprobación de OxyContin (oxicodona) en 1996, que fue la ventana para que las prescripciones de opioides para dolor no oncológico aumentarán hasta diez veces (Skolnick, 2018). Sin embargo, este tipo de problemática se ha tenido con variedad de medicamentos opioides, desde los más potentes (fentanilo), hasta los utilizados para el dolor moderado (tramadol). Las dos olas de consumo extremo de uso no médico de opioides que se han dado actualmente están relacionadas con fentanilos en América del Norte y tramadol en África redel Norte, África Occidental, el Cercano y Medio Oriente y el Sudoeste de Asia, representando un gran riesgo para la salud (UNODC, 2019).

La crisis de opioides ha impactado a nivel mundial, pero en Guatemala, de acuerdo con la información revisada, no existe una guía de manejo y uso de medicamentos opioides. Por lo cual, el objetivo principal de esta investigación se basa en elaborar y proponer una guía farmacológica de los medicamentos opioides utilizados en la Unidad de Tratamiento Intensivo del Hospital Centro Médico de la Ciudad de Guatemala a partir del análisis del uso de los mismos mediante una metodología basada en la recopilación de información sobre el uso de medicamentos opioides controlados como: Fentanilo, Oxicodona, Hidrocodona, Metadona y Petidina que permita definir los tipos de opioides, dosis, vía de administración, tratamientos concomitantes y patología por la cual se utiliza.

II. MARCO CONCEPTUAL

A. Antecedentes

El uso de opioides es un tema relevante por estudiar, ya que por su uso descontrolado ha generado las olas de consumo extremo, conocidas como “epidemias de opioides”. Los datos del 2000 al 2016 confirman el total las muertes por sobredosis, 66% eran relacionadas al uso de opioides (Kidd et al., 2020). A pesar de esto, en Guatemala no se han efectuado estudios directamente relacionados al uso y prescripción de estos medicamentos, sino que se han centrado en otros medicamentos como los antibióticos y AINES en estudios respecto a automedicación y adquisición de estos en varios lugares del país. Gracias a la publicación de Arroyo, 2015 se cuenta con un reporte del uso de fentanilo en pacientes de la Unidad de Cuidado Intensivo en el Hospital San Juan de Dios, tomando en cuenta que el uso de este medicamento no fue justificado dentro de los expedientes clínicos, haciendo difícil la explicación de su implementación.

La situación actual de Guatemala con los medicamentos opioides implementados en el ámbito hospitalario, así como las guías farmacológicas utilizadas para su implementación, no ha sido del todo definida. Considerando que el uso de medicamentos opioides puede llegar a ser un riesgo para la salud de los pacientes, se debe de evaluar el uso de estos medicamentos solamente cuando sea necesario y en las menores dosis posibles. La facilidad que existe al recetar medicamentos opioides al estar en ambiente intrahospitalario o cuidados intensivos por la recomendación de los profesionales de la salud puede llegar a ser peligroso debido a sus efectos sistémicos, así como al riesgo de adicción y dependencia que hay.

B. Justificación

Debido al gran campo de aplicación de los opioides, en las últimas décadas se ha tenido un incremento exponencial en la prescripción de estos, llevando al resultado primario de un aumento de los casos por dependencia, adicción, tolerancia, abuso, intoxicaciones y muertes por sobredosis alrededor del mundo (Volkow & McLellan, 2016). Existen opioides que son altamente utilizados en el ámbito hospitalario como Fentanilo, Oxiconona, Hidrocodona, Metadona y Petidina para el tratamiento de dolor moderado o crónico. Suelen utilizarse en periodos cortos, dependiendo de la

estadía del paciente, sin embargo, se deben establecer los lineamientos conforme a su uso por los posibles riesgos a adicción y dependencia. Por lo mismo, para poder establecer un control del uso de estos medicamentos, el objetivo de esta investigación es elaborar y proponer una guía farmacológica de los medicamentos opioides utilizados en la Unidad de Tratamiento Intensivo del Hospital Centro Médico de la Ciudad de Guatemala a partir del análisis del uso de los mismos mediante una metodología basada en la recopilación de información sobre el uso de medicamentos opioides controlados como: Fentanilo, Oxycodona, Hidrocodona, Metadona y Petidina que permita definir los tipos de opioides, dosis, vía de administración, tratamientos concomitantes y patología por la cual se utiliza. Esta investigación se realizó con la información recopilada de los pacientes internados de abril a junio del 2023. El alcance de esa investigación se basó en poder brindar una guía farmacológica del uso de opioides al hospital Centro Médico, que puede ser utilizada de modelo para que otros hospitales elaboren la suya. Los posibles beneficios que se podrán obtener se basan en conocer los medicamentos opioides mayormente implementados en la Unidad de Tratamiento Intensivo del hospital Centro Médico, así como tener una guía de uso farmacológico que podrán implementar los médicos al momento de reconocer alguna patología o sintomatología que amerite estos medicamentos.

C. Planteamiento del problema

¿La elaboración y uso de una guía farmacológica será una herramienta que beneficie a los doctores encargados de administrar un tratamiento de medicamentos opioides en el Hospital Centro Médico?

D. Alcance y limitaciones

El alcance de esa investigación se basó en poder brindar una guía farmacológica del uso de opioides al hospital Centro Médico, que puede ser utilizada de modelo para que otros hospitales elaboren la propia, de acuerdo con las necesidades que presenten.

Las limitantes de esta investigación se basan en la poca información correspondiente al uso de estos medicamentos en hospitales. De igual forma, el hecho de que sean clasificados como medicamentos de uso controlado, restringe de gran manera la información que se proporciona sobre su uso.

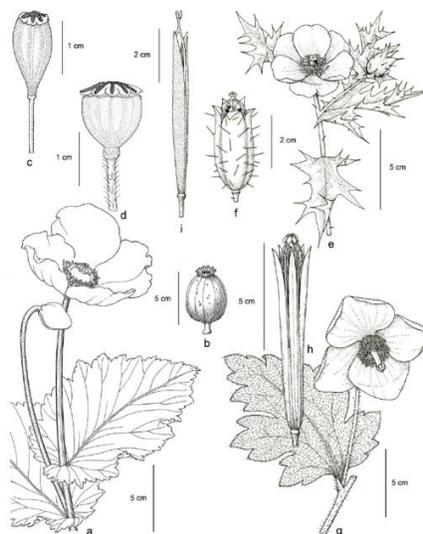
III. MARCO TEÓRICO

A. Origen

Entre las necesidades básicas del ser humano, el control o tratamiento del dolor siempre ha sido un componente clave, debido a diferentes enfermedades o situaciones que lo ocasionan. Los medicamentos opioides son un pilar en estas situaciones y sus usos surgen desde su descubrimiento en la amapola y sus propiedades analgésicas, que fueron descritas de la forma detallada por los griegos y romanos. Ellos utilizaban el jugo de esta planta para calmar el dolor y el término opio surgió de la palabra helénica “*opos*” que significa jugo (de ahí el término “opiáceos”) (Álvarez & Farré, 2005).

Los opiáceos y opioides son medicamentos analgésicos y narcóticos derivados de la resina de amapola o *Papaver somniferum* (Figura 1), comúnmente conocida como planta del opio. El opio se extrae a partir de las cápsulas del fruto y posee una apariencia de látex blanco y contiene alta concentración de alcaloides (10-20%) (Divins, 2012), de los cuales destacan la morfina (9-17%), codeína (0.5-4%) y noscapina (2-9%) (Álvarez & Farré, 2005).

Figura No 1. *Papaver somniferum*.



Fuente: Egan (2011)

En 1806, Friedrich Sertürner (ayudante de un farmacéutico) aisló la morfina del opio y la nombró de esta forma por el dios griego de los sueños, Morfeo (Ramos-Alaniz et al., 2017; Álvarez & Farré, 2005). A partir del siglo XX, se inició a utilizar con mayor frecuencia este tipo de medicamentos, tanto que surgió la guerra del opio causada por la prohibición en la importación del opio por parte de China. Sin embargo, en la guerra civil norteamericana (1861-1865), donde la morfina fue utilizada de manera generalizada y produjo la adicción y dependencia en muchos soldados, generando la “enfermedad del soldado” (Yaksh & Wallace, 2015). Con la finalidad de buscar analgésicos opioides sintéticos con menor potencial adictivo, en 1898 Heinrich Dreser al utilizar morfina más ácido acético, produjo la heroína. Este nuevo compuesto se inició a producir por parte de Bayer, como antitusígeno, que no sería hasta 1920 que se prohibiría su venta y producción tras demostrarse su alta capacidad adictiva (Jones et al., 2018; Álvarez & Farré, 2005). Finalmente, con el avance tecnológico, se lograron desarrollar variedad de medicamentos que poseyeran propiedades analgésicas y fuesen sintetizados como lo es: fentanilo, metadona y tramadol que son mayormente utilizados para diferentes intensidades de dolor en la actualidad (Serna, 1998; Jones et al., 2018).

A partir de estos medicamentos analgésicos sintéticos que tiene propiedades similares a la morfina, se generó una distinción específica entre el término opioides y opiáceos:

- **Opiáceos:** fármacos alcaloides derivados de la resina de la amapola (*Papaver somniferum*) que incluyen a los alcaloides naturales como la morfina, codeína, tebaína, etc (Serna, 1998).
- **Opioides:** designa aquellas sustancias o drogas sintéticas con propiedades funcionales y farmacológicas similares de un opiáceo (Serna, 1998; Ramos-Alaniz et al., 2017; Yaksh & Wallace, 2015).

B. Farmacología de los opioides

A principios de la década de 1970, se conocían los efectos de la morfina, heroína y otros opioides, como agentes adictivos, analgésicos y antinociceptivos; sin embargo, aún se desconocía su mecanismo de acción por la cual ejercían su efecto en sistemas biológicos (Yaksh & Wallace, 2015). En 1973, varios científicos de manera simultánea describieron la existencia de receptores opioides y sus diferentes tipos. Dos años posterior a esto, se descubrió la existencia de los péptidos

opioides endógenos, que son ligandos naturales para este tipo de receptores (Snyder & Pasternak, 2003; Álvarez & Farré, 2005). Los medicamentos opioides realizan sus efectos analgésicos al unirse a estos receptores ubicados en las terminales presinápticas del sistema nervioso central (cerebro, tronco cerebral y áreas medulares), vías sensitivas periféricas (plexos mientéricos digestivos y articulaciones (Yaksh & Wallace, 2015) y otros lugares como el plexo mientérico y médula espinal (Serna, 1998).

1. Receptores opioides

Los receptores opioides fueron el punto de partida para la descripción de los mecanismos de acción de los opioides endógenos y exógenos. Se han identificado cinco clases de receptores opioides: μ (μ_1 y μ_2), κ , δ , σ , y ϵ (Serna, 1998), de los cuales solo los primeros cuatro se han aislado en humanos (Álvarez & Farré, 2005) pero solo se aceptan 3 como auténticos receptores opioides: μ (μ), κ (κ) y δ (δ), debido a que son activados por los opioides exógenos (Martin et al., 1976). Tomando en cuenta su funcionamiento, todos poseen gran similitud estructural y son receptores de membrana acoplados a la proteína G, además que presentan afinidad por los péptidos endógenos como endorfinas, encefalinas y dinorfinas (Snyder, 1977).

Con la finalidad de clasificar estos receptores, en el 2000, el Comité de Nomenclatura de Receptores y Clasificación de Fármacos de la Unión Internacional de Farmacología, asignó los términos MOP (μ), DOP (δ), y KOP (κ) haciendo referencia a los receptores de péptidos μ , δ y κ (Yaksh & Wallace, 2015). A continuación, se describen los cuatro receptores ubicados en humanos (tomando en cuenta que el receptor sigma no es considerado como opioide):

- **MOP (μ):** localizados en corteza cerebral, tálamo y médula espinal. Poseen alta selectividad por morfina y los compuestos sintéticos relacionados (Davis et al., 2009). Posee un efecto específico de refuerzos de recompensa (incentivo) debido a que puede desencadenar estímulos eufóricos (Wang, 2018) y por esta misma sensación, se puede desarrollar la tolerancia y dependencia en pacientes, además de la anhedonia (capacidad disminuida para experimentar placer) (Cinque et al., 2012). Dependiendo del subtipo de receptor, se tendrán diferentes efectos:
 - **μ_1 :** analgesia supraespinal, indiferencia al dolor, sensación de bienestar (Serna, 1998; Yaksh & Wallace, 2015; Zöllner & Stein, 2007).

- μ_2 : analgesia espinal, depresión respiratoria, disminución del reflejo tusígeno, náuseas/vómitos, disminución de la motilidad intestinal, retención urinaria, bradicardia (Serna, 1998; Zöllner & Stein, 2007).
- **DOP (δ)**: localizados en el cerebro (núcleo pontino, córtex), amígdala y sistema nervioso autónomo. Causa analgesia espinal, euforia, depresión respiratoria, náusea, vómito, prurito y modulación de la actividad de los receptores μ (Serna, 1998; Yaksh & Wallace, 2015; (Zöllner & Stein, 2007).
- **KOP (κ)**: localizados en el cerebro (hipotálamo-córtex) y en la médula espinal. Posee un efecto específico anti-recompensa, produciendo disforia(Wang, 2018). Dependiendo del subtipo de receptor, se tendrán diferentes efectos:
 - κ_1 : analgesia espinal, sedación y diuresis, con escaso potencial adictivo (Serna, 1998; Yaksh & Wallace, 2015).
 - κ_2 : no se conoce el efecto farmacológico (Serna, 1998; Yaksh & Wallace, 2015).
 - κ_3 : analgesia supraespinal (Serna, 1998; Yaksh & Wallace, 2015).
- **σ** : localizado en el tronco cerebral, médula espinal y cuerpo estriado. No causa analgesia, tiene un potencial adictivo escaso (Serna, 1998; Yaksh & Wallace, 2015).

2. Mecanismo de acción

Como se mencionó, los receptores opioides están acoplados a proteínas G, por lo cual, tras una estimulación del receptor opioide se produce lo siguiente:

1. Una inhibición de la actividad de la adenilciclasa, disminuyendo la síntesis y concentración del AMPc (segundo mensajero) y de la actividad de la proteinquinasa dependiendo de AMPc o PKA.
2. Esto resulta en una disminución de la fosforilación de proteínas.
3. Además, se produce una facilitación de 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, provocando una hiperpolarización de la membrana y como consecuencia una reducción de su activación, llevando a un resultado de analgesia. (Álvarez & Farré, 2005).

La administración continua de estos medicamentos produce cambios moleculares y de la expresión génica, siendo responsable de los fenómenos de tolerancia, dependencia y adicción, como se mencionará más adelante.

3. Clasificación

Los medicamentos opioides pueden ser clasificados de varias maneras, desde su composición química hasta su potencia farmacológica, sin embargo, para facilitar su uso, la clasificación más utilizada se basa en su actividad intrínseca (eficacia). A continuación, se presenta una descripción de cada tipo de opioide según su actividad intrínseca:

- **Agonistas:** reconocen un receptor específico y generan una respuesta celular, traducida en un efecto farmacológico (Pathan & Williams, 2012; Serna, 1998).
- **Agonistas parciales:** reconocen un receptor específico, sin embargo, la respuesta biológica que genera es inferior a la máxima (Serna, 1998).
- **Agonistas-antagonistas:** pueden activar parcial o totalmente receptores específicos y bloquean otros. Esta acción agonista suele ocurrir sobre los receptores κ mientras que el efecto antagonista o agonista parcial ocurre en los receptores μ (Pathan & Williams, 2012; Álvarez & Farré, 2005; Serna, 1998).
- **Antagonistas:** reconocen receptores específicos y actúan en él sin inducir cambios conformacionales que se traduzcan en el efecto farmacológico (Serna, 1998).

Nota: Los opiáceos recetados se dividen en dos categorías principales

- Los productos de liberación inmediata (LI), que por lo general están indicados para tomarse cada cuatro a seis horas.
- Los de liberación o acción prolongada (LP/AP), indicados para tomarse una o dos veces al día, dependiendo del producto y del paciente.

(FDA, 2019).

Estos medicamentos pueden actuar de formas distintas a partir de las diferentes acciones que tengan frente a cada uno de los receptores opioides. A continuación, se presenta una clasificación y papel específico de varios opioides frente a los diferentes receptores opioides:

Tabla No 1. Clasificación de los opioides a partir de su actividad intrínseca en cada uno de los receptores.

Tipo de opioide	Receptor			Ejemplos
	μ	κ	σ	
Agonistas puros	Agonista	Agonista	Agonista débil	Morfina, fentanilo, meperidina, codeína, tramadol*
Agonistas parciales	Agonista parcial/ Antagonista	Agonista	Agonista	Buprenorfina, dezocina, meptazinol
Agonistas-antagonistas	Antagonista	Agonista/ agonista parcial	Agonista débil	Butorfanol, nalbufina
Antagonistas	Antagonista	Antagonista	Antagonista débil	Naloxona, naltrexona

Nota: *Tramadol es considerado un agonista débil de los receptores μ . Contenido adaptado a partir de Serna, 1998.

C. Efectos farmacológicos

Los efectos farmacológicos de los opioides se basan en la disminución de la percepción del estímulo doloroso, específicamente en situación con dolor moderado-crónico. Incluido con esto, tienen un papel específico en la modulación de la sensación emocional subjetiva al dolor, para disminuir todas las molestias que genera además de brindar sensación de euforia y satisfacción (Serna, 1998). Por esta razón, poseen gran campo de aplicación para diversidad de tipos de dolores, como se explicará posteriormente.

1. Efectos secundarios

Debido a la gravedad de los efectos secundarios de los medicamentos opioides, se condiciona su utilización a corto y largo plazo, basado en términos de eficacia y seguridad para el paciente además del balance riesgo-beneficio (Genové, 2021). Al actuar frente a varios receptores, los efectos secundarios son muy variados, y pueden afectar en muchos de sistemas. A continuación, se enuncian los efectos más frecuentes:

- **Bradycardia:** se basa en la activación de los canales sensitivos mitocondriales K_{ATP} en los cardiomiocitos (Zöllner & Stein, 2007).

- **Depresión respiratoria:** mediado por los receptores mu y delta a partir de la inhibición directa de las neuronas generadoras de ritmo respiratorio en el complejo pre-Boetzing. Este efecto adverso con mayor control debido a la alta probabilidad de producir apnea y la muerte (Zöllner & Stein, 2007).
- **Náusea y vómitos:** su incidencia oscila del 10-40% tras las primeras dosis de opioides (Gómez Ayala, 2008), y es causada por el efecto directo sobre la zona desencadenante de quimiorreceptores en el área postrema del tronco encefálico (Zöllner & Stein, 2007).
- **Reducción en tos:** a partir de este efecto, se desarrollaron los medicamentos como la codeína, hidrocodona y dihidrocodeína, que reducen la tos como resultado de sus acciones centrales (Yaksh & Wallace, 2015), además, para eliminar riesgos de otros efectos secundarios, se han adaptado opioides dextroisómeros que potencian esta propiedad antitusígena, pero con menor actividad analgésica, como lo es el dextrometorfano (Zöllner & Stein, 2007).
- **Estreñimiento:** es el efecto adverso que suele aparecer con mayor frecuencia en tratamientos prolongados, por lo cual se aconseja el uso de laxantes de acción osmótica (Gómez Ayala, 2008). Se puede deber a la inhibición normal de secreciones intestinales y peristalsis que puede llevar a un incremento de la absorción de agua y generación de constipación (Zöllner & Stein, 2007).
- **Liberación de histamina:** se da con los opioides de bajo peso molecular como la morfina, codeína y meperidina, lo que puede llevar a efectos como hipotensión, urticaria, prurito y taquicardia (Zöllner & Stein, 2007).
- **Desensibilización:** se da un incremento de la respuesta dolorosa y disminuye el umbral de dolor, suele darse por la administración crónica de opioides (Genové, 2021).
- **Hiperalgnesia:** el aumento de la dosis en la terapia con opioides a largo plazo puede causar hiperalgnesia inducida, que es un estado de hipersensibilidad a los estímulos dolorosos asociados con la terapia con opioides, resultando en una exacerbación de la sensación de dolor en lugar de un alivio del dolor (Mercadante et al., 2019).
- **Tolerancia:** causada principalmente por el tratamiento prolongado por la alteración de los receptores opioides (Zöllner & Stein, 2007).
- **Dependencia física y adicción:** puede aparecer síndrome de abstinencia al interrumpir la dosificación crónica, lo cual se puede evitar con control de tratamiento y dosis (Gómez Ayala, 2008; Zöllner & Stein, 2007).

2. Interacciones

Las interacciones ocurren por incompatibilidad entre fármacos o por modificar sus condiciones de estabilidad al administrar dos o más medicamentos (Girona, Juárez & Lalueza, 2014). Los opioides presentan ciertas interacciones con otros medicamentos de uso común, que pueden influenciar en su farmacocinética como en la farmacodinamia (Escutia, 2011). A continuación, se mencionarán algunas que deben de ser tomadas en cuenta al momento de prescribir estos medicamentos:

Tabla No 2. *Interacciones farmacológicas entre medicamentos opioides y de uso común.*

Medicamento opioide	Medicamento con el que interactúa	Efecto
Morfina	Diazepam	Retraso en absorción de Diazepam
	AINEs/antipsicóticos	Puede aumentar el riesgo de mioclonías en paciente
	Metoclopramida	Aumento de efecto sedante
	Ranitidina	Aparición de confusión, desorientación y/o agitación
Metadona	Ciprofloxacina	Aparición de sedación y/o confusión
Oxicodona	Fluoxetina	Reducción en efecto analgésico de oxicodona
Fentanilo	Anticonvulsivantes	Aceleración en eliminación de fentanilo del organismo
	Midazolam	Riesgo de hipotensión con disnea en recién nacidos
	Diazepam	Aparición de depresión respiratoria
Tramadol	Carbamazepina	Reducción de concentraciones plasmáticas de tramadol y menor efecto analgésico

Nota: Los efectos de las interacciones pueden variar conforme las características individuales de cada paciente. Contenido adaptado a partir de Escutia, 2011.

D. Aplicaciones

Los analgésicos opioides son los fármacos de elección para el tratamiento del dolor moderado-severo debido a su alta potencia analgésica dosis dependiente (Genové, 2021), en conjunto con esto, han sido altamente utilizados para el tratamiento del dolor oncológico en pacientes con cáncer, ya que han demostrado una buena eficacia.

1. Dolores no oncológicos

La efectividad de los analgésicos opioides está indicada para el tratamiento del dolor intenso en tiempos cortos, así como en el dolor post-operatorio (Genové, 2021). Está comprobado que los opiáceos mejoran el dolor y la función a comparación del placebo, en el dolor lumbar crónico, la osteoartritis y algunos síndromes de dolor neuropático, por lo cual pueden considerarse razonablemente seguros (Häuser et al., 2021). Sin embargo, solo deben considerarse para síndromes de dolor secundario crónico (lesiones de médula espinal, artritis reumatoide, dolor crónico en parkinson, lesiones cerebrales), de lo contrario no deben ser recomendados para los síndromes de dolor primario, ya que solamente el tramadol para la fibromialgia ha tenido buenos resultados) (Russell et al., 2000). En conjunto con esto, el tratamiento para este tipo de dolores se recomienda que sea a corto plazo, puesto que la evidencia sobre su efectividad y seguridad a largo plazo sigue siendo limitada (Genové, 2021).

2. Dolor oncológico

El dolor severo es un síntoma recurrente en pacientes con cáncer, especialmente en los que tiene metástasis o tumores, por lo cual, los opioides son un tratamiento de elección para el manejo del dolor oncológico (*Ver Tabla 2*). Sin embargo, en ciertas ocasiones, el uso de opioides se vuelve complicado, no solo por la polimedicación de los pacientes, sino que también por las consecuencias que puede tener como la dependencia, tolerancia, abuso y adicción (Davis et al., 2009).

Tabla No 3. *Analgésicos opioides mayormente utilizados para el tratamiento del dolor oncológico.*

Opioides débiles	Dosis	Opioides potentes	Dosis
Codeína	30-60 mg c/4-6hrs	Morfina	5-10 mg c/4hrs
Dihidrocodeína	60-120 mg c/12hrs	Metadona	Dosis debe de ser ajustada dependiendo del paciente
Tramadol*	50-400 mg c/6-8hrs	Oxicodona	10-80 mg c/12hrs

Nota: *Evitar en pacientes con predisposición a ataques epilépticos. Todas las dosis presentadas son para formas farmacéuticas sólidas vía oral. Contenido adaptado a partir de Gómez Ayala, 2008.

E. Consecuencias del uso crónico de opioides

Como se mencionó anteriormente, el uso continuo de opioides produce cambios moleculares y de la expresión génica, siendo responsable de los fenómenos de tolerancia, dependencia y adicción. A continuación, se mencionan los más importantes:

1. Tolerancia

El uso crónico de opioides da origen a un descenso en la potencia, este fenómeno es conocido como “tolerancia” y da como consecuencia un incremento en la dosis para mantener una respuesta farmacológica adecuada. Según la FDA, se define “tolerancia” como una dosis de 60 mg de morfina equivalente administrada diariamente (Volkow & McLellan, 2016). La tolerancia es causada por varias respuestas que van desde los cambios bioquímicos de los receptores hasta los cambios generalizados con los circuitos neuronales de N-metil-D-aspartato (NMDA), esto debido a que, en modelos animales, los inhibidores de oxido nítrico sintasa y receptores antagonistas de NMDA pueden disminuir la tolerancia (Yaksh & Wallace, 2015).

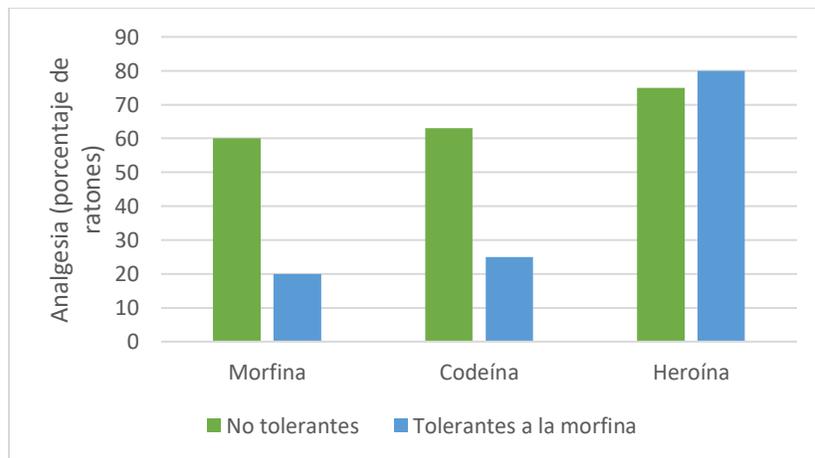
Una de las teorías de la tolerancia se basa en la regulación por incremento del AMPc, ya que como los opioides reducen la concentración de AMPc y actividad de la PKA. Por regulación propia (up regulation), la actividad de la adenilciclase y de la PKA se incrementan progresivamente, lo que hace que se aumente la concentración de AMPc. Por lo cual, se necesitan dosis mayores de opioides para compensar la disminución de AMPc. Por esto mismo al retirar un

opioide sin disminuir dosis o al cambiar y administrar un antagonista (naxolona), se causa un efecto rebote del AMPc (Serna, 1998).

La segunda teoría sobre la tolerancia enuncia que la administración repetida de opioides produce una desensibilización de los receptores debido a la fosforilación por quinasas (quinasa del receptor de proteína G) y su unión a la B-arrestina, que puede internalizarlo con lo que disminuye la densidad de receptores en la membrana (Serna, 1998).

Otro tipo de tolerancia, conocida como “tolerancia cruzada” se basa en sujetos que adquieren tolerancia de un opioide y consecuentemente tendrán tolerancia con otro opioide que tenga acción sobre el mismo receptor (Davis et al., 2009; Yaksh & Wallace, 2015). Esto se encuentra respaldado en modelos murinos en los cuales se genera tolerancia a la morfina y, por consiguiente, la codeína muestra una tolerancia cruzada, esto se puede observar en la *Figura 2*.

Figura No 2. *Tolerancia cruzada en receptores opioides mu (μ) frente diferentes opioides a partir modelos murinos con tolerancia a morfina desarrollada.* Adaptado de (Davis et al., 2009).



Nota: se observa la tolerancia cruzada incompleta por parte del resto de opioides, sin embargo, se también hay una mayor tolerancia con la codeína debido a que actúan en los mismos receptores. Adaptado de (Davis et al., 2009).

2. Adicción y dependencia

La adicción de opioides se puede definir como el deseo físico y psicológico incontrolable de consumir opioides o opiáceos (Kidd et al., 2020). Esta condición, involucra a la dependencia física frente a las sustancias, dándose al momento en que el cuerpo no puede funcionar de forma correcta sin la medicación. Los pacientes con dependencia severa de opioides experimentan sensaciones terribles e incómodas como dolor muscular, dolor de huesos, lagrimeo, secreción nasal, bostezos, diarrea, calambres abdominales, agitación, ansiedad y sudoración durante la abstinencia de opioides (Wang, 2019). Cabe mencionar que la dependencia física no siempre constituye una adicción, y puede deberse a una interrupción abrupta del tratamiento (Kidd et al., 2020) y este efecto es conocido como síndrome de abstinencia (Serna, 1998).

El síndrome de abstinencia consta en una serie de síntomas que surgen al momento de suspender abruptamente el tratamiento de un opioide, al momento de haber creado una dependencia física al medicamento. Esto puede deberse a un efecto rebote por la hiperactividad noradrenérgica por dejar de consumirlo (Serna, 1998). A continuación, se mencionan algunos criterios de diagnóstico de la abstinencia de opioides:

Tabla No 4. Criterios diagnósticos de la abstinencia de opioides.

A. Evaluar el porqué	<ul style="list-style-type: none">✓ Interrupción (o disminución) de un consumo abundante y prolongado (mayor a 4 semanas) de opioides.✓ Administración de un antagonista opioides después de un consumo general de opioides.
B. Presentan 3 o más de los siguientes síntomas luego de que ocurra alguno de los criterios de punto A.	<ul style="list-style-type: none">✓ Humor disfórico✓ Náuseas o vómitos✓ Dolores musculares✓ Lagrimeo o rinorrea✓ Dilatación pupilar✓ Diarrea✓ Bostezos✓ Fiebre✓ Insomnio

Nota: tomar en cuenta que estos síntomas pueden causar malestar significativo y deterioro en la actividad social, laboral o de otras áreas. Los síntomas no se deben a enfermedad médica. Contenido adaptado de Serna, 1998.

F. Crisis de opioides

Debido al gran campo de aplicación de los opioides y la prevalencia de estos tipos de dolor, en las últimas décadas se ha tenido un incremento exponencial en la prescripción de estos, llevando al resultado primario un aumento de los casos por dependencia, adicción, tolerancia, abuso, intoxicaciones y muertes por sobredosis (Volkow & McLellan, 2016). Las dos epidemias de uso no médico de opioides que se han dado actualmente están relacionadas con fentanilos en América del Norte y con el uso no médico de tramadol en África del Norte, África Occidental, el Cercano y Medio Oriente y el Sudoeste de Asia, representando un gran riesgo para la salud (UNODC, 2019).

1. Contexto

En Estados Unidos, más del 30% de la población sufre de algún tipo de dolor crónico o agudo (Volkow & McLellan, 2016) y datos del 2000 al 2016 demostraron que del total las muertes por sobredosis, 66% eran relacionadas al uso de opioides (Kidd et al., 2020). La adicción a opioides se ha convertido en una epidemia del siglo 21, pero tiene su origen desde la aprobación de OxyContin (oxicodona) en 1996, que fue la ventana para que las prescripciones de opioides para dolor no oncológico aumentarán hasta diez veces. Por esta razón, han manejado nuevos protocolos para un mejor control, sin embargo, se han implementado nuevas alternativas menos costosas, sintéticas y más disponibles como los fentanilos, tramadol e inclusive la codeína (Skolnick, 2018).

África representó más de la mitad de las cantidades mundiales de opioides farmacéuticos incautados entre 2016 y 2020. Se estimó que, en Nigeria, en 2017, había 4.6 millones de usuarios no médicos de opioides farmacéuticos, de los cuales 3 millones eran hombres. De los usuarios no médicos de opioides farmacéuticos, la mayoría había usado tramadol y, en menor medida, codeína o morfina. La prevalencia fue del 3.3% entre las mujeres y del 6% entre los hombres. Un total del 20% de los usuarios de opioides farmacéuticos cumplieron con los criterios de dependencia de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados autoevaluados. En Egipto, se estima que el 3% de la población adulta usó tramadol sin fines médicos en 2016 (UNODC, 2022), demostrando así la actual crisis de opioides referente al tramadol.

2. Opioides y opiáceos mayormente consumidos

Existe una gran variedad de medicamentos opioides de los cuales se abusa su uso como: fentanilos, meperidina, morfina, codeína y tramadol, sin embargo, se mencionarán los que tienen mayor uso en el ámbito hospitalario (Skipper et al., 2004).

a) Morfina

Este medicamento fue el primer analgésico opiáceo descubierto por Freidrich Sertuner en 1804, y fue altamente utilizado para la Guerra Civil Americana, causando la famosa enfermedad del soldado, debido a la adicción a la morfina. La morfina actúa en receptores mu y es un derivado del fenantreno (Trescot et al., 2008).

El metabolismo ocurre en el hígado por reacciones de desmetilación y glucoronización, convirtiendo a la morfina en sus metabolitos morfina-3-glucurónido y morfina-6-glucurónido y normorfina (Trescot et al., 2008). La morfina-6-glucurónido tiene efectos analgésicos y la morfina-3-glucurónido tiene efectos sobre la excitación (Chong & Johnson, 2012).

Se considera que las interacciones farmacológicas con la morfina son raras; pero varios estudios han demostrado que los fármacos que inhiben la vía UGT2B7 pueden alterar la cantidad disponible de los metabolitos de la morfina. Algunos de los medicamentos que son inhibidores potentes de esta vía son: tamoxifeno, diclofenaco, naloxona, carbamazepina, antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos y las benzodiazepinas. Además, otros estudios han demostrado que la rifampicina y la ranitidina pueden alterar el metabolismo de la morfina (Trescot et al., 2008, Pathan & Williams, 2012).

b) Fentanilo

Es un opioide altamente lipofílico que cuenta con un inicio de acción mucho más rápido que la morfina, utilizado ampliamente en entornos de cuidados paliativos y dolor crónico (Trescot et al., 2008). Por su alta lipofilia, a menudo es administrado por vía sublingual o transdérmica, sin embargo, por esta característica se puede resultar en el almacenamiento del fármaco en tejido graso (Pathan & Williams, 2012).

De acuerdo a su farmacología, el fentanilo es el agonista opioide de piperidina sintético más antiguo e interactúa principalmente con los receptores mu. Es aproximadamente 80 veces más potente que la morfina y se une fuertemente a las proteínas plasmáticas. El fentanilo sufre un extenso metabolismo en el hígado específicamente por el CYP3A4 que lo convierte a metabolitos inactivos (Trescot et al., 2008).

Existen otros tipos de fentanilos que cuentan con similitudes en características fisicoquímicas, pero difieren en la farmacocinética, estos son conocidos como Remifentanilo y Alfentanilo. El remifentanilo se metaboliza rápidamente extrahepáticamente, por lo cual es el medicamento de elección en el quirófano y en la unidad de cuidados intensivos, donde los pacientes pueden estar sedados durante períodos prolongados y la eliminación rápida del fármaco es beneficiosa (Chong & Johnson, 2012).

c) Oxicodona

La oxicodona es un opioide de clase fenantreno que cuenta con actividad en múltiples receptores de opiáceos, incluido el receptor kappa. Su estructura molecular es similar a la hidrocodona y se diferencia por la adición de un hidroxilo en el carbono 14 (Trescot et al., 2008).

Este medicamento se metaboliza por glucuronidación a noroxicodona (que tiene menos del 1% de la potencia analgésica de la oxicodona), y por CYP2D6 a oximorfona, que posee algún impacto en la analgesia. Debido a la dependencia de la vía del CYP2D6 para el metabolismo y eliminación de este medicamento, es posible que se produzcan interacciones con inhibidores del CYP2D6 (Chong & Johnson, 2012; Trescot et al., 2008).

3. Situación actual de Guatemala con medicamentos opioides

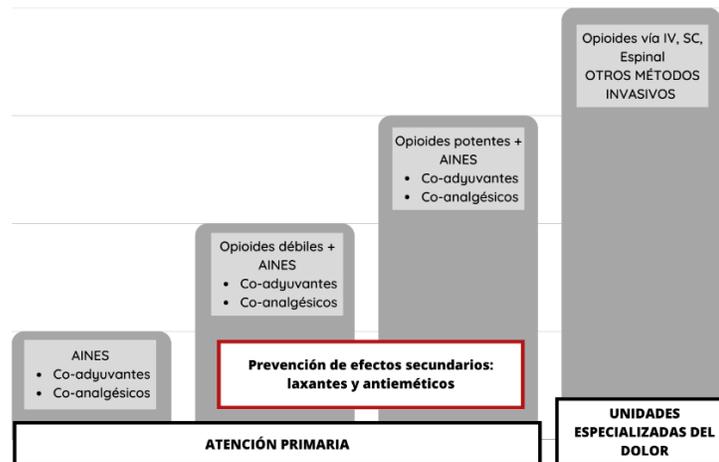
La situación actual de Guatemala sobre los opioides no ha sido del todo controlada, además que no hay estudios que comprueben el desconocimiento del impacto de estos medicamentos al momento de consumirlos, tomando en cuenta que en algunos establecimientos no se exige una prescripción médica para adquirirlos. Actualmente no se tiene certeza del estado de estas epidemias de opioides en el país, sin embargo, según el informe del Observatorio Nacional sobre Drogas (OND) en 2019, el tramadol (analgésico opiáceo) no está siendo regulado en el país, siendo un medicamento barato y de fácil acceso, muy utilizado para aliviar el dolor. En conjunto con esto,

a nivel hospitalario no se tiene el conocimiento del uso de variedad de medicamentos opioides, especialmente en el área de cuidados intensivos. A partir de Arroyo, 2015 se reportó que el uso de fentanilo en pacientes de la Unidad de Cuidado Intensivo en el Hospital San Juan de Dios no fue justificado dentro de los expedientes clínicos, haciendo difícil la explicación de su implementación.

G. Criterios de uso racional de opioides

A partir de estas problemáticas causadas por el mal uso de los opioides, se ha reconocido la importancia de cómo implementar estos medicamentos en el ámbito hospitalario, basado en un plan de tratamiento preventivo y tomar decisiones adaptadas al paciente al momento de elegir un analgésico a partir de la valoración del dolor, etiología y la individualidad del paciente. A partir de esto, la OMS proporciona una escalera analgésica que puede ser de ayuda al momento de la utilización escalonada de fármacos a partir de la intensidad del dolor (Toquero & Zarco, 2004; UNODC, 2020). Este método es efectivo para aliviar el dolor en aproximadamente el 90% de los pacientes con cáncer (Escutia, 2011).

Figura No 3. Escalera analgésica OMS.



Nota: para los primeros tres escalones se considera que la administración de los medicamentos sea por vía oral. Adaptado de Toquero & Zarco, 2004 y Escutia, 2011.

Con esta escalera analgésica se busca utilizar el medicamento adecuado de acuerdo con la intensidad del dolor, pero evitando a toda costa seguir escalando si no es necesario (UNODC, 2020). Se denota que el uso de opioides está indicado en el dolor agudo-moderado-severo, y pueden aplicarse en monoterapia o combinados con AINES. Dentro de estas recomendaciones brindadas, es aconsejable no asociar agonistas puros con antagonistas o agonistas parciales, debido a que sus diferentes mecanismos de acción pueden afectar al efecto sistémico. Si en caso se combinan, es recomendable realizarlo con dos agonistas puros para sinergizar su acción y potenciarla sobre el receptor μ (Toquero & Zarco, 2004). En los casos de tratamiento de rescate, se recomienda emplear agonistas puros, como en los pacientes tratados con buprenorfina transdérmica (agonista parcial) (Asociación Internacional de Hospicios Cuidados Paliativos (IAHPC), 2011).

IV. MARCO METODOLÓGICO

A. Objetivos

1. Objetivos generales

a. Evaluar el uso de medicamentos opioides utilizados en pacientes en la Unidad de Tratamiento Intensivo en el Hospital Centro Médico de la Ciudad de Guatemala de abril a junio 2023.

b. Elaborar una Guía Farmacológica para el uso de medicamentos opioides en el Hospital Centro Médico de la Ciudad de Guatemala.

2. Objetivos específicos

a. Identificar los tipos de opioides, dosis, vía de administración, tratamientos concomitantes y patología por la cual se utilizan los medicamentos opioides en el área de tratamiento intensivo.

b. Determinar el medicamento opioide mayormente consumido en el área de Tratamiento Intensivo del Hospital Centro Médico.

c. Proponer una guía farmacológica para el uso de medicamentos opioides en base a otras guías y recomendaciones para el control del dolor.

B. Variables

Tabla No 5. *Definición conceptual y operacional de variables involucradas en estudio.*

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales (RAE, 2022).	Femenino, masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona (RAE, 2022).	18-20 años 21-30años 31-40 años 41-50 años 51-60 años 61-70 años 71-80 años 81 o más años
Dosis	Cantidad de algún medicamento que se administra (RAE, 2022).	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mg.
Frecuencia	Número de veces que se repite un proceso periódico por unidad de tiempo (RAE, 2022).	Cada 4, 6, 8, 12 y 24 horas.
Medicamento opioide	Sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, tiene efectos analgésicos (RAE, 2022; Escutia, 2011).	Fentanilo, Oxycodona, Hidrocodona, Metadona y Petidina.
Vía de administración	Aplicación de los medicamentos al organismo (Manuales MSD, 2021).	Vía oral (PO), intravenosa (IV), intramuscular (IM), intratecal, subcutánea (SC).

Variable	Definición conceptual	Definición operacional
Motivo de uso	Causa o razón que mueve para usar algo (RAE, 2022).	Dolor oncológico, dolor neuropático, anestesia, dolor crónico, postcirugía.
Comorbilidades	Coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo (RAE, 2022).	Diabetes, cardiovasculares, respiratorias, renales cáncer, otras.
Uso de medicamentos concomitantes	Implementación de medicamentos que actúan conjuntamente con otros (RAE, 2022).	Antibióticos, antihistamínicos, antihipertensivos, anticoagulantes, hipnóticos, anticonvulsivantes, antidiabéticos.

C. Población

La población se incluye los pacientes mayores de 18 años que ingresan a la Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI) del Hospital Centro Médico de la Ciudad de Guatemala en los meses de abril a junio.

D. Muestra

La muestra se integró por los pacientes de la Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI) mayores a 18 años, a los cuales se les ha administrado medicamentos opioides en el Hospital Centro Médico de la Ciudad de Guatemala en los meses de abril a junio mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia debido a los accesos limitados a la información de la población.

E. Procedimiento

1. Instrumento de recolección de datos

El instrumento de recolección de datos se basó en el formato que se presenta en el *Anexo 1*, en el cual se recolecta la información correspondiente al tratamiento del medicamento opioide recomendado, así como las comorbilidades del paciente y medicamentos concomitantes. Este fue llenado a partir de los expedientes de los pacientes archivados de abril a junio del 2023, obtenidos del sistema Cloud Green (compartido por el Hospital) que posee estos archivos.

2. Utilidad del instrumento de recolección de datos

La utilidad del instrumento de recolección se obtuvo mediante una revisión realizada por la asesora de la investigación para concluir si es aplicable a la investigación.

3. Confidencialidad en recolección de datos

En este estudio, se recolectaron los datos directamente de una base de datos digital en la cual solo el investigador tuvo acceso, y que luego de 5 años, será destruida. Dentro de esta base de datos, no se manejó algún tipo de información personal identificable de los sujetos, solamente se clasificó por el número de admisión, para tener un orden específico en los datos.

F. Diseño de investigación

El estudio de tipo transversal descriptivo y se tomó el siguiente procedimiento descrito en el cronograma de trabajo (Anexo 2):

1. Revisión bibliográfica de las generalidades con respecto a los opioides, sus usos y aplicaciones en hospitales de Guatemala.
2. Elaboración de plan de investigación con antecedentes y metodología.
3. Determinar población, criterios de inclusión y exclusión para determinar muestra a partir de las siguientes características en los pacientes:
 - a. Mayores de 18 años
 - b. Pacientes de la UTI del Centro Médico
 - c. Opioides prescritos
4. Revisión de las recetas para solicitud de medicamentos controlados, registro de unidosis y expedientes médicos de pacientes para identificar los tipos de opioides, dosis, vía de administración, tratamientos concomitantes y patología por la cual se utilizan los

medicamentos opioides en el área de tratamiento intensivo. Estos datos de los pacientes se obtendrán de manera retrospectiva accediendo a los informes.

5. Limpieza y análisis de los datos obtenidos.
6. Escritura de los resultados obtenidos.
7. Interpretación y discusión de resultados.
8. Elaboración de la Guía Terapéutica para el uso racional de opioides.
9. Propuesta de la Guía Terapéutica para el uso de médicos residentes, internos y externos del HCM.
10. Entrega de informe final.

G. Análisis estadístico

El análisis estadístico se elaboró empleando el programa RStudio y Microsoft Office Excel Versión 18.0. Se utilizó para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas: la media, mediana y la desviación estándar y para las variables cualitativas, la frecuencia en número absoluto y porcentaje. Para comparar frecuencias entre variables cualitativas se empleó la prueba Chi-cuadrado de Pearson y para comparar entre grupos se aplicó la prueba de McNemar.

Para los valores cuantitativos, primero se comprobó la normalidad de estos, al realizar el test de normalidad Shapiro–Wilk. Si los datos se comportan de manera normal, la diferencia entre los valores medios de las variables cuantitativas entre distintos grupos de una variable cualitativa fue analizada con la prueba ANOVA. En caso de que no se comporten de manera normal, se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney. Se establece el nivel de significación en un valor de $p < 0.05$. A partir de estos resultados, se elaboró una Guía Terapéutica para el uso de los medicamentos opioides, que se validó con la Química Farmacéutica a cargo del hospital.

V. MARCO OPERATIVO

A. Recursos

1. Humanos

- Autora: Maria Izabel González Mendizábal
- Asesora: M.Sc María Purificación Moreno Sánchez
- Revisora: Licda. Charline Desirée Arana Rodríguez

2. Institucionales

- Hospital Centro Médico de la Ciudad de Guatemala

3. Materiales

- Expediente de pacientes ubicados en la Unidad de Tratamiento Intensivo del Hospital Centro Médico de la Ciudad de Guatemala.

4. Financieros

- Gasolina para el transporte al hospital durante abril a junio.....Q400
- InternetQ200
- Computadora y programa estadísticoQ6000
- Impresión de informe finalQ75
- Total estimadoQ6675

Este total estimado será cubierto por la autora.

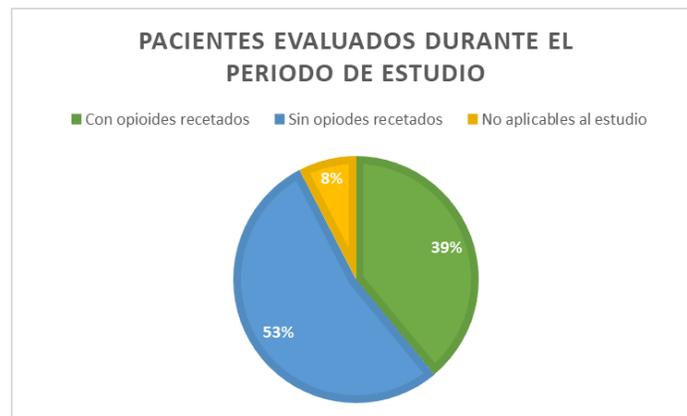
VI. RESULTADOS

El objetivo principal de este estudio fue elaborar y proponer una guía farmacológica de los medicamentos opioides utilizados en la Unidad de Tratamiento Intensivo del Hospital Centro Médico de la Ciudad de Guatemala a partir del análisis del uso de los mismos mediante una metodología basada en la recopilación de información sobre el uso de medicamentos opioides controlados como: Fentanilo, Oxycodona, Hidrocodona, Metadona y Petidina que permita definir los tipos de opioides, dosis, vía de administración, tratamientos concomitantes y patología por la cual se utiliza. Para esto, se revisaron los expedientes de 118 pacientes, de los cuales 46 fueron aplicables al estudio (Tabla No. 6 y Figura No. 4).

Tabla No 6. *Pacientes evaluados ingresados en abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.*

Pacientes	Cantidad	Porcentaje (%)
Con opioides recetados durante estadía	46	39%
Sin opioides recetados	63	53%
No aplicables al estudio	9	8%
Total	118	100%

Figura No 4. *Pacientes evaluados durante el periodo de estudio.*



En cuanto a la distribución por meses, 23 pacientes fueron del mes de abril, 16 de mayo y 5 de junio (Tabla No. 7), esta diferencia entre cantidad de pacientes entre los meses pudo radicar en la cantidad de procedimientos quirúrgicos realizados.

Tabla No 7. *Ingresos por mes al área de UTI de pacientes que utilizaron opioides.*

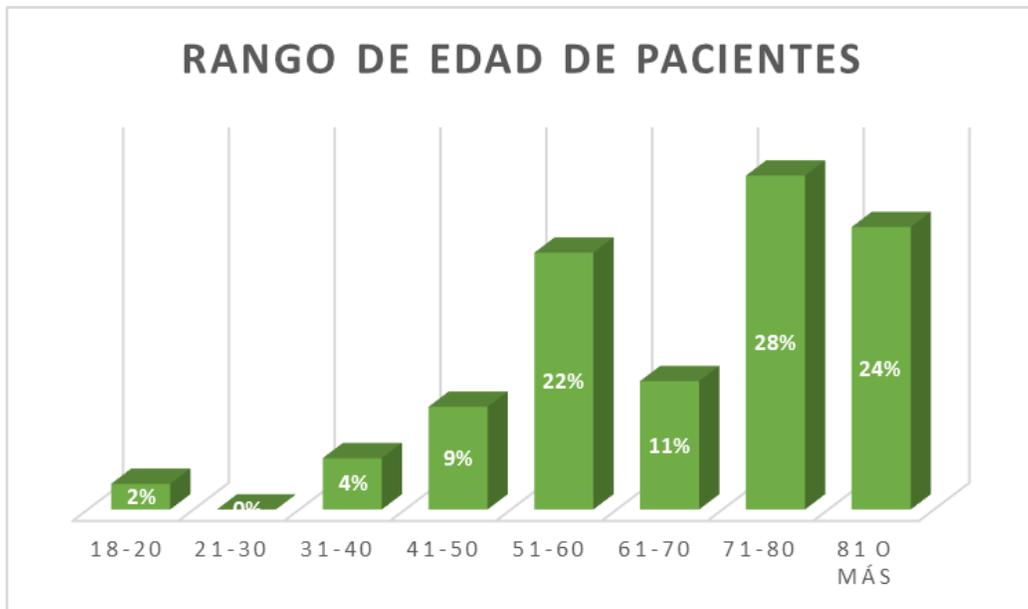
Mes	Cantidad	Porcentaje (%)
Abril	23	50%
Mayo	18	39%
Junio	5	11%
Total	46	100%

Se evidenció que los pacientes evaluados en cuanto a su edad, los mayores porcentajes de pertenecían a los rangos de edad de 71-80 años (24%) y de 81 o más años (22%) (Tabla No. 8 y Figura No. 5).

Tabla No 8. *Rango de edad de pacientes que utilizaron opioides de abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.*

Rango de edad (años)	Cantidad	Porcentaje (%)
18-20	1	2%
21-30	0	0%
31-40	2	4%
41-50	4	9%
51-60	10	22%
61-70	5	11%
71-80	13	28%
81 o más	11	24%
Total	46	100%

Figura No 5. *Rango de edad de pacientes que utilizaron opioides de abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.*



Se evidenció que los pacientes evaluados en cuanto a su sexo fueron 50% femenino y 50% masculino (Tabla No. 9).

Tabla No 9. *Sexo de pacientes que utilizaron opioides de abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.*

Sexo	Cantidad	Porcentaje (%)
Femenino	23	50%
Masculino	23	50%
Total	46	100

Por parte de la identificación de comorbilidades, en su mayoría para ambos sexos fueron las cardiovasculares, siendo un 33% para el femenino y 39% en masculino. Es fundamental poder identificar este tipo de condiciones por los otros medicamentos concomitantes que se utilizan para tratarlas, y por lo mismo pueden tener interacciones al momento de utilizar opioides (Tabla No.10).

Tabla No 10. *Comorbilidades por sexo de los pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.*

Sexo	Comorbilidades	Cantidad	Porcentaje (%)
Femenino	Cardiovasculares	15	33%
	Respiratorias	1	2%
	No reporta	7	15%
Masculino	Cardiovasculares	18	39%
	Diabetes	2	4%
	No reporta	3	7%

Se definió que opioide mayormente utilizado fue el fentanilo, tanto para anestesia como para dolor crónico, siendo utilizado en el 63% de los pacientes internados en la UTI, seguido de la morfina (17%), petidina (15%), hidrocodona (2%) y oxicodona (2%) (Tabla No. 11).

Tabla No 11. *Medicamentos opioides utilizados en pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.*

Medicamento opioide	Cantidad	Porcentaje (%)
Fentanilo	29	63%
Oxicodona	1	2%
Hidrocodona	1	2%
Metadona	0	0%
Petidina	7	15%
Morfina	8	17%

Nota: Si el paciente utilizó múltiples veces el medicamento, se consideró una sola vez.

Para cada opioide, se identificó la condición para la cual era utilizado, el fentanilo en su mayoría fue para anestesia, por su parte la oxicodona, hidrocodona, petidina y morfina implementados para el dolor crónico (Tabla No. 12).

Tabla No 12. *Medicamentos opioides utilizados por condición (dolor/anestesia) en pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.*

Medicamento opioide	Condición	Cantidad	Porcentaje (%)
Fentanilo	Anestesia	21	46%
	Dolor Crónico	8	17%
Oxicodona	Dolor Crónico	1	2%
Hidrocodona	Dolor Crónico	1	2%
Petidina	Dolor Crónico	5	11%
	Post-Cirugía	2	4%
Morfina	Anestesia	1	2%
	Dolor Crónico	7	15%

Las vías de administración identificadas y frecuencia variaron para cada medicamento como se muestra en la Tabla No. 13, sin embargo se destaca el uso de los medicamentos por vía parenteral, debido a su uso como anestésicos por parte del fentanilo y para el tratamiento del dolor crónico/agudo, casos en los cuales esta vía es la principalmente indicada (Toquero & Zarco, 2004).

Tabla No 13. *Frecuencia y vía de administración de medicamentos opioides de los pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.*

Medicamento opioide	Vía de administración	Frecuencia	Cantidad	Porcentaje (%)
Fentanilo	IV	C/24 horas	2	4%
		Única dosis	25	54%
	Dérmica	Única dosis	2	4%

Medicamento opioide	Vía de administración	Frecuencia	Cantidad	Porcentaje (%)
Oxicodona	PO	Única dosis	1	2%
Hidrocodona	PO	C/12 horas	1	2%
Petidina	SC	C/8 horas	1	2%
	IM		3	7%
	IV	Única dosis	2	4%
	SC		1	2%
Morfina	IV	C/4 horas	1	2%
		Única dosis	5	11%
	SC	Única dosis	2	4%

Nota: La categoría de anestesia para cualquier medicamento opioide fue considerado como una frecuencia de administración de Única dosis.

En conjunto con esto para cada medicamento, se analizó para cada condición, la dosis promedio, mediana y desviación estándar (Tabla No. 14).

Tabla No 14. *Dosis promedio de medicamentos opioides utilizada para diferentes condiciones en los pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.*

Medicamento opioide	Condición	Dosis (mg)		
		Media	Mediana	Desviación estándar
Fentanilo*	Anestesia	170*	100*	255*
	Dolor crónico	354*	350*	337*
Morfina	Dolor crónico	2.93	2.50	1.17
Petidina	Dolor crónico	227	60	250
	Post-cirugía	50	50	0
Oxicodona	Dolor crónico	10	NA	0
Hidrocodona	Dolor crónico	7.5	NA	0

*solamente las dosis de fentanilo están expresadas en microgramos (ug)

Finalmente se describen los tipos de medicamentos concomitantes, de los cuales destacan los antibióticos (41%), antihipertensivos (59%) y otros (39%).

Tabla No 15. *Tipos de medicamentos concomitantes utilizados por los pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.*

Medicamento concomitante	Cantidad	Porcentaje (%)
Antibióticos	41%	19%
Antihistamínicos	0%	0%
Antihipertensivos	59%	27%
Anticoagulantes	9%	4%
Hipnóticos	7%	3%
Antiarrítmicos	2%	1%
Anticonvulsivantes	7%	3%
Antidiabéticos	9%	4%
Otros	39%	18%

Para observar de manera más específica los medicamentos concomitantes de cada grupo, se presenta la siguiente tabla:

Tabla No 16. *Medicamentos concomitantes mayormente utilizados por los pacientes durante abril, mayo y junio en UTI del Hospital Centro Médico.*

Medicamento	Principio(s) Activo(s)	Tipo
Dolgenal	Ketorolaco	Antiinflamatorio No Esteroideo
Enantyum	Dexketoprofeno	Antiinflamatorio No Esteroideo
Paraconica	Paracetamol	Analgésico
Martesia	Pregabalina	Analgésico
Tramadol	Tramadol	Analgésico Opioide
Vancomicina	Vancomicina	Antibiótico
Meropenem	Meropenem	Antibiótico
Ceftriaxona	Ceftriaxona	Antibiótico

Medicamento	Principio(s) Activo(s)	Tipo
Piptazo	Piperacilina/Tazobactam	Antibiótico
Xarelto	Rivaroxabán	Anticoagulante
Kepra	Levetiracetam	Anticonvulsivante
Insulina	Insulina	Antidiabético
Metformina	Metformina	Antidiabético
Loperamida	Loperamida	Antidiarreico
Modifical	Ondasetrón	Antiemético
Metoclopramida	Metoclopramida	Antiemético
Amlodipino	Amlodipino	Antihipertensivo
Aprovel	Irbesartán	Antihipertensivo
Vymada	Sacubitril/Valsartán	Antihipertensivo
Regental	Nimodipino	Antihipertensivo
Histaprin	Maleato de Clorfeniramina	Antihistamínico
Rifampicina	Rifampicina	Antimicobacteriano
Plavix	Clopidogrel	Antiplaquetario
Zyprexa	Olanzapina	Antisicótico
Alprazolam	Alprazolam	Benzodiacepina
Lorazepam	Lorazepam	Benzodiacepina
Clonazepam	Clonazepam	Benzodiacepina
Midazolam	Midazolam	Benzodiacepina
Propranolol	Propranolol	Beta-Bloqueante
Concor	Bisoprolol	Beta-Bloqueante
Lasix	Furosemida	Diurético
Solumedrol	Metilprednisolona	Esteroides (Antiinflamatorio)
Adenuric	Febuxostat	Hipouricemiente
Eutirox	Levotiroxina	Hormona Tiroidea
Zoltum	Pantoprazol	Inhibidor de la Bomba de Protones
Nexium	Esomeprazol	Inhibidor de la Bomba de Protones

Finalmente, se realizaron los análisis estadísticos con la prueba de chi cuadrado, para definir si existe una asociación entre las variables categóricas evaluadas (Ver Tabla No. 17). Se evaluó la variable de medicamento opioide utilizado con otras variables como sexo y vía de administración para verificar si muestra alguna asociación, al igual que la frecuencia de uso con el motivo de uso. Para esto se tomó como hipótesis nula (H0) que: no hay asociación entre las dos variables, son independientes entre sí en caso el valor p experimental sea mayor al valor p teórico (0.05), siendo el caso contrario, se acepta la hipótesis alternativa que indica que hay una asociación entre las dos variables y no son independientes entre sí.

Se definió que entre el medicamento opioide utilizado con el sexo no cuentan con una asociación significativa, son independientes entre sí. Sin embargo, entre el medicamento opioide y la vía de administración se encontró una asociación significativa entre las variables, debido a que a partir del opioide que se utilice, se define la vía por la cual debe administrarse. Con la frecuencia de uso de los medicamentos opioides, se definió que entre el motivo de uso son variables independientes entre sí y no cuentan con una asociación significativa.

Tabla No 17. Pruebas estadísticas chi cuadrado entre variables evaluadas.

Variable 1	Variable 2	Valor p experimental	Conclusión
Medicamento opioide	Sexo	0.613	No se rechaza H0
	Vía de administración	1.36E-09	Se rechaza H0
Frecuencia de uso	Motivo de uso	0.634	No se rechaza H0
Hipótesis nula (H0)		No hay asociación entre las dos variables. Son independientes entre sí.	
Hipótesis alternativa (Ha)		Hay una asociación entre las dos variables. No son independientes entre sí.	

El análisis estadístico se realizó tomando de referencia un valor p de 0.05 con un 95% de confianza.

VII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo principal de este estudio fue elaborar y proponer una guía farmacológica de los medicamentos opioides utilizados en la Unidad de Tratamiento Intensivo (UTI) del Hospital Centro Médico de la Ciudad de Guatemala, a partir del análisis del uso de los mismos mediante una metodología basada en la recopilación de información sobre el uso de medicamentos opioides controlados como: Fentanilo, Oxycodona, Hidrocodona, Metadona y Petidina que permita definir los tipos de opioides, dosis, vía de administración, tratamientos concomitantes y patología por la cual se utiliza.

De los 46 pacientes aplicables al estudio (Tabla No. 6), se destacan que los correspondientes a junio (5) (Tabla No. 7) pudieron disminuir debido a que la cantidad de procesos quirúrgicos que se realizaron fue menor a comparación de los otros meses, por lo cual se redujo el uso de opioides en general para anestesia como lo es el fentanilo, morfina y petidina (Pathan & Williams, 2012).

De los pacientes evaluados, se evidenció que en su mayoría pertenecían al rango de edad de 71-80 y 81 o más años (Tabla No. 8 y Figura No. 5), esto debido a comorbilidades y vulnerabilidad por enfermedades crónicas que presentan, lo que requiere que sean internados en la UTI (Carrillo-Esper & Torre-León, 2019).

Para la identificación de comorbilidades (Tabla No. 10), en su mayoría se evidenciaron las cardiovasculares para ambos sexos. No se identificó el uso de algún medicamento para esta condición que interaccione con los medicamentos opioides, sin embargo se hace énfasis en los medicamentos concomitantes utilizados en general para los pacientes (Tabla No. 15 y No. 16), que pueden tener interacciones con los mismos opioides. En el caso de implementarse morfina, puede interaccionar con diazepam causando retraso en su absorción, con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y antipsicóticos aumentando el riesgo de mioclonías y con metoclopramida aumentando el efecto sedante. El fentanilo puede interaccionar con midazolam causando riesgo de hipotensión en recién nacidos y con diazepam que aumenta el riesgo de aparición de depresión respiratoria

(Escutia, 2011). Sin embargo, se destaca que los efectos de las interacciones entre los medicamentos pueden variar conforme las características individuales de cada paciente.

En su mayoría, los opioides fueron utilizados para anestesia como el fentanilo (63%) y dolor crónico como la oxycodona, hidrocodona, petidina y morfina. Todos los medicamentos implementados, en su mayoría fueron administrados por vía parenteral por las circunstancias de uso de anestesia y dolor crónico (Toquero & Zarco, 2004), (Ver tabla No. 11 y No. 12).

En conjunto con esto para cada medicamento, se analizó para cada condición, la dosis promedio, mediana y desviación estándar (Ver Tabla No. 13). Para cuestiones de anestesia implementando fentanilo, las dosis pueden variar dependiendo el tiempo del procedimiento. Inicialmente, se considera que una dosis de 50 µg puede usarse para un procedimiento quirúrgico de 2 o 3 horas, conforme transcurre el tiempo del procedimiento quirúrgico se puede ir compensando con dosis similares de fentanilo (Stanley, 2005). De igual forma, al implementar dosis de 50-100 µg de fentanilo, se recomienda implementar oxígeno con relajantes musculares para compensar el estrés quirúrgico (AKORN INC, 2012). A pesar de no estar evaluando las dosis de anestesia implementadas, se destaca que la dosis que se refleja en la Tabla No. 14 representa la sumatoria totalizada de fentanilo en el proceso quirúrgico, por lo cual se desea aclarar que para llegar a ese total si se enunciaban dosis parciales de 50 y 100 µg de fentanilo, demostrando ir acorde a la dosis recomendada para iniciar y mantener la analgesia en pacientes.

Con base en los datos obtenidos del resto de medicamentos para el tratamiento del dolor y comparándolos con las guías utilizadas para la propuesta de la guía farmacológica, por parte del fentanilo para la vía transdérmica se tiene un límite de 300 µg/día, por lo cual al ser administrada como única dosis con una media de 354 µg y mediana de 350 µg, sobrepasa la dosis recomendada por lo cual se recomienda seguir con el régimen de tiempo referente a la dosis (Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, 2018). Por parte de la morfina para el tratamiento del dolor crónico, la media de 2.93 mg y mediana 2.50 mg por dosis, no se supera la dosis máxima de 20 mg/4 horas y se encuentran dentro del rango inicial de dosis 2.5-5 mg/4 horas siendo seguro para el usuario (Hanche & Paradero, 2019; Departament de Salut Generalitat de Catalunya, 2018; Toquero & Zarco, 2004). La petidina tuvo una media de 227 mg y mediana de 60 mg, con

desviación estándar de 250 mg indicando una alta variabilidad entre los datos, sin embargo cumple al ser menor a la dosis máxima recomendada de 400 mg/24 horas, al mismo tiempo si se recomienda adaptarse a las dosis iniciales adecuadas al paciente de 25-100 mg/4 horas (Henche & Paradero, 2019). Por parte de la oxicodona e hidrocodona que fueron utilizadas solamente en 1 paciente, no se tuvo un valor de mediana y desviación estándar, sin embargo al evaluar las dosis implementadas de oxicodona, cumplen con el rango recomendado de 5-10 mg/4-6 h. Por otro lado, la hidrocodona se utilizó como única dosis de 7.5 mg, sin embargo la dosis recomendada es de 5mg/6 horas, por lo cual se recomienda cumplir con este régimen de tiempo referente a la dosis (Asociación Internacional de Hospicios Cuidados Paliativos IAHPC, 2011). Ante esto, se toma en cuenta que los opioides están siendo utilizados en dosis y frecuencias adecuadas para los pacientes evaluados en el estudio, sin embargo se resalta que para personas mayores de 60 y 75 años, se recomienda vigilar las reacciones adversas así como disminuir la dosis si así lo requieren (Asociación Internacional de Hospicios Cuidados Paliativos IAHPC, 2011; Henche & Paradero, 2019).

Se definió que entre el medicamento opioide utilizado con el sexo no cuentan con una asociación significativa, son independientes entre sí, dando a aclarar que el medicamento opioide no se define a partir de el sexo, esto puede depender de otros factores como la condición, tipo de dolor y edad. Sin embargo, entre el medicamento opioide y la vía de administración se encontró una asociación significativa entre las variables, debido a que a partir del opioide que se utilice, se define la vía por la cual debe administrarse.

Se observó que los medicamentos opioides poseen gran uso en la UTI del Hospital Centro Médico, especialmente para personas que pasan por procesos de anestesia o tienen la condición de dolor crónico, por lo mismo es de vital importancia poseer una guía que pueda tener toda la información de posibles interacciones (por los medicamentos concomitantes) así como las dosis iniciales sugeridas para cada paciente (ya sea por su edad o su condición de dolor). A pesar de que el tramadol (opioide débil) no estaba incluido dentro de los medicamentos opioides a evaluar en el estudio, se decidió incluir en la guía farmacológica debido a que fue utilizado como un medicamento concomitante en el tratamiento de los pacientes de la UTI (Ver Tabla No. 16). Entre otros opioides incluidos en la guía se encuentra la hidromorfona (metabolito activo de

hidrocodona) y buprenorfina. La guía farmacológica que se elaboró busca complementar estos conocimientos de uso de medicamentos opioides para el Hospital Centro Médico, al proporcionar fuentes confiables de información referentes a estos medicamentos, así como recomendaciones de su uso frente a situaciones o pacientes específicos en base a lo que es la escalera analgésica. Esta guía se presenta en el Anexo 3.

VIII. CONCLUSIONES

1. De los 46 pacientes aplicables al estudio ubicados en la UTI, la mayoría pertenecían al rango de edad de 71-80 y 81 o más años, lo que puede deberse a comorbilidades y vulnerabilidad debido a enfermedades crónicas que presentan.

2. Se identificaron, en la mayoría de los pacientes de ambos sexos, comorbilidades cardiovasculares, sin embargo no se identificó el uso de algún medicamento para esta condición que interaccione con los opioides.

3. Dentro de los medicamentos concomitantes utilizados en pacientes de la UTI y que pueden interaccionar con los medicamentos opioides se resaltan: AINEs, diazepam, midazolam y metoclopramida.

4. El opioide mayormente utilizado fue el fentanilo para dos condiciones/situaciones que fueron anestesia y dolor crónico en el 63% de los pacientes internados en la UTI. El uso más frecuente del resto de opioides evaluados como la oxicodona, hidrocodona, petidina y morfina era el dolor crónico.

5. Las dosis evaluadas con todos los medicamentos opioides incluidos en el estudio se encontraban dentro de los rangos recomendados en la guía farmacológica elaborada, por lo cual se afirma que los opioides están siendo utilizados en dosis y frecuencias adecuadas para los pacientes adultos evaluados en el estudio. De igual forma, se recomienda continuar cumpliendo con los regímenes de tiempo referentes a las dosis.

6. En cuanto a asociación entre variables evaluadas, se definió que el medicamento opioide y la vía de administración cuentan con una asociación significativa debido a que a partir del opioide que se utilice, se define la vía por la cual debe administrarse.

7. Los medicamentos opioides poseen gran uso en la UTI del Hospital Centro Médico y se utilizan en dosis adecuadas, de igual forma es de vital importancia contar con una guía farmacológica que refleje las interacciones, dosis recomendadas y su uso a partir de la escalera analgésica.

IX. RECOMENDACIONES

Es de vital importancia mantener actualizadas toda la información referente a interacciones, dosis y usos de los opioides en el Hospital Centro Médico con la finalidad de poder implementar estos medicamentos a las necesidades de cada paciente, haciendo énfasis en la situación por la cual se estén utilizando. Esta información puede ser compartida no solo con doctores/as, sino que también con el personal de enfermería del Hospital, para que sea un apoyo clave al momento de la administración de estos medicamentos a los pacientes.

A su vez, es importante concientizar el uso de estos medicamentos, resaltando sus aplicaciones a dolores de fuerte intensidad (agudos) o de muy larga duración (crónicos), para minimizar los riesgos que los opioides como tal por usos prolongados que pueden afectar al paciente directamente.

X. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Acuña, J. P. (2019). *RIESGO DE ADICCIÓN A ANALGÉSICOS OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DE DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO*. Revista Médica Clínica Las Condes, 30(6), 466–479. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.10.004>
- 2) AKORN INC. (2012). *Fentanyl Citrate Injection, USP Rx only*. Recuperado 9 de septiembre de 2023 de https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/016619s034lbl.pdf
- 3) Alvarez, Y., & Farré, M. (2005). *Farmacología de los opioides*. Adicciones, 17(2), 21–40. <https://www.redalyc.org/pdf/2891/289122022016.pdf>
- 4) Arroyo, S. (2015). *INDICACION DEL USO DE FENTANILO EN PACIENTES ADULTOS DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS*. Universidad San Carlos de Guatemala. Recuperado 6 de marzo 2023 de. <http://www.repositorio.usac.edu.gt/4176/1/SAIRA%20LORENA%20ARROYO%20HERRERA.pdf>
- 5) Asociación Internacional de Hospicios Cuidados Paliativos (IAHPC). (2011). *Uso de Opioides en tratamiento del DOLOR Manual para Latinoamérica*. Recuperado 13 de marzo 2023 de. <https://cuidadospaliativos.org/uploads/2012/11/ManualOpioides.pdf>
- 6) Boyer, E. W., & Shannon, M. (2005). *The Serotonin Syndrome*. New England Journal of Medicine, 352(11), 1112–1120. <https://doi.org/10.1056/nejmra041867>
- 7) Carrillo-Esper, R., & Torre-León, T. D. la. (2019). *El paciente adulto mayor en la Unidad de Terapia Intensiva. ¿Estamos preparados?* Medicina Crítica (Colegio Mexicano de Medicina Crítica), 33(4), 199–203.

https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-89092019000400199

- 8) Centre for Addiction and Mental Health (CAMH). (2008). *Methadone maintenance treatment (3rd ed.)*.
<https://www.porticonetwork.ca/documents/489955/0/Methadone+Maintenance+treatment+client+handbook+PDF/e04600c3-d0c1-47e1-9a25-346a66967a77>
- 9) Chong, W.-S., & Johnson, D. (2012). *Update on opioid pharmacology*. *Update in Anaesthesia*, 32. <https://resources.wfsahq.org/wp-content/uploads/uia32-Update-on-opioid-pharmacology.pdf>
- 10) Cinque, C., Pondiki, S., Oddi, D., Di Certo, M. G., Marinelli, S., Troisi, A., Moles, A., & D'Amato, F. R. (2012). *Modeling socially anhedonic syndromes: genetic and pharmacological manipulation of opioid neurotransmission in mice*. *Translational Psychiatry*, 2(8), e155. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.83>
- 11) Cooper, R. J. (2011). *Over-the-counter medicine abuse – a review of the literature*. *Journal of Substance Use*, 18(2), 82–107.
<https://doi.org/10.3109/14659891.2011.615002>
- 12) Davis, M. P., Glare, P. A., Hardy, J., & Quigley, C. (2009). *Opioids in cancer pain* (2nd ed.). Oxford University Press.
- 13) Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. (2018). *Guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides*. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.
- 14) Desmeules, J. A., Piguet, V., Collart, L., & Dayer, P. (1996). *Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol*. *British Journal of*

- Clinical Pharmacology, 41(1), 7–12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1996.tb00152.x>
- 15) Divins, M.-J. (2012). *Analgésicos opiáceos*. *Farmacia Profesional*, 26(1), 22–26. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-analgésicos-opiáceos-X0213932412941155>
- 16) Epstein, D. H., Preston, K. L., & Jasinski, D. R. (2006). *Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical-dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: Lessons from tramadol*. *Biological Psychology*, 73(1), 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.01.010>
- 17) Escutia, R. (2011). *Guía Práctica del Uso Racional de Analgésicos Opioides*. Recuperado el 13 de marzo 2023 de. <http://148.202.167.116:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/936/Gu%C3%ADa%20pr%C3%A1ctica%20del%20uso%20racional%20de%20analg%C3%A9sicos%20opioides.pdf?sequence=1>
- 18) FDA. (2019). *La FDA advierte de varios problemas de seguridad con los analgésicos opiáceos y exige cambios a la etiqueta*. FDA. Recuperado 7 de noviembre de 2022 de <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-de-varios-problemas-de-seguridad-con-los-analgésicos-opiáceos-y-exige-cambios-la>
- 19) Genové, M. (2021). *Aspectos a evaluar en el paciente en tratamiento con opioides*. *Dolor*, 36(3). 144-52.
- 20) Girona Brumós, L., Juárez Giménez, J. C., & Lalueza Broto, P.. (2014). *Interacciones farmacológicas: un reto profesional*. *Farmacia Hospitalaria*, 38(3), 151-153. <https://dx.doi.org/10.7399/FH.2014.38.3.7494>

- 21) Gómez Ayala, A.-E. (2008). *Farmacoterapia del dolor oncológico. Analgésicos y coadyuvantes*. *Farmacia Profesional*, 22(1), 44–49. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-farmacoterapia-del-dolor-oncologico-analgescos-13114984>
- 22) Häuser, W., Morlion, B., Vowles, K. E., Bannister, K., Buchser, E., Casale, R., Chenot, J., Chumbley, G., Drewes, A. M., Dom, G., Jutila, L., O'Brien, T., Pogatzki-Zahn, E., Rakusa, M., Suarez-Serrano, C., Tölle, T., & Krčevski Škvarč, N. (2021). *European* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain*. *European Journal of Pain*, 25(5), 949–968. <https://doi.org/10.1002/ejp.1736>
- 23) Henche, A & Paredero, J. (2019). *Claves para un uso adecuado de opioides en dolor crónico no oncológico*. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Volumen 27, No. 4.
- 24) Iwanicki, J. L., Schwarz, J., May, K. P., Black, J. C., & Dart, R. C. (2020). *Tramadol non-medical use in Four European countries: A comparative analysis*. *Drug and Alcohol Dependence*, 217, 108367. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108367>
- 25) Jones, M. R., Viswanath, O., Peck, J., Kaye, A. D., Gill, J. S., & Simopoulos, T. T. (2018). *A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine*. *Pain and Therapy*, 7(1), 13–21. <https://doi.org/10.1007/s40122-018-0097-6>
- 26) Katzung, B. (2018). *Basic & Clinical Pharmacology*. United States; McGraw-Hill.
- 27) Kidd, K., Weinberg, T., & Caboral-Stevens, M. (2020). *The 21st Century Opioid Addiction: A Concept Analysis and Implications for Nursing*. *Journal of Addictions Nursing*, 31(1), 17–22. <https://doi.org/10.1097/JAN.0000000000000321>

- 28) Lee, E., & Cooper, R. J. (2019). *Codeine Addiction and Internet Forum Use and Support: Qualitative Netnographic Study*. *JMIR Mental Health*, 6(4), e12354.
<https://doi.org/10.2196/12354>
- 29) Maldonado, J. C. (2017). *Prescripción de medicamentos y problemas en el proceso terapéutico*. *Rev Med Vozandes*, 28(1). 5-8.
- 30) Manuales MSD. (2021). *Administración de los fármacos. Manual MSD Versión Para Público General*. Recuperado el 13 de marzo de 2023.
<https://www.msmanuals.com/es/hogar/f%C3%A1rmacos-o-sustancias/administraci%C3%B3n-y-cin%C3%A9tica-de-los-f%C3%A1rmacos/administraci%C3%B3n-de-los-f%C3%A1rmacos>
- 31) Martin, W. R., Eades, C. G., Thompson, J. A., Huppler, R. E., & Gilbert, P. E. (1976). *The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog*. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 197(3), 517–532.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/945347/>
- 32) Mercadante, S., Arcuri, E., & Santoni, A. (2019). *Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia*. *CNS Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00660-0>
- 33) Miotto, K., Cho, A. K., Khalil, M. A., Blanco, K., Sasaki, J. D., & Rawson, R. (2017). *Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse*. *Anesthesia & Analgesia*, 124(1), 44–51. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001683>
- 34) Nielsen, S., & Van Hout, M. (2017). *Non-medical and illicit use of psychoactive drugs*. In S. Nielsen, R. Bruno, & S. Schenk (Eds.), *Current Topics in Behavioral*

- Neurosciences. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-60016-1>
- 35) NIH. (2011). *Sustancia controlada*. Wwww.cancer.gov; Recuperado el 8 de abril de 2023. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sustancia-controlada>
- 36) Observatorio Nacional sobre Drogas (OND). (2019). *Drogas Emergentes en Guatemala*. Recuperado 17 de Julio 2022 De. <http://www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?Id=4795>
- 37) OMS. (1986). *Cancer Pain Relief*. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43944/9241561009_eng.pdf
- 38) Pathan, H., & Williams, J. (2012). *Basic opioid pharmacology: an update*. British Journal of Pain, 6(1), 11–16. <https://doi.org/10.1177/2049463712438493>
- 39) RAE. (2022). *Comorbilidad* | Diccionario de la lengua española. “Diccionario de La Lengua Española” - Edición Del Tricentenario; Recuperado el 21 de marzo de 2023. <https://dle.rae.es/comorbilidad?m=form>
- 40) RAE. (2022b). *Concomitante* | Diccionario de la lengua española. “Diccionario de La Lengua Española” - Edición Del Tricentenario; Recuperado el 21 de marzo de 2023. <https://dle.rae.es/concomitante?m=form>
- 41) RAE. (2022). *Dosis* | Diccionario de la lengua española. “Diccionario de La Lengua Española” - Edición Del Tricentenario; Recuperado el 13 de marzo de 2023. <https://dle.rae.es/dosis?m=form>

- 42) RAE. (2022). *Edad* | Diccionario de la lengua española. “Diccionario de La Lengua Española” - Edición Del Tricentenario; Recuperado el 13 de marzo de 2023.
<https://dle.rae.es/edad?m=form>
- 43) RAE. (2022). *Frecuencia* | Diccionario de la lengua española. “Diccionario de La Lengua Española” - Edición Del Tricentenario; Recuperado el 13 de marzo de 2023.
<https://dle.rae.es/frecuencia?m=form>
- 44) RAE. (2022). *Motivo* | Diccionario de la lengua española. “Diccionario de La Lengua Española” - Edición Del Tricentenario; Recuperado el 21 de marzo de 2023.
<https://dle.rae.es/motivo?m=form>
- 45) RAE. (2022). *Sexo* | Diccionario de la lengua española. “Diccionario de La Lengua Española” - Edición Del Tricentenario; Recuperado el 21 de marzo de 2023.
<https://dle.rae.es/sexo?m=form>
- 46) RAE. (2022). *Tiempo* | Diccionario de la lengua española. “Diccionario de La Lengua Española” - Edición Del Tricentenario; Recuperado el 13 de marzo de 2023.
<https://dle.rae.es/tiempo?m=form>
- 47) Ramos-Alaniz, A., Guajardo-Rosas, J., Chejne-Gómez, F., Juárez-Lemus, Á. M., & Ayón-Villanueva, H. (2017). *Uso de opioides y canabinoides en el dolor crónico*. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 40(1), 5–7.
<https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas171c.pdf>
- 48) Russell, I. J., Kamin, M., Bennett, R. M., Schnitzer, T. J., Green, J. A., & Katz, W. A. (2000). *Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia*. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 6(5), 250–257. <https://doi.org/10.1097/00124743-200010000-00004>

- 49) Serna, A. (1998). *Analgésicos opioides Introducción Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIa): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos opioides EDUCACION CONTINUADA*. An Esp Pediatr, 48(48:429-440).
<https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/48-4-22.pdf>
- 50) Skipper, G., Fletcher, C., Rocha-Judd, R., & Brase, D. (2004). *Tramadol Abuse and Dependence Among Physicians*. JAMA, 292(15), 1815.
<https://doi.org/10.1001/jama.292.15.1818-b>
- 51) Skolnick, P. (2018). *The Opioid Epidemic: Crisis and Solutions*. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 58(1), 143–159. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052534>
- 52) Snyder, S. H. (1977). *Opiate Receptors and Internal Opiates*. Scientific American, 236(3), 44–57. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0377-44>
- 53) Snyder, S. H., & Pasternak, G. W. (2003). *Historical review: Opioid receptors*. Trends in Pharmacological Sciences, 24(4), 198–205. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(03\)00066-x](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(03)00066-x)
- 54) Stanley, T. H. (2005). *Fentanyl*. Journal of Pain and Symptom Management, 29(5), 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.01.009>
- 55) Toquero, F., & Zarco, J. (2004). *Atención primaria de calidad. Guía de práctica clínica en dolor y su tratamiento*. Ministerio de Sanidad Y Consumo; Recuperado 13 de marzo 2023 de
<https://www.comsor.es/pdf/guias/GBPC%20DOLOR%20Y%20SU%20TTO.pdf>

- 56) Trescot, A., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). *Opioid Pharmacology*. *Pain Physician*, 11(S133-S153).
<https://www.painphysicianjournal.com/current/pdf?article=OTg3&journal=42>
- 57) UNODC. (2019). *World Drug Report 2019*. United Nations Publication; Recuperado 17 de julio 2022 de.
https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_1_EXECUTIVE_SUMMARY.pdf
- 58) UNODC. (2020). *LA CRECIENTE COMPLEJIDAD DE LA CRISIS DE LOS OPIOIDES*. Vol 24. Recuperado 13 de marzo 2023 de.
https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_24_ES_web.pdf
- 59) UNODC. (2022). *World Drug Report 2022*. United Nations Publication; Recuperado 18 de septiembre 2022 de.
https://www.unodc.org/res/wdr2022/MS/WDR22_Booklet_1.pdf
- 60) Van Hout, M. C. (2015). *Nod and wave: An Internet study of the codeine intoxication phenomenon*. *International Journal of Drug Policy*, 26(1), 67–77.
<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2014.06.016>
- 61) Volkow, N. D., & McLellan, A. T. (2016). *Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies*. *New England Journal of Medicine*, 374(13), 1253–1263. <https://doi.org/10.1056/nejmra1507771>
- 62) Wang, S. (2018). *Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors*. *Cell Transplantation*, 28(3), 233–238. <https://doi.org/10.1177/0963689718811060>
- 63) Yaksh, T. L., & Wallace, M. S. (2015). *Opioids, Analgesia, and Pain Management*. In L. L. Brunton, B. A. Chabner, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman's: The*

Pharmacological Basis of Therapeutics (12th ed.). McGraw-Hill Education.

<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1613&ionid=102158872>

#1127866221

64) Zacny, J. P. (2005). *Profiling the subjective, psychomotor, and physiological effects of tramadol in recreational drug users*. *Drug and Alcohol Dependence*, 80(2), 273–278. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.05.007>

65) Zöllner, C., & Stein, C. (2007). *Opioids*. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 31-63. https://doi.org/doi:10.1007/978-3-540-33823-9_2

XI. ANEXOS

Anexo 1. Glosario de términos

1. **Escalera analgésica:** diagrama implementado para determinar el uso de medicamentos analgésicos a partir de la intensidad del dolor (OMS, 1986).
2. : disposición a la que se adapta un principio activo y excipiente para ser administrada (Katsung, 2014).
3. **Medicamento de uso controlado:** medicamentos que, por su potencial de causar abuso y dependencia, son restringidos en su comercialización y su venta es exclusivamente bajo prescripción médica (NIH, 2011).
4. **Opiáceos:** fármacos alcaloides derivados de la resina de la amapola (*Papaver somniferum*) que incluyen a los alcaloides naturales como la morfina, codeína, tebaína, etc (Serna, 1998).
5. **Opioides:** designa aquellas sustancias o drogas sintéticas con propiedades funcionales y farmacológicas similares de un opiáceo (Serna, 1998; Ramos-Alaniz et al., 2017; Yaksh & Wallace, 2015).

Anexo 2. Instrumento de recolección de datos

Formulario de recolección de datos

No. de paciente: _____

Sexo: Femenino Masculino

Edad: _____

Rango de edad: 18-20 21-30 31-40 41-50 51-60 61-70 71-80

81 o más

Fecha de admisión a hospital: _____

Fecha de egreso del hospital: _____

Medicamento opioide utilizado: Fentanilo Oxycodona Hidrocodona

Metadona Petidina

Motivo de uso: Dolor oncológico Dolor Neuropático Anestesia

Dolor Crónico Post Cirugía Otro: _____

Dosis: _____

Frecuencia: c/4hrs c/6hrs c/8hrs c/12hrs c/24hrs Única dosis

Vía de administración: Oral (PO) Intravenosa (IV) Intramuscular (IM)

Intratecal Subcutánea (SC) Dérmica

Comorbilidades:

Cardiovasculares Respiratorias Renales Diabetes

Cáncer Otras: _____

Medicamentos concomitantes: Antibióticos Antihistamínicos Antihipertensivos

Anticoagulantes Hipnóticos Anticonvulsivantes Antidiabéticos

Anexo 2. Cronograma de trabajo.

Tiempo Actividad	Semanas																										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
Revisión bibliográfica	X	X	X																								
Elaboración de plan de investigación				X	X																						
Determinar población, criterios de inclusión para muestra						X																					
Revisión de recetas, registro de unidos y expedientes							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X									
Limpieza y análisis de los datos																			X	X							
Escritura e interpretación de resultados																				X	X						
Elaboración y propuesta de Guía Terapéutica																							X	X	X		
Entrega informe final																											X

Anexo 3. Guía farmacológica propuesta.

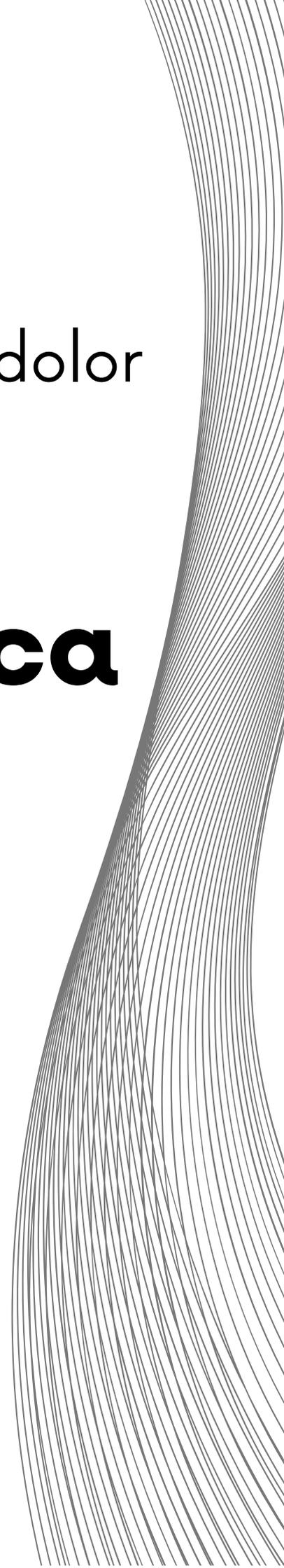
HOSPITAL CENTRO MÉDICO

Uso de opioides para el dolor

Guía Farmacológica

**Guía elaborada por Maria Izabel
González Mendizábal**

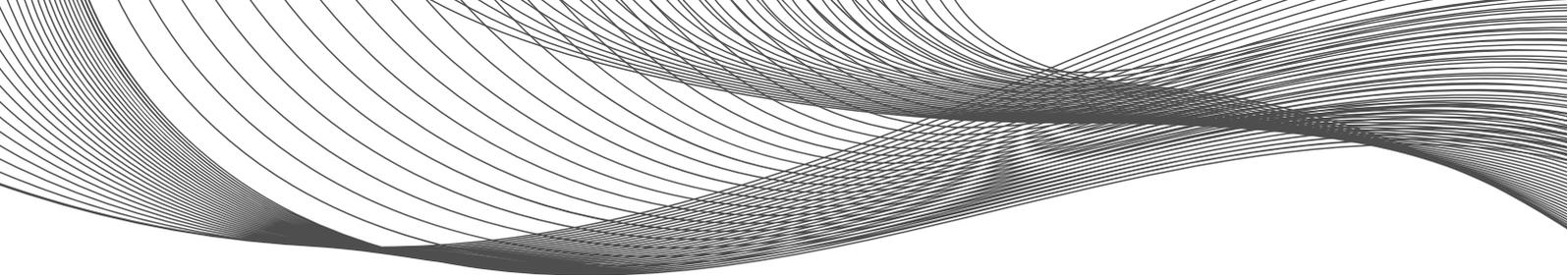
Guatemala, 2023



ÍNDICE

CONTENIDO DE LA GUÍA

Introducción.....	01
Escalera analgésica OMS.....	02
Interacciones farmacológicas entre opioides y medicamentos de uso común.....	03
Conversión de dosis equianalgésicas de opioides	04
Efectos secundarios generales de los opioides.....	05
Tramadol.....	06
Hidrocodona.....	07
Morfina.....	08
Oxicodona.....	09
Fentanilo.....	10
Hidromorfona.....	11
Petidina.....	12
Buprenorfina.....	13
Metadona.....	14
Glosario y abreviaciones.....	15
Referencias.....	17



INTRODUCCIÓN

Los opiáceos y opioides son medicamentos analgésicos y narcóticos derivados de la resina de amapola o *Papaver somniferum*, comúnmente conocida como planta del opio. Dentro de estos medicamentos, se hace la siguiente distinción:

- **Opiáceos:** fármacos alcaloides derivados de la resina de la amapola (*Papaver somniferum*) que incluyen a los alcaloides naturales como la morfina, codeína, tebaína, etc (Serna, 1998).
- **Opioides:** designa aquellas sustancias o drogas sintéticas con propiedades funcionales y farmacológicas similares de un opiáceo (Serna, 1998; Ramos-Alaniz et al., 2017; Yaksh & Wallace, 2015).

Debido al gran campo de aplicación de los opioides, en las últimas décadas se ha tenido un incremento exponencial en la prescripción de los mismos, llevando al resultado primario de un aumento de los casos por dependencia, adicción, tolerancia, abuso, intoxicaciones y muertes por sobredosis alrededor del mundo (Volkow & McLellan, 2016).

Existen opioides que son altamente utilizados en el ámbito hospitalario como Fentanilo, Oxiconona, Hidrocodona, Metadona y Petidina para el tratamiento de dolor moderado o crónico. Suelen utilizarse en periodos cortos, dependiendo de la estadía del paciente, sin embargo se deben establecer los lineamientos conforme a su uso por los posibles riesgo a adicción y dependencia.

Con la finalidad de brindar apoyo en cuanto a la recomendación y manejo de medicamentos opioides en el Hospital Centro Médico, esta guía farmacológica pretende explicar las generalidades de cada uno de los medicamentos opioides controlados que posee el hospital así como las dosis recomendadas para cada uno de estos, en conjunto con las interacciones importantes a tomar en cuenta.

Esta guía fue elaborada con base de manuales internacionales para el control del dolor así como guías de atención a los pacientes para el control del dolor.

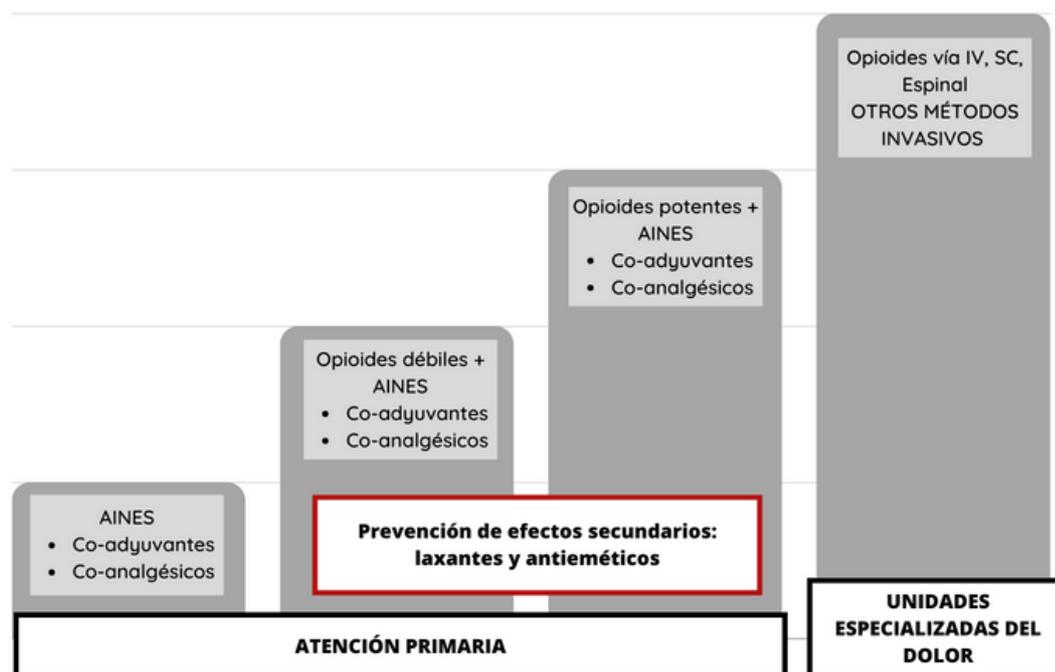
ESCALERA ANALGÉSICA OMS

La Escalera analgésica es un diagrama implementado por la OMS para determinar el uso de medicamentos analgésicos a partir de la intensidad del dolor (OMS, 1986), creada con la finalidad de brindar un plan de tratamiento preventivo y tomar decisiones adaptadas al paciente al momento de elegir un analgésico a partir de la valoración del dolor, etiología y la individualidad del paciente.

En esta guía farmacológica se hará referencia a que escalón pertenece cada medicamento con la finalidad de ubicar con mayor facilidad el uso de cada uno. En la esquina de cada título, se ubica el escalón al que pertenece cada medicamento.

A continuación, se presenta la escalera analgésica:

Figura No 1. Escalera analgésica OMS.
Adaptado de (Toquero & Zarco, 2004; Escutia, 2011).



INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ENTRE MEDICAMENTOS OPIOIDES Y DE USO COMÚN.

A lo largo de la guía también se mencionan las interacciones para cada medicamento opioide individualmente, pero a continuación se mencionan algunas interacciones que pueden ocurrir con medicamentos de uso común:

Medicamento opioide	Medicamento con el que interactúa	Efecto
Morfina	Diazepam	Retraso en absorción de Diazepam
	AINE/ antipsicóticos	Puede aumentar el riesgo de mioclonías en paciente
	Metoclopramida	Aumento de efecto sedante
	Ranitidina	Aparición de confusión, desorientación y/o agitación
Metadona	Ciprofloxacina	Aparición de sedación y/o confusión
Oxicodona	Fluoxetina	Reducción en efecto analgésico de oxicodona
Fentanilo	Anticonvulsivantes	Aceleración de eliminación de fentanilo en el organismo
	Midazolam	Riesgo de hipotensión con disnea en recién nacidos
	Diazepam	Aparición de depresión respiratoria
Tramadol	Carbamazepina	Reducción de concentraciones plasmáticas de tramadol y menos efecto analgésico

Nota: Los efectos de las interacciones pueden variar conforme las características individuales de cada paciente. Contenido adaptado a partir de Escutia, 2011.

CONVERSIÓN DE DOSIS EQUIANALGÉSICAS DE OPIOIDES

Para ciertas situaciones, se requiere realizar cambios entre opioides, por lo cual es importante conocer el factor de conversión entre estos medicamentos para adaptar las dosis y obtener resultados similares en cuanto a la analgesia. A continuación se brinda una tabla con las conversiones aproximadas para obtener dosis equianalgésicas entre opioides.

Opioide actual	Opioide para reemplazar	Factor de conversión
Tramadol oral	Morfina oral	5:1
Morfina oral	Hidromorfona oral	5:1
	Oxicodona oral	2:1
	Fentanilo transdérmico	2:1
	Morfina subcutánea	2:1
	Morfina intravenosa	3:1
	Petidina intramuscular o subcutánea	10:1
Oxicodona oral	Fentanilo transdérmico	1:1
	Morfina subcutánea	1:1
Hidromorfona oral	Hidromorfona intravenosa	5:1

Ejemplo para utilizar la tabla:

- El opioide actual utilizado es **tramadol** y el opioide para reemplazarlo es la **morfina**. El factor de conversión entre estos medicamentos es de **5:1** (5 de tramadol por 1 de morfina). Por lo cual para obtener la dosis actual de morfina a utilizar, se tiene que dividir por 5 la dosis de tramadol oral y se obtiene la dosis de morfina oral a utilizar.

EFFECTOS SECUNDARIOS GENERALES DE LOS OPIOIDES

Al ser un grupo de medicamentos, los opioides poseen efectos secundarios generalizados que son importantes de recalcar previo a iniciar un tratamiento. A continuación se mencionan algunos de los más frecuentes. Tomar en cuenta que cada uno de estos puede variar conforme la interindividualidad de cada paciente.

Bradicardia

Se basa en la activación de los canales sensitivos mitocondriales KATP en los cardiomiocitos (Zöllner & Stein, 2007).

Depresión respiratoria

Este efecto adverso con mayor control debido a la alta probabilidad de producir apnea y la muerte (Zöllner & Stein, 2007).

Náusea y vómitos

Su incidencia oscila del 10-40% tras las primeras dosis de opioides (Gómez Ayala, 2008), y es causada por el efecto directo sobre la zona desencadenante de quimiorreceptores en el área postrema del tronco encefálico (Zöllner & Stein, 2007). Se recomienda el uso de antieméticos para control.

Estreñimiento

Es el efecto adverso que suele aparecer con mayor frecuencia en tratamientos prolongados, por lo cual se aconseja el uso de laxantes de acción osmótica (Gómez Ayala, 2008).

Liberación de histamina

Se da con los opioides de bajo peso molecular como la morfina, codeína y meperidina, lo que puede llevar a efectos como hipotensión, urticaria, prurito y taquicardia (Zöllner & Stein, 2007).

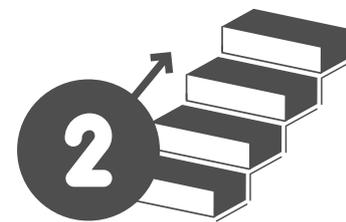
Desensibilización

Se da un incremento de la respuesta dolorosa y disminuye el umbral de dolor, suele darse por la administración crónica de opioides (Genové, 2021).

Hiperalgnesia

El aumento de la dosis en la terapia con opioides a largo plazo puede causar hiperalgnesia inducida, que es un estado de hipersensibilidad a los estímulos dolorosos asociados con la terapia con opioides

TRAMADOL



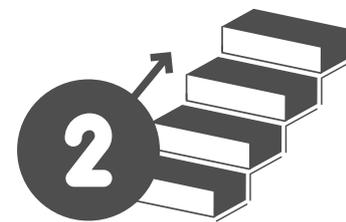
Es un opioide débil, ubicado en el segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS (pág 02). Es utilizado para el control del dolor moderado y cuenta con resultados positivos para el dolor neuropático. Su absorción oral es significativa alcanzando una biodisponibilidad cercana al 70% la cual aumenta hasta 90-100% durante la administración oral múltiple. En su mayoría, es excretado por riñones (90%).

Presentaciones	Vía oral (cápsulas, gotas, comprimidos)
Dosis inicial*	50-100 mg/ 6-8 horas
Dosis de mantenimiento*	50-100 mg/ 6-8 horas
Dosis máxima*	400 mg/ 24 horas
En caso de IR o IH	Alargar el intervalo posológico según necesidades del paciente. En caso de IR o IH grave, no es recomendado.
Ancianos >75 años	Alargar el intervalo posológico según necesidades del paciente

*Las dosis enunciadas son las recomendadas para adultos de 18-75 años

Contraindicaciones	Interacciones
Cualquier tipo de hipersensibilidad al principio activo o a excipientes. Tratamiento concomitante con IMAO. Epilepsia no controlada Embarazo o lactancia	Posee efecto inhibitorio de la recaptación de la serotonina, no se recomienda tomar con IMAO, tomar con precaución con IRS y con antidepresivos por riesgo del síndrome serotoninérgico

HIDROCODONA



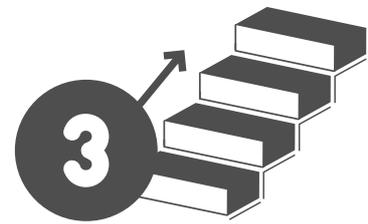
Es un opioide débil, semisintético, derivado de la codeína, ubicado en el segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS (pág 02). Es un profármaco, que luego de su metabolización por el citocromo P450 CYP2D6 se activa a hidromorfona, por lo cual posee efectos similares a este (Ver pág 10). Tomar en cuenta que las dosis de hidrocodona NO son equivalentes a las dosis de hidromorfona y se encuentran en diferentes escalones.

Presentaciones	Vía oral
Dosis inicial*	5 mg/ 6 horas
Dosis de mantenimiento*	NA
Dosis máxima*	NA
En caso de IR o IH	Ver página 11 (hidromorfona)
Ancianos >75 años	Ver página 11 (hidromorfona)

*Las dosis enunciadas son las recomendadas para adultos de 18-75 años

Contraindicaciones	Interacciones
Ver página 11 (hidromorfona)	

MORFINA



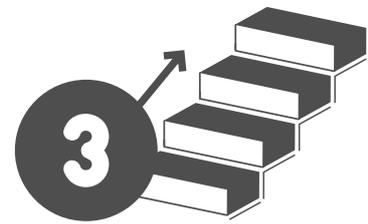
Conocido por extraerse directamente de la planta Papaver Somniferun y ser opiáceo por su origen natural. Es un opiáceo potente, por lo cual se ubica en el tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS (pág 02). No se conoce su techo terapéutico. Es utilizado para el control del dolor severo. Para verificar las dosis equianalgésicas entre diferentes vías, ver pág 04. En su mayoría, es eliminado por vía renal, por lo cual no se recomienda utilizar en IR.

Presentaciones	Vía oral (cápsulas, gotas, comprimidos), IV, SC, IM
Dosis inicial	SC, IM: 2.5-5 mg/ 4 horas IV de titulación: 0.1mg/kg Oral: 5-20 mg/ 4 horas
Dosis de mantenimiento*	Oral: 5-20 mg/ 4 horas
Dosis máxima*	No disponible
En caso de IR o IH	IR: recomendado no utilizarse IH: Manejar con precaución.
Ancianos >60 años	Iniciar con reducción de dosis y administrarla cada 6 horas, en lugar de cada 4 horas.

*Las dosis enunciadas son las recomendadas para adultos de 18-60 años

Contraindicaciones	Interacciones
Cualquier tipo de hipersensibilidad al principio activo o a excipientes. Insuficiencia o depresión respiratoria. Enfermedad hepática aguda. Trastornos convulsivos Tratamiento concomitante con IMAO. Embarazo o lactancia.	Clorpromazina (antipsicótico) antagoniza analgesia de la morfina. La morfina puede potenciar efectos de los antidepresivos tricíclicos y los IMAO. Inhibidores enzimáticos como ketoconazol y rifampicina afectan niveles plasmáticos de morfina.

OXICODONA



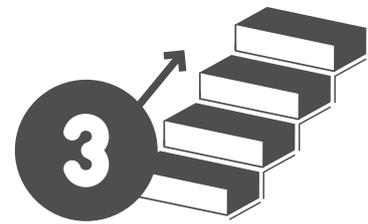
Opioide semisintético fuerte, ubicado en el tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS (pág 02). No se conoce su techo terapéutico. Es utilizado para tratar dolor moderado a severo. Su absorción por vía oral llega a una biodisponibilidad del 60-78%. En IH avanzada se tiene una alteración de la enzima que metaboliza a este medicamento, por lo cual se reduce la dosis. Se elimina por la vía renal.

Presentaciones	Vía oral en forma de cápsulas (LI ó LP)
Dosis inicial*	5-10 mg/ 4-6 horas
Dosis de mantenimiento*	Incrementos del 25-50% hasta control de dolor y tolerabilidad.
Dosis máxima*	No disponible
En caso de IR o IH	Reducir dosis de inicio un 50% y monitorear RAM.
Ancianos >60 años	No se necesita ajuste de dosis.

*Las dosis enunciadas son las recomendadas para adultos de 18-60 años. Se enuncia la recomendación de dosis para formas de liberación inmediata.

Contraindicaciones	Interacciones
Cualquier tipo de hipersensibilidad al principio activo o a excipientes. Depresión respiratoria grave. CO ₂ elevado en sangre. Lesiones cerebrales. Obstrucción intestinal. EPOC grave. Asma bronquial grave. Embarazo y lactancia.	Puede interaccionar con la sertralina y la fluoxetina (antidepresivos), inhibidores potentes de la enzima citocromo P450-CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina, quinidina y terbinafina)

FENTANILO



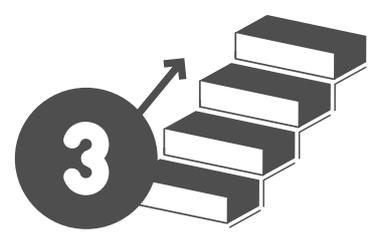
Opioide sintético fuerte, ubicado en el tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS (pág 02). Se caracteriza por su alta solubilidad que lo hace estar disponible para la administración parenteral, transdérmica, transmucosa y oral. Es utilizado en el alivio del dolor basal, así como en procedimientos quirúrgicos. En esta guía se tomará en cuenta solo la vía transdérmica de este medicamento, que es la que mayormente es implementada para el dolor.

Presentaciones	Transdérmica (parches)
Dosis inicial*	12-25 µg/ hora
Dosis de mantenimiento*	Aumento o disminución de dosis de 12-15 µg/ hora hasta dosis máxima día y llegar a un control del dolor y buena tolerancia
Dosis máxima*	300 µg/ día
En caso de IR o IH	Vigilar signos de toxicidad por fentanilo y reducir la dosis si es necesario
Ancianos >60 años	

*Las dosis enunciadas son las recomendadas para adultos de 18-60 años.

Contraindicaciones	Interacciones
Cualquier tipo de hipersensibilidad al principio activo o a excipientes. Grave deterioro del SNC Depresión respiratoria grave. Embarazo y lactancia.	La administración conjunta de fentanilo con inhibidores enzimáticos como ritonavir y ketoconazol, puede incrementar las concentraciones plasmáticas o induce efectos prolongados como depresión respiratoria. Si se administra en alguna forma farmacéutica bucal, evitar el jugo de toronja.
Recomendaciones	Revisar el tiempo al cual están diseñados los parches, ya que existen los que se colocan de 3 hasta 7 días. Al reemplazarse el parche, se debe de asegurar de colocar el nuevo en un lugar diferente de piel y no exponerlo al sol. Los parches no se pueden cortar.

HIDROMORFONA



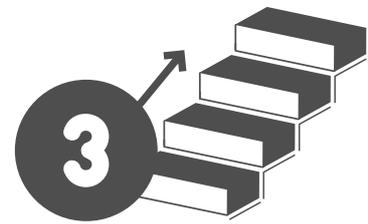
Opioide sintético fuerte, ubicado en el tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS (pág 02), cuenta con una estructura similar a la morfina. Es altamente liposoluble, por lo cual se absorbe vía oral, parenteral y rectal. Para verificar las dosis equianalgésicas entre diferentes vías, ver pág 04. Es utilizado para el dolor posoperatorio y en el tratamiento del dolor crónico por cáncer (dolor oncológico).

Presentaciones	Oral (LI ó LP), Subcutánea, Intravenosa
Dosis inicial*	LI: 2-4 mg/4-6 horas LP: 4 mg / 24 horas
Dosis de mantenimiento*	LI: 2-4 mg/4-6 horas LP: incrementar 25-100% de la dosis inicial hasta control del dolor. No aumentar dosis en intervalos menores a 2 días.
Dosis máxima*	LP: 8 mg / 24 horas
En caso de IR o IH	Empezar a dosis reducidas, monitorizando RAM. IH grave: contraindicado
Ancianos >75 años	Reducir dosis inicial.

*Las dosis enunciadas son las recomendadas para adultos de 18-75 años.

Contraindicaciones	Interacciones
Cualquier tipo de hipersensibilidad al principio activo o a excipientes. Insuficiencia hepática grave. Insuficiencia respiratoria. Patologías obstructivas gastrointestinales. Crisis asmáticas e hipoxia. Tratamiento concomitante con buprenorfina o IMAO. Embarazo y lactancia.	Barbitúricos, fenitoínas y la rifampicina inducen al metabolismo hepático, por lo cual requieren una mayor dosis de hidromorfona. IMAO retardan el metabolismo y aumentan efectos adversos. Fenotiazinas (antipsicóticos) potencian efectos de los opioides

PETIDINA



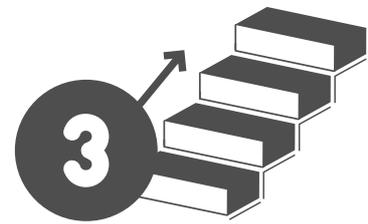
La petidina, también conocida como meperidina es un opioide sintético fuerte, ubicado en el tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS (pág 02). Este opioide no es recomendado administrarlo por más de 48 horas, debido al metabolito normeperidina que causa riesgo de convulsiones. Es utilizado para dolores agudos severos.

Presentaciones	Intramuscular o subcutánea
Dosis inicial*	25-100 mg/ 4 horas
Dosis de mantenimiento*	25-100 mg/ 4 horas No recomendado utilizar más de 48 horas.
Dosis máxima*	400 mg/ 24 horas
En caso de IR o IH	Empezar a dosis reducidas, monitorizando RAM. IH y IR grave: contraindicado
Ancianos >75 años	Reducir dosis inicial.

*Las dosis enunciadas son las recomendadas para adultos de 18-75 años.

Contraindicaciones	Interacciones
Cualquier tipo de hipersensibilidad al principio activo o a excipientes. Insuficiencia hepática o renal grave. Insuficiencia respiratoria. Trastornos convulsivos. Trastornos cardiacos como taquicardia. Tratamiento concomitante con IMAO. Hipertiroidismo o enfermedad de Addison. Hipertrofia benigna de próstata o estenosis uretral. Embarazo o lactancia.	Fenobarbital y clorpromazina aumenta la producción de normeperidina. Junto con IMAO pueden causar síndrome serotoninérgico.

BUPRENORFINA



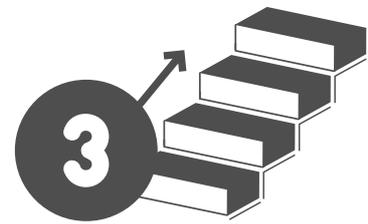
Opioide semisintético fuerte, ubicado en el tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS (pág 02). Es derivado de la tebaína (alcaloide del opio) y presenta alta liposolubilidad, lo cual le brinda la ventaja de poderse utilizar por vía transmucosa y transdérmica. Es utilizado en el alivio del dolor crónico, de moderado a intenso.

Presentaciones	Transdérmica (parches)
Dosis inicial*	35 µg/ hora
Dosis de mantenimiento*	Aumento o disminución de dosis de 5 µg/ hora cada 7 días hasta llegar a un control del dolor (parches si pueden cortarse)
Dosis máxima*	70 µg/ día
En caso de IR o IH	IR: no necesita ajuste de dosis IH: Atención y control de RAM.
Ancianos >60 años	No necesita ajuste de dosis

*Las dosis enunciadas son las recomendadas para adultos de 18-60 años.

Contraindicaciones	Interacciones
Cualquier tipo de hipersensibilidad al principio activo o a excipientes. Tratamiento concomitante con IMAO. Miastenia gravis o Delirium tremens. Embarazo y lactancia.	La administración conjunta con IMAO, medicamentos depresores del SNC y con alcohol.
Recomendaciones	Llevar los parches de manera continua hasta 72 horas. Al reemplazarse el parche, se debe de asegurar de colocar el nuevo en un lugar diferente de piel y no exponerlo al sol. No aplicar más de 2 parches. Los parches SI se pueden cortar.

METADONA



Opioide sintético fuerte, de larga duración, ubicado en el tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS (pág 02). Posee propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que hacen que el medicamento sea difícil de manejar (por sus concentraciones plasmáticas inestables). Es utilizado para el control del dolor severo, neuropático y crónico, aparte de su común aplicación para el dolor oncológico.

Presentaciones	Oral (comprimidos)
Dosis inicial*	15-30 mg / 24 horas
Dosis de mantenimiento*	60-100 mg / 24 horas
Dosis máxima*	--
En caso de IR o IH	Empezar a dosis reducidas, monitorizando RAM.
Ancianos >75 años	Reducir dosis inicial.

*Las dosis enunciadas son las recomendadas para adultos de 18-75 años.

Contraindicaciones	Interacciones
Cualquier tipo de hipersensibilidad al principio activo o a excipientes. Insuficiencia respiratoria. Trastornos cardiacos como taquicardia. Hipocalcemia (puede contribuir a taquicardia y prolongación del intervalo QT) Tratamiento concomitante con IMAO. Embarazo y lactancia.	Inductores o inhibidores del citocromo P450 3A4 como fenitoína, fenobarbital y carbamazepina (lo reducen) y fluoxetina, sertralina y fluconazol (lo aumentan). No administrar con amitriptilina por potenciación de las alteraciones del intervalo QT. IMAO.

GLOSARIO Y ABREVIACIONES

µg

microgramos

mg

miligramos

Citrocromo P450

Familia de enzimas que cuentan con la finalidad de metabolizar compuestos como medicamentos, toxinas, sustancias endógenas, etc.

CO₂

Dióxido de carbono

Delirium tremens

Síntomas agudos de la abstinencia de alcohol.

Dolor basal

Presencia de un dolor continuo, de duración superior a 12 h diarias, que se maneja con analgesia pautada a dosis fijas.

Dosis de titulación

cantidad gradualmente creciente de un medicamento o una sustancia terapéutica administrada a un paciente con el propósito de encontrar la dosis más efectiva y segura.

Dosis equianalgésica

Dosis equivalentes entre medicamentos que pueden brindar una misma o similar analgesia.

EPOC

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

IH

Insuficiencia hepática

IMAO

Inhibidores de la monoaminooxidasa

GLOSARIO Y ABREVIACIONES

IR

Insuficiencia renal

IRS

Inhibidores de la recaptación de serotonina

LI

Liberación inmediata

LP

Liberación prolongada

Miastenia gravis

Enfermedad de la unión neuromuscular, de etiología autoinmune y caracterizada por debilidad muscular variable

RAM

Reacciones adversas al medicamento

Techo terapéutico

También conocido como rango terapéutico, es referido al rango de concentración plasmática de un medicamento en el cual se logra el efecto terapéutico sin exceder a toxicidad, siendo seguro y eficaz para el paciente.

REFERENCIAS

1. Asociación Internacional de Hospicios Cuidados Paliativos (IAHPC). (2011). Uso de Opioides en tratamiento del DOLOR Manual para Latinoamérica. Recuperado 13 de marzo 2023 de <https://cuidadospaliativos.org/uploads/2012/11/ManualOpioides.pdf>
2. Boyer, E. W., & Shannon, M. (2005). The Serotonin Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(11), 1112–1120. <https://doi.org/10.1056/nejmra041867>
3. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. (2018). Guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides. Barcelona: Agència de Qualitati Avaluació Sanitàries de Catalunya.
4. Escutia, R. (2011). Guía Práctica del Uso Racional de Analgésicos Opioides. Recuperado el 13 de marzo 2023 de <http://148.202.167.116:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/936/Gu%C3%ADa%20pr%C3%A1ctica%20del%20uso%20racional%20de%20analg%C3%A9sicos%20opioides.pdf?sequence=1>
5. Gómez Ayala, A.-E. (2008). Farmacoterapia del dolor oncológico. Analgésicos y coadyuvantes. *Farmacia Profesional*, 22(1), 44–49. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-farmacoterapia-del-dolor-oncologico-analgésicos-13114984>
6. Henche, A & Paredero, J. (2019), Claves para un uso adecuado de opioides en dolor crónico no oncológico. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Volumen 27, No. 4.
7. OMS. (1986). Cancer Pain Relief. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43944/9241561009_eng.pdf
8. Ramos-Alaniz, A., Guajardo-Rosas, J., Chejne-Gómez, F., Juárez-Lemus, Á. M., & Ayón-Villanueva, H. (2017). Uso de opioides y canabinoides en el dolor crónico. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 40(1), 5–7. <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas171c.pdf>
9. Serna, A. (1998). Analgésicos opioides Introducción Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (Illa): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos opioides EDUCACION CONTINUADA . *An Esp Pediatr*, 48(48:429-440). <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/48-4-22.pdf>
10. Toquero, F., & Zarco, J. (2004). Atención primaria de calidad. Guía de práctica clínica en dolor y su tratamiento. Ministerio de Sanidad Y Consumo; Recuperado 13 de marzo 2023 de <https://www.comsor.es/pdf/guias/GBPC%20DOLOR%20Y%20SU%20TTO.pdf>
11. Volkow, N. D., & McLellan, A. T. (2016). Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies. *New England Journal of Medicine*, 374(13), 1253–1263. <https://doi.org/10.1056/nejmra1507771>
12. Yaksh, T. L., & Wallace, M. S. (2015). Opioids, Analgesia, and Pain Management. In L. L. Brunton, B. A. Chabner, & B. C. Knollmann (Eds.), *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics* (12th ed.). McGraw-Hill Education. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1613&ionid=102158872#1127866221>
13. Zöllner, C., & Stein, C. (2007). Opioids. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 31–63. https://doi.org/doi:10.1007/978-3-540-33823-9_2

