

Hiperalgnesia inducida por opiáceos en un paciente con dolor crónico

A. RICART HERNÁNDEZ, A. MARIMÓN DE MARIA, A. ARXER TARRÉS, A. COSTA GARCÍA-CASCON Y J. VILAPLANA BIRBA

RESUMEN

El uso de opioides se puede asociar a diferentes efectos adversos, incluyendo dependencia, tolerancia, adicción e hiperalgnesia inducida por opiáceos (HIO). En el presente artículo se expone el caso de una paciente con dolor crónico dorsal de años de evolución tratado con altas dosis de opiáceos. Se diagnosticó una HIO y se inició una disminución progresiva de la dosis de opiáceos que se administraban. En segundo lugar, se llevó a cabo un esquema de rotación de opioides a metadona, obteniendo una buena respuesta. La tolerancia y la hiperalgnesia por opioides son fenómenos complejos que involucran diversos mecanismos y su comprensión debe ser la base de un buen enfoque terapéutico que nos permitirá aliviar el dolor y el sufrimiento que comporta su no control.

Palabras clave: Hiperalgnesia. Opiáceos. Dolor crónico.

ABSTRACT

The use of opioids can be associated with different adverse effects, including dependence, tolerance, addiction and opioid-induced hyperalgnesia (OIH). In the present article we report the case of a patient with chronic back pain with years of evolution, treated with high doses of opiates. An OIH was diagnosed and a progressive decrease in the dose of opioids that were administered was initiated. Secondly, a scheme of rotation of opioids to methadone was carried out, obtaining a good response. Tolerance and hyperalgnesia due to opioids are complex phenomena that involve diverse mechanisms, and their understanding should be the basis for a good therapeutic approach that will allow us to alleviate the pain and suffering that comes with their non-control. (DOLOR. 2018;33:100-3)

Key words: Hyperalgnesia. Opiates. Chronic pain.

Corresponding author: Ana Ricart Hernández, aricart.girona.ics@gencat.cat

CASO CLÍNICO

Mujer de 81 años, jubilada, que presenta los siguientes antecedentes de interés: hipertensión arterial, fibrilación auricular no descoagulada por riesgo de caídas, insuficiencia renal, asma, osteoporosis y deterioro cognitivo leve.

Fue derivada a nuestra unidad porque presentaba un dolor crónico dorsal de años de evolución por múltiples aplastamientos vertebrales que se había tratado con dosis plenas de opiáceos, realizando varios episodios de rotación y tolerancia elevada, sin mejoría clínica, por lo que se proponía valorar la bomba de infusión intratecal. Como pruebas complementarias presentaba unas radiografías de tórax y lumbar donde se evidenciaban acuñamientos de las vértebras dorsales 11 y 12 con una marcada cifosis dorsal (Fig. 1). En ese momento la paciente estaba bajo tratamiento con oxicodona 120 mg/12 h, buprenorfina en parches 140 µg/72 h, fentanilo transmucoso 1.200 µg 4-5 veces al día y morfina de rescate 20 o 30 mg cada 4-6 h aproximadamente, lo que representaba aproximadamente 1.300 mg de morfina diaria por vía oral. Aun así, la paciente explicaba que tenía un dolor constante desde el nivel dorsal que irradiaba hacia la zona cervical y lumbar, que no mejoraba con la analgesia administrada y que se acompañaba de mal descanso nocturno.

Dada la historia de la paciente y la mala respuesta al tratamiento instaurado, con altas dosis de opiáceos y sin mejoría del dolor, se diagnosticó una HIO. En primer lugar, se decidió disminuir progresivamente las dosis de opiáceos, equivalentes aproximadamente a 1.300 mg de morfina oral diarios, de forma ambulatoria y con soporte familiar. Se empezó con una reducción del elevado consumo que realizaba la paciente de fentanilo de acción rápida por vía transmucosa, llegando hasta unos 760 mg/día cuatro meses después, con buena tolerancia. En ese momento, se planteó si era candidata a una bomba de infusión intratecal, pero conjuntamente con el Servicio de Neurocirugía, dada la historia de la paciente y sus comorbilidades, se decidió realizar un esquema de rotación del opiáceo a metadona durante un ingreso hospitalario y añadir coadyuvantes como paracetamol y metamizol. Se calculó la equivalencia a metadona, que fue de aproximadamente 60-65 mg/día, por lo que se inició una pauta de 20 mg/8 h. Los días posteriores la paciente presentó un buen control del dolor sin síndrome de abstinencia, por lo que fue dada de alta a su domicilio siete días des-

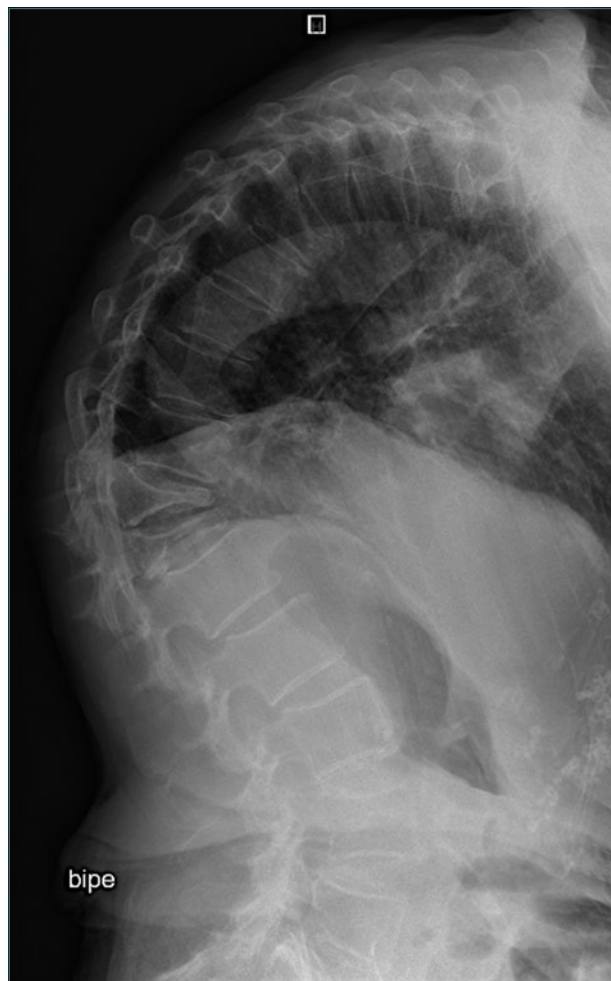


Figura 1. Radiografía de perfil dorsolumbar con acuñamientos en D11 y D12 y una marcada cifosis dorsal.

pues con controles futuros en nuestra unidad. En las visitas posteriores, hubo un aumento hasta unos 75-80 mg/día de metadona y se añadió tramadol 50 mg/6 h y paracetamol 1 g/8-12 h, si era necesario, con un buen control sintomático.

DISCUSIÓN

El uso de opioides se asocia a varios efectos adversos, incluyendo dependencia, tolerancia, adicción e HIO¹. La HIO se refiere a un aumento de sensibilidad al dolor como resultado de la exposición a opioides. Se puede manifestar como hiperestesia o alodinia y puede acompañarse de signos de toxicidad opiácea como mioclonías, *delirium* y convulsiones. Además, presenta una clínica de empeoramiento del dolor aun aumentando las dosis de medicación,

empeoramiento que no puede explicarse por la progresión de la condición original; dolor difuso o en lugares anatómicos diferentes; o dolor excesivo de procedimientos quirúrgicos^{1,2}. Esta entidad se ha descrito tanto con la exposición aguda como crónica de opioides, en dosis altas y también bajas, y con diferentes tipos de medicamentos de este grupo farmacológico y diversas rutas de administración, así como en diferentes tipos de dolor^{1,2}. Aún no se ha descrito con exactitud la incidencia y prevalencia de este fenómeno. Algunos autores han ofrecido observaciones anecdóticas de que no es una complicación rara del uso crónico de opioides, por lo que se cree que está subdiagnosticada^{1,3}.

Ya en 1880, M. Rossbach concluyó que la «dependencia de los opioides es una enfermedad en sí», citando los efectos opioides opuestos como «hiperestesias e irritabilidad» en pacientes que habían sido discontinuados del consumo crónico de opioides⁴.

La tolerancia y la sensibilización se han relacionado, por ser parecidas. Sin embargo, la tolerancia es un concepto farmacológico que se define como la necesidad de dosis crecientes de opioides para tener el mismo efecto, dado que la respuesta va disminuyendo progresivamente. Dentro de su génesis predominan fenómenos de tipo farmacodinámico, como la internalización de los receptores opioides, asociada a destrucción citoplasmática y disminución de su reexpresión⁵. En este fenómeno el incremento gradual permite mantener el efecto. En cambio, en la HIO no existe una mejoría con el aumento de la dosis. De hecho, una dosis creciente puede empeorar el dolor, que mejorará con una reducción o discontinuación del analgésico opioide^{2,5}. La hiperalgesia y la alodinia son síntomas clásicos de abstinencia, y la HIO y la abstinencia podrían ser consecuencia del mismo desequilibrio nociceptivo subyacente que la exposición a opioides precipita. De todas formas, en la clínica la abstinencia se presenta cuando hay un cese abrupto de opioides en un paciente dependiente, mientras que la HIO es consecuencia del uso continuo y en aumento de opioides¹.

No se ha encontrado ningún mecanismo fisiológico que pruebe de forma definitiva la génesis de la HIO. Es posible que se requiera la combinación de diferentes causas o bien que haya alguna secuencia temporal de eventos que desencadene este fenómeno². Se ha propuesto que el uso de opioides lleve a un desequilibrio de las vías propiocetivas y antinociceptivas, y que probablemente haya múltiples factores y mecanismos que contribuyan a su fisiopatología,

como el sistema anitanalgésico, cambios en los receptores NMDA y segundos mensajeros intracelulares, activación COX medular, liberación de aminoácidos excitatorios, reducción de neurotransmisores inhibitorios o aumento en la fosfoliración y facilitación descendente^{1,6}.

Se pueden observar cambios neuroplásticos en el sistema nervioso central y periférico, con sensibilización de las vías pronociceptivas, así como cambios celulares en diversos puntos anatómicos, como en las neuronas de la médula espinal, la glía, los núcleos encefálicos y las vías moduladoras descendientes. También se pueden presentar cambios en receptores y canales, así como una sensibilización central y periférica⁶.

Para el diagnóstico, se debe tener en cuenta la diferencia entre tolerancia, abstinencia e hiperalgesia. El médico debe ser capaz de distinguir entre la HIO, la progresión del proceso de la enfermedad, la lesión de intervalo y la exacerbación clínica del dolor preexistente².

En cuanto al tratamiento, según la bibliografía encontrada, una vez se tiene la sospecha de HIO, se sugiere lo siguiente:

- Disminuir progresivamente el opioide hasta aproximadamente un 25% de la dosis pico, y si la HIO ocurre con dosis muy bajas, suspenderlo.
- Rotar el opioide seleccionando otro con distintos metabolitos activos, así como diferente farmacocinética y farmacodinamia.
- Iniciar adyuvantes como la ketamina oral o parenteral (bloqueante de los receptores NMDA).
- Añadir un fármaco no opiáceo como el paracetamol o los AINE.
- Iniciar la analgesia con anestésicos locales epidural, intratecal o regional y suspender los opioides sistémicos completamente.
- Comprobar si existe hipomagnesemia, ya que puede agravar el cuadro.
- Considerar dosis muy bajas de antagonistas opiáceos (hay diferencias en la bibliografía sobre su eficacia)^{2,3,6}.

En la rotación de opioides, la metadona puede ser útil debido a su débil actividad antagonista de NMDA, lo cual puede favorecer la reducción de la excitabilidad neuronal. Cambiar a metadona es un proceso complejo que debe realizar personal familiarizado con este fármaco².

La tolerancia y la hiperalgia por opiáceos son fenómenos complejos que involucran diversos mecanismos y cuya comprensión debe ser la base para un buen enfoque terapéutico que nos permitirá aliviar el dolor y sufrimiento que comporta su no control^{7,8}.

Ante un dolor grave que no mejora, o incluso aumenta, con la administración elevada de opiáceos, antes de seguir aumentando las dosis, hay que plantear el diagnóstico de HIO y llevar a cabo su tratamiento. En este caso, nos enfrentamos a una paciente de edad avanzada con múltiples antecedentes patológicos y comorbilidades que es tratada de un dolor crónico dorsal por diversos aplastamientos vertebrales con dosis de opiáceos extremadamente elevadas, sin conseguir un buen control de este dolor; fue derivada a nuestra unidad para plantear la colocación de una bomba de infusión intratecal. En nuestra consulta, fue diagnosticada de HIO, y se inició la disminución progresiva de los opiáceos con una rotación posterior a metadona, con buena respuesta y control sintomático.

La HIO es una enfermedad infradiagnosticada y poco conocida dentro de la comunidad médica, que no se plantea como posible primer diagnóstico en pa-

cientes con elevadas dosis de opiáceos, con los riesgos que eso comporta.

Dado que se trata de una enfermedad compleja y multifactorial, se necesitan más investigaciones para entender y conocer mejor la HIO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Low Y, Clarke CF, Huh BK. Opioid-induced hiperalgia: a review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Med J.* 2012; 53(5):357-60.
2. Guillén MR, Jiménez JM, de la Cruz J. Hiperalgia inducida por opiáceos. En: Flores JC. *Medicina del dolor: perspectiva internacional.* España: Elsevier España; 2015. p. 204-9.
3. Zyllicz Z, Twycross R. Opioid-induced hiperalgia may be more frequent than previously thought. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1564; author reply 1565.
4. Bannister K, Dickenson AH. Opioid hiperalgia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2010;4(1):1-5.
5. Villegas-Pineda MH, Palacio-García CA. Informe de caso: tolerancia e hiperalgia por opiáceos posterior a traumatismo abdominal. *Rev Colomb Anestesiol.* 2017;45(S1):12-5.
6. da Cunha Leal P, Clivatti J, Garcia JBS, Sakata RK. Opioid-induced Hiperalgia (OIH). *Rev Bras Anestesiol.* 2010;60(6):639-47.
7. Colvin LA, Fallon MT. Opioid-induced hiperalgia: a clinical challenge. *Br J Anaesth.* 2010;104(2):125-7.
8. Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B. Hiperalgia in Opioid-Managed Chronic Pain and Opioid-Dependent Patients. *J Pain.* 2009;10(3):312-22.