

Hiperalgnesia inducida por Opioides: un dilema terapéutico

Opioid-Induced Hyperalgesia: A therapeutic dilemma

Karen Andrea Aguirre Pinto, MD^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5863-3893>, Carlos Andrés Bolaños Moscoso, MD² <https://orcid.org/0000-0002-3975-5318>, Orlando Rosendo Crushirira Reina, MD³ <https://orcid.org/0000-0003-1020-8975>, Liliana Bertha Licuy Tapuy, MD⁴ <https://orcid.org/0000-0002-1478-5262>, Marlon Andrés Meza Fonseca, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-2584-2226>, Alex Bladimir Chungandro Villacres, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0001-6234-638X>, Carlos Paul Castro Hernández, MD⁶, <https://orcid.org/0000-0003-2321-1786>, Jaime Ricardo Trujillo Parada, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0002-5085-0412>, Kirman Napoleón Cantuña Nieto, MD⁷ <https://orcid.org/0000-0002-4513-0031>

¹Médico Residente de Emergencias. Hospital Pediátrico Baca Ortiz. República del Ecuador.

²Médico Residente en Terapia Intensiva. Hospital Luis Gabriel Dávila. República del Ecuador.

³Médico Residente de Anestesiología. Hospital José María Velasco Ibarra. República del Ecuador.

⁴Médico Residente. Hospital Enrique Garcés. República del Ecuador.

⁵Médico Auditor. Instituto de Seguridad Social de las Fuerzas Armadas. República del Ecuador.

⁶Médico Residente en Terapia Intensiva. Hospital José María Velasco Ibarra. República del Ecuador.

⁷Médico Auditor. Instituto de Seguridad Social de las Fuerzas Armadas (ISSFA), Departamento de Prestaciones No Hospitalarias. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Karen Andrea Aguirre Pinto, Médico Residente de Emergencias. Hospital Pediátrico Baca Ortiz. República del Ecuador. Teléfono: 0984972565
Correo electrónico: kaap0004@hotmail.com

Resumen

Los opioides son fármacos que han sido utilizados durante muchos años para el manejo del dolor, constituyendo el pilar fundamental del tratamiento del dolor crónico de origen canceroso, sin embargo; en los últimos años sus indicaciones se han extendido. El uso prolongado de opioides en pacientes con dolor crónico, puede generar diversos efectos farmacológicos que incluyen dependencia, tolerancia e hiperalgnesia inducida por opioides (HIO) según su frecuencia de aparición y aunque muchas veces estos dos últimos pueden confundirse, es importante para el clínico saber sus diferencias conceptuales. La HIO se define como un estado de sensibilización nociceptiva originado tras la exposición a opioides que conlleva a un aumento de la percepción del dolor en ausencia de una progresión de la enfermedad de base, los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la HIO son diversos y no han sido del todo dilucidados, pero se cree que son mecanismos comunes a los de la hiperalgnesia de causa secundaria, cuyo fenómeno principal es la disminución del umbral de dolor por sensibilización central de neuronas espinales debido a supresión en la receptación o incremento en la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato y aspartato. Las dosis elevadas de remifentanilo son el factor más estudiado en relación a la tolerancia a opioides y la HIO, numerosos estudios han probado en modelos animales y en análisis en humanos, una dosis en infusión continua $\geq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y $\geq 2,7 \text{ ng}/\text{ml}$ en infusión controlada por objetivo es suficiente para la aparición de estas complicaciones. Aunque su manejo no está dilucidado la combinación con otros fármacos que modulen las complejas vías nociceptivas involucradas, podría ser una de las alternativas para su tratamiento, entre los que destaca el propofol.

Palabras clave: dolor, hiperalgnesia, opioides, complicaciones, remifentanilo.

Abstract

Opioids are drugs that have been used for many years for pain management, constituting the fundamental pillar of chronic pain treatment, cancerous origin, however; in recent years his indications have been extended. The prolonged use of opioids in patients with chronic pain, can generate various pharmacological effects that include dependence, tolerance and opioid-induced hyperalgesia (OIH) according to their frequency of appearance and although often these latter two can be confused, it is important for the clinician to know their conceptual differences. OIH is defined as a state of nociceptive sensitization originated after exposure to opioids that leads to an increase in the perception of pain in lack of underlying disease progression, there are several pathophysiological mechanisms involved in OIH and have not been of all elucidated, but it is believed that they are mechanisms common for secondary hyperalgesia, whose main phenomenon is the reduction of the pain threshold by central sensitization of spinal neurons due to suppression in the reception or increase in the release of excitatory neurotransmitters as glutamate and aspartate. High remifentanil doses are the most studied factor related to opioid tolerance and OIH, numerous studies have tested in animal models and human analysis, a continuous infusion dose $\geq 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and $\geq 2.7 \text{ ng}/\text{ml}$ in target controlled infusion is enough for the appearance of these complications. Although its management is not elucidated, the combination with other drugs that modulate the complex nociceptive pathways involved, could be one of the alternatives for its treatment, among which propofol stands out.

Keywords: pain, hyperalgesia, opioids, complications, remifentanil.

Los opioides son fármacos que han sido utilizados durante muchos años para el manejo del dolor, constituyendo el pilar fundamental del tratamiento del dolor crónico de origen canceroso, sin embargo; en los últimos años sus indicaciones se han extendido y las recomendaciones abarcan cuadros de dolor agudo, severo de etiología no cancerosa¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la utilización de una estrategia por pasos para el manejo del dolor, que incluyen el uso de fármacos no opioides como primer paso, seguido de fármacos opioides débiles con adyuvantes y finalmente opioides “fuertes” exclusivamente para casos severos².

Sin embargo, en los últimos años diversos países especialmente Estados Unidos ha enfrentado una crisis en materia salud en relación al uso y abuso de los opioides, incluso siendo considerado una “emergencia de salud pública nacional” por el mismo presidente³; debido a las proporciones epidémicas que han alcanzado las muertes por sobredosis en la última década⁴.

Más allá de las implicaciones epidemiológicas que supone el abuso de los mismos, previo a la aparición de estas complicaciones existe un espectro de efectos adversos que incluyen desde banales síntomas gastrointestinales como náuseas y estreñimiento hasta alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, déficit cognitivo, alteraciones electrocardiográficas, depresión respiratoria e incluso efecto rebote caracterizado por hiperalgesia; los cuales aparecerán de acuerdo al tipo de opioide y dosis utilizada, así como la combinación con drogas psicoactivas⁵. El propósito de esta breve revisión es describir los aspectos clínicos y fisiopatológicos de la hiperalgesia inducida por opioides como efecto paradójico de este grupo de fármacos en ciertos pacientes.

Definición y fisiopatología

El uso prolongado de opioides en pacientes con dolor crónico, puede generar diversos efectos farmacológicos que incluyen dependencia, tolerancia e hiperalgesia inducida por opioides (HIO) según su frecuencia de aparición y aunque muchas veces estos dos últimos pueden confundirse, es importante para el clínico saber sus diferencias conceptuales. La dependencia consiste en la aparición de síndrome de retirada cuando se interrumpe bruscamente, se reduce su dosis muy rápidamente o se administran antagonistas⁵, mientras que la tolerancia es la pérdida de potencia analgésica tras el uso prolongado con un descenso en la eficacia conforme avanza el tiempo siendo necesario incrementar la dosis para conseguir los mismo efectos analgésicos⁶ y la HIO se define como un estado de sensibilización nociceptiva originado tras la exposición a opioides que conlleva a un aumento de la percepción del dolor en ausencia de una progresión de la enfermedad de base; este estado descrito en 1870, se diferencia de la tolerancia ya que se agrava con el aumento de la dosis de opioides y cuyo dolor tiene características más difusas⁷.

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la HIO son diversos y no han sido del todo dilucidados, pero se cree que son mecanismos comunes a los de la hiperalgesia de

causa secundaria, cuyo fenómeno principal es la disminución del umbral de dolor por sensibilización central de neuronas espinales debido a supresión en la receptación o incremento en la liberación de neurotransmisores excitatorios como glutamato y aspartato, que involucra además a su receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), los cuales se sitúan postsinápticamente y extrasinápticamente en la membrana de las neuronas del asta dorsal y en la región rostroventral de la médula. Adicionalmente la administración crónica de drogas como la morfina genera niveles elevados de péptidos que inducen dolor en el ganglio dorsal^{8,9}.

Otros fenómenos moleculares que podrían participar son el de las dinorfinas espinales activadas a partir de un incremento en los niveles del péptido neurotransmisor colecistoquina en la médula rostral ventromedial, lo cual conllevaría a un aumento en las vías nociceptivas a este nivel. Asimismo el sistema modulador del dolor conformado por la sustancia gris periacueductal, el núcleo del rafe magnus y estructuras adyacentes a la médula rostral ventromedial, los cuales envían aferencias hacia las astas dorsales espinales las cuales también modularían las señales nociceptivas^{10,11}. Por su parte, la teoría neuro-inmune plantea que las moléculas proinflamatorias liberadas por la microglia activada y otras células inmunocompetentes incrementa la excitabilidad neuronal, esto debido a la capacidad de activación que tiene el uso crónico de opioides sobre la microglía y los astrocitos. Los estudios con morfina han mostrado una modulación de la misma a través de la activación de los receptores tipo Toll-4, lo cual sugiere un proceso inflamatorio similar al de algunos tipo de shock, además de que podría estimular la liberación de citoquinas proinflamatorias que aumentaría la producción de neurotransmisores a nivel presináptico^{12,13}. Otros mecanismos abarcan el aumento de nociceptores, potenciación sináptica e incluso modificaciones epigenéticas¹⁴.

Aspectos posoperatorios

La mayoría de estudios en seres humanos, que han servido de base teórica para la descripción clínica de la tolerancia a opioides e HIO, se han realizado en el contexto posoperatorio tras anestesia basada en este grupo de fármacos. Se ha demostrado que el uso de altas dosis intraoperatorias de opioides no solo conlleva a altos niveles de dolor posoperatorio, sino también cambios en el umbral nociceptivo y un mayor uso de morfina de forma aguda¹⁵.

Los fármacos opioides que han sido relacionados a HIO son el remifentanilo, fentanilo, morfina, y diamorfina, sin embargo; en una revisión sistemática y meta-análisis llevada a cabo por Fletcher y Martínez que incluyo 27 estudios con un total de 1494 pacientes¹⁶, mostrando que solo las altas dosis de remifentanilo intraoperatorias podrían generar un leve incremento en la intensidad del dolor durante el posoperatorio inmediato y un moderado aumento en el uso de morfina tras la cirugía. No obstante, los datos de otros opioides intraoperatorios fueron insuficientes para hacer comparaciones adecuadas pero el remifentanilo ha sido el opioide más evaluado, y los datos con fentanilo, morfina y heroína se han obtenido de modelos animales y estudios experimentales en voluntarios no sometidos a procedimiento quirúrgico¹⁷.

Desde el punto de vista farmacocinético, el remifentanilo es un opioide de acción ultra corta muy potente, 100-200 veces más potente que la morfina cuya vida media es de solo minutos por lo cual su utilización debe ser en infusión continua, la cual al emplearse no genera acumulación del fármaco. Este perfil de propiedades lo convierte en una alternativa terapéutica en anestesiología debido a una tasa de recuperación y mejoría de la conciencia más rápida, así como tiempo de extubación más corto y menor tiempo de estancia en sala de recuperación posoperatoria, efectos que se han observado en diversos grupos etarios, en diferentes tipos de cirugía o estancia en cuidados intensivos^{18,19}.

No obstante, las dosis elevadas de remifentanilo son el factor más estudiado en relación a la tolerancia a opioides y la HIO, numerosos estudios han probado en modelos animales y en análisis en humanos, que una dosis en infusión continua $\geq 0,1$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y $\geq 2,7$ ng/ml en infusión controlada por objetivo, de este fármaco provoca las complicaciones mencionadas^{20,21}. Aunque existen resultados que discrepan de estos hallazgos, las diferencias en la modalidad y rapidez de infusión, el uso de otros fármacos anestésicos en combinación o la lesión del órgano sometido a evaluación mediante el estímulo son algunos de los factores que influyen en estas diferencias.

Prevención y tratamiento de la hiperalgesia inducida por opioides

El primer paso en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la HIO es el aumento de las dosis de opioides con el fin de evaluar su eficacia y descartar la presencia de tolerancia, si no se obtiene mejoría el siguiente paso es reducir la dosis hasta discontinuarlos progresivamente y de esta manera evaluar la HIO, ante la falta de resultados lo ideal sería la rotación a otro opioide por ejemplo metadona, ya que ante su acción antagonista sobre el receptor de NMDA, se convierte en una potencial diana según mecanismos fisiopatológicos, no obstante; los fármacos que antagonizan la acción de este receptor aun generan resultados contradictorios, no solo con metadona sino también con ketamina, dextrometorfano y sulfato de magnesio^{14,22}. Un análisis comparativo entre ketamina y paracetamol en 90 pacientes sometidas a histerectomía abdominal muestra que ambos fármacos fueron efectivos en el manejo de la HIO provocada por remifentanilo²³.

Otros fármacos como el propofol parecen influir en la HIO debido a sus propiedades como análogo del ácido gammaaminobutírico (GABA) y a su actividad en sus receptores a nivel supraespinal o inhibiendo también el receptor NMDA. La gabapentina, otro análogo del GABA utilizado como anticonvulsivante o para el tratamiento del dolor neuropático también podría ser útil en este contexto²⁴. Mientras que la buprenorfina, otro opioide agonista parcial en receptores μ , con efecto variable sobre los receptores κ y con propiedades antagonicas con el receptor δ es capaz de activar los receptores del ligando endógeno nociceptina/orfanina FQ a nivel dorsal espinal generando efectos analgésicos, mostrando beneficios tanto en modelos animales como en voluntarios humanos²⁵. Por su parte, un estudio llevado a cabo en pacientes koreanos sometidos a tiroidectomía donde emplearon naloxona in-

traoperatoria, observaron que la combinación de dosis bajas de esta en conjunto con dosis elevada de remifentanilo redujo la hiperalgesia pero no el dolor posoperatorio²⁶.

De tal manera, que son necesario diversos enfoques terapéuticos con el fin de evaluar las diversas alternativas que podrían implementarse ante la HIO, cuya prevención también es de suma importancia siendo el control estricto de la dosis de remifentanilo el factor de mayor importancia hasta la fecha y en el ámbito quirúrgico la combinación con propofol es la alternativa que ha mostrado una menor aparición de HIO¹⁶.

Conclusiones

El uso de opioides se ha convertido en las últimas décadas en el dilema terapéutico más importante para anestesiólogos y diversos especialistas que maneja a pacientes que ameritan un manejo intensivo del dolor, su perfil de complicaciones los convierten en fármacos de compleja prescripción e incluso una “espada de doble filo” al aparecer situaciones clínicas como la HIO, cuya presencia si bien es baja, constituye un verdadero reto diagnóstico terapéutico para el médico tratante y debe ser sospechada especialmente en el periodo posoperatorio tras el uso de dosis elevadas de remifentanilo como estrategia anestésica, aunque su manejo no está dilucidado la combinación con otros fármacos que modulen las complejas vías nociceptivas involucradas, podría ser una de las alternativas para su tratamiento, entre ellos destaca el propofol, siempre tomando en cuenta las variaciones interindividuales de cada paciente y sus respuesta a este amplio espectro de fármacos.

Referencias

1. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011; 14:145–61.
2. Balding L. The World Health Organisation analgesic ladder: its place in modern Irish medical practice. *Ir Med J*. 2013;106(4):122-4.
3. Rutkow L, Vernick J. Emergency legal authority and the opioid crisis. *N Engl J Med*. 2017;377(26):2512–2514.
4. Koenig K. The Opioid Crisis in America: Too much, too little, too late. *West J Emerg Med*. 2018; 19(3): 557–558.
5. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008; 11(2 Supl.): S105-20.
6. Dumas EO, Pollack GM. Opioid tolerance development: A pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *AAPS J* 2008; 10:537–51.
7. Albutt C. On the abuse of hypodermic injections of morphia. *Practitioner* 1870;5:327-31.
8. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009;10(9):895–926.
9. Zhao Y, Chen S, Chen H, Pan H. Chronic opioid potentiates presynaptic but impairs postsynaptic N-Methyl-D-aspartic acid receptor activity in spinal cords. *J Biol Chem* 2012;287(30):25073-85.

10. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Brain Res Rev.* 2004;46(3):295–309.
11. Ram K, Eisenberg E, Haddad M, Pud D. Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain - New perspective of opioid-induced hyperalgesia. *Pain* 2009;139(2):431-8.
12. Liang D, Shi X, Qiao Y, Angst MS, Yeomans DC, Clark JD. Chronic morphine administration enhances nociceptive sensitivity and local cytokine production after incision. *Mol Pain* 2008;4:7.
13. Ferrini F, Trang T, Mattioli TA, et al. Morphine hyperalgesia gated through microglia-mediated disruption of neuronal Cl⁻ homeostasis. *Nat Neurosci.* 2013;16(2):183–192.
14. Gil A, et al. Hiperalgesia asociada al tratamiento con opioides. *Rev Soc Esp Dolor* 2014; 21(5): 259-269.
15. Martinez V, Fletcher D. Prevention of opioid-induced hyperalgesia in surgical patients: does it really matter? *Br J Anaesth* 2012;109:302–4.
16. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014;112:991–1004.
17. Larcher A, Laulin JP, Celerier E, Le Moal M, Simonnet G. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience* 1998; 84: 583–9
18. Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, List WF, Metzler H. Remifentanil versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study. *Anesthesiology.* 2004;101(3):640–646.
19. Davis PJ, Finkel JC, Orr RJ, et al. A randomized, double-blinded study of remifentanil versus fentanyl for tonsillectomy and adenoidectomy surgery in pediatric ambulatory surgical patients. *Anesth Analg.* 2000;90(4):863–871.
20. Guignard,B.,Bossard,A.E.,Coste,C.,Sessler,D.I.,Lebrault,C.,Alfonso i,P., et al.(2000).Acuteopioidtolerance:intraoperativeremifentanilinc reasespostoperativepainandmorphinerequirement. *Anesthesiology* 93, 409–417.
21. Cabanero,D., Campillo,A., Celerier,E., Romero,A., and Puig, M.M. (2009). Pronociceptiveeffectsofremifentanilinamousemodelofpost-surgicalpain: efecto fase condosurgery. *Anesthesiology* 111, 1334–1345.
22. Santonocito C, et al. Remifentanil-induced postoperative hyperalgesia: current perspectives on mechanisms and therapeutic strategies. *Local and Regional Anesthesia* 2018;11 15–23.
23. Yalcin N, et al. A Comparison of Ketamine and Paracetamol for Preventing Remifentanil Induced Hyperalgesia in Patients Undergoing Total Abdominal Hysterec-tomy. *Int. J. Med. Sci.* 2012, 9: 327-333.
24. Compton P, Kehoe P, Sinha K, Torrington MA, Ling W. Gabapentin improves cold-pressor pain responses in methadone-maintained patients. *Drug Alcohol Depend.* 2010;109(1–3):213–219.
25. Takahashi T, Okubo K, Kojima S, Nishikawa H, Takemura M, Tsubota-Matsunami M, et al. Antihyperalgesic effect of buprenorphine involves nociceptin/orphanin FQ peptidereceptor activation in rats with spinal nerve injury-induced neuropathy. *J Pharmacol Sci* 2013;122(1):51-4.
26. Koo CH, et al. Intraoperative naloxone reduces remifentanil-induced postoperative hyperalgesia but not pain: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia,* 2017;119 (6): 1161-8.