



# Revista Colombiana de Anestesiología

## Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



### Reporte de caso

## Informe de caso: tolerancia e hiperalgesia por opioides posterior a traumatismo abdominal



Mario Hernán Villegas-Pineda<sup>a,b,\*</sup> y Carlos Andrés Palacio-García<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Anestesiólogo, algesiólogo. Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>b</sup> Docente del Departamento de Anestesiología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

<sup>c</sup> Residente de tercer año de Anestesiología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 19 de junio de 2015

Aceptado el 5 de febrero de 2016

On-line el 13 de abril de 2016

##### Palabras clave:

Manejo del dolor

Analgésicos, opioides

Ketamina

Dexmedetomidina

Hiperalgesia

#### R E S U M E N

La tolerancia y la hiperalgesia por opioides son 2 fenómenos que pueden generar grandes dificultades en el manejo del dolor tanto agudo como crónico. El enfoque diagnóstico y terapéutico exige gran conocimiento de la farmacología de los opioides y de fenómenos relacionados, como adicción y pseudoadicción.

En el presente artículo se expone el caso de una paciente poliintervenida, con tracto gastrointestinal no funcional, con dolor de aumento progresivo, no controlado y expuesta a altas dosis de opioides.

Se diagnosticó tolerancia e hiperalgesia por opioides, se inició esquema de rotación de opioides y posteriormente infusiones de ketamina y dexmedetomidina, con lo que finalmente se obtuvo respuesta.

La tolerancia y la hiperalgesia por opioides son 2 fenómenos cuyo enfoque terapéutico es sumamente complejo en ausencia de tracto gastrointestinal funcional. La rotación de los opioides, la ketamina y la dexmedetomidina fueron pilares del tratamiento en este caso.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### Case report: Tolerance and opioid hyperalgesia after abdominal injury

#### A B S T R A C T

Opioid tolerance and hyperalgesia are two occurrences that can pose great difficulty in managing both acute and chronic pain. The diagnostic and therapeutic approach requires profound knowledge of opioid pharmacology and related issues such as addiction and pseudoaddiction.

This paper presents the case of a patient with multiple interventions, non-functional gastrointestinal tract, increasing uncontrolled pain, exposed to high-dose opioids.

##### Keywords:

Pain management

Analgesics, opioid

Ketamine

Dexmedetomidine

Hyperalgesia

\* Autor para correspondencia: Av. Simón Bolívar. Cra 98 No. 18-49, Torre 1 de consultorios. Cali, Colombia.

Correo electrónico: [mahervi59@hotmail.com](mailto:mahervi59@hotmail.com) (M.H. Villegas-Pineda).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.02.012>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Opioid tolerance and hyperalgesia were diagnosed. An opioid rotation regimen was initiated followed by ketamine and dexmedetomidine infusions until a response was finally obtained.

Opioid tolerance and hyperalgesia are very difficult to manage and treatment is very complex in the absence of a functional gastrointestinal tract. Opioid rotation, ketamine and dexmedetomidine were the mainstays of treatment in this case.

© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Son bien conocidos los efectos deletéreos del dolor no controlado en la calidad de vida de los pacientes, en cuanto al aumento en la incidencia de complicaciones cardíacas, pulmonares, tromboembólicas e infecciosas<sup>1,2</sup>, de manera que cualquier fenómeno que pueda interferir con un control óptimo del dolor es de especial interés.

## Caso clínico

Mujer de 24 años y 60 kg de peso, ocupación ama de casa, gestante de 14 semanas, víctima de heridas múltiples por arma de fuego en abdomen. Ingresa en malas condiciones, choque hipovolémico con hemoperitoneo de 3.000 cc, herida de estómago, bazo, colon en ángulo esplénico y descendente, heridas múltiples del yeyuno proximal desde la primera porción posterior al ángulo de Treitz, riñón izquierdo y psoas izquierdo (sección completa).

Se realiza cirugía de control de daños con nefrectomía izquierda, esplenorrafia del polo inferior del bazo, gastrectomía parcial, ligadura del ángulo esplénico del colon, ligadura de la iv porción de duodeno y yeyuno proximal, múltiples ligaduras en meso, lavado de cavidad, empaquetamiento de cavidad abdominal y colocación de sistema vaccum.

Requiere transfusión de múltiples unidades de glóbulos rojos, plasma, crioprecipitado y plaquetas por coagulopatía; soporte vasoactivo y ventilación mecánica.

Nuevamente es sometida a cirugía, en la que se evidencian necrosis intestinal de 80 cm del yeyuno, de bocas ligadas del duodeno, de ilion distal y de colon transverso y descendente, por lo que se realiza anastomosis íleo-duodenal laterolateral y anastomosis laterolateral de colon transverso y descendente. Se deja abdomen abierto con sistema vaccum, se evidencia fascitis necrotizante en cuadrante superior izquierdo del abdomen, por lo que requiere lavado y desbridamiento en múltiples ocasiones.

Evolución tórpida, con peritonitis secundaria a estas lesiones, y posteriormente sepsis con estancia prolongada en la UCI, desarrollo de múltiples fístulas, abdomen bloqueado, intestino corto y necrosis de la pared abdominal, múltiples intervenciones quirúrgicas con desarrollo de cuadro doloroso abdominal severo de difícil control, manejada inicialmente por el grupo de cuidados intensivos con escalada-rotación de opioides (morfina e hidromorfona) por horario con dosis fija, y a pesar de esto el dolor es severo, valorado en escala de dolor con puntuaciones por encima de 7.

Dentro del abordaje de esta paciente se encontró la dificultad adicional de un tracto gastrointestinal no funcional que limitaba el uso de adyuvantes y analgésicos por vía oral, sumado a un fenómeno de pseudoadicción que influía negativamente en los rescates suministrados por enfermería y en la confianza de la paciente en el equipo de trabajo.

Ante esta situación fue interconsultado el grupo de dolor, que consideró rotar el esquema horario de morfina que tenía en el momento de la evaluación a tratamiento con PCA de hidromorfona sin límite y adicionalmente infusión continua a 0,1 mg/h asociada a paracetamol i.v. y fentanilo transdérmico, titulándose este último hasta 200 µg, más un consumo de 30 mg/día de hidromorfona con empeoramiento de los síntomas y extensión del campo doloroso a la región dorso-lumbar.

No se consideraron técnicas regionales por tener focos infecciosos muy cercanos a las aéreas de punción

No se consideró el uso de metadona porque solo estaba disponible por vía oral.

Dada la mala respuesta a la terapia instaurada, se consideró el diagnóstico de hiperalgesia inducida por opioides y se inició disminución gradual de los opioides asociado a infusión continua de ketamina, que se pudo titular hasta una dosis máxima de 0,3 mg/kg/h con leve mejoría en la escala de dolor (puntaje de 6) pero con aparición de alucinaciones, por lo que fue necesario suspender el anterior esquema, con nuevo empeoramiento en la escala de dolor (intensidades 8-10).

Finalmente se decidió iniciar terapia combinada de ketamina a 0,1 mg/kg/h en infusión continua asociada a dexmedetomidina titulada hasta 0,5 µg/kg/h, con mejoría dramática en la puntuación del dolor (escala 2-3) y mínima sedación, permitiendo el desmonte de los opioides.

## Discusión

En el manejo de esta paciente nos vimos enfrentados a desafíos como la ausencia de un tracto gastrointestinal funcional, la presencia de infección concomitante adyacente a las áreas que pudieran ser objeto de analgesia regional, y a fenómenos como la pseudoadicción, la tolerancia y la hiperalgesia. Los retos impuestos por la paciente pudieron ser sorteados gracias a una titulación cuidadosa de medicamentos i.v. y al desmonte gradual de opioides.

La tolerancia y la hiperalgesia por opioides son fenómenos relacionados que pueden aparecer en el contexto de tratamiento agudo o prolongado por opioides<sup>3</sup>, precisan de enfoques diferentes y a menudo generan gran dificultad para quienes manejan el dolor<sup>4,5</sup>.

La tolerancia se define como la necesidad de dosis crecientes de opioides para obtener el mismo efecto<sup>6-9</sup>; en este fenómeno el incremento gradual permite mantener el efecto<sup>10</sup>, y dentro de su génesis predominan fenómenos de tipo farmacodinámico, como la internalización de los receptores opioides<sup>11,12</sup>, asociado a destrucción citoplasmática y disminución de su reexpresión<sup>11,12</sup>. Este efecto farmacodinámico se puede agravar por tolerancia farmacocinética, que tiene que ver con efectos que interfieren con la absorción y la distribución del opioide<sup>6</sup>.

En cuanto a la hiperalgesia, es un fenómeno puramente farmacodinámico que tiene que ver con la modulación de las vías del dolor hacia un estado pronociceptivo<sup>11-13</sup> causado por el mismo opioide. Este comienza, al igual que la tolerancia, con internalización del receptor opioide, el cual, por interacción repetida con su ligando, tiende a estar menos disponible<sup>11,12</sup>. Además, esta interacción repetida conduce a regulación al alza de las proteínas G estimulantes (recordemos que el receptor opioide está acoplado a una proteína G inhibitoria), lo cual va a favorecer la activación de proteincinasas, que van a mediar la entrada de calcio a la célula, a revertir la hiperpolarización inducida por los opioides y a favorecer la síntesis de neurotransmisores excitatorios agonistas de los receptores NMDA con conocido efecto pronociceptivo<sup>3,7,11-13</sup>.

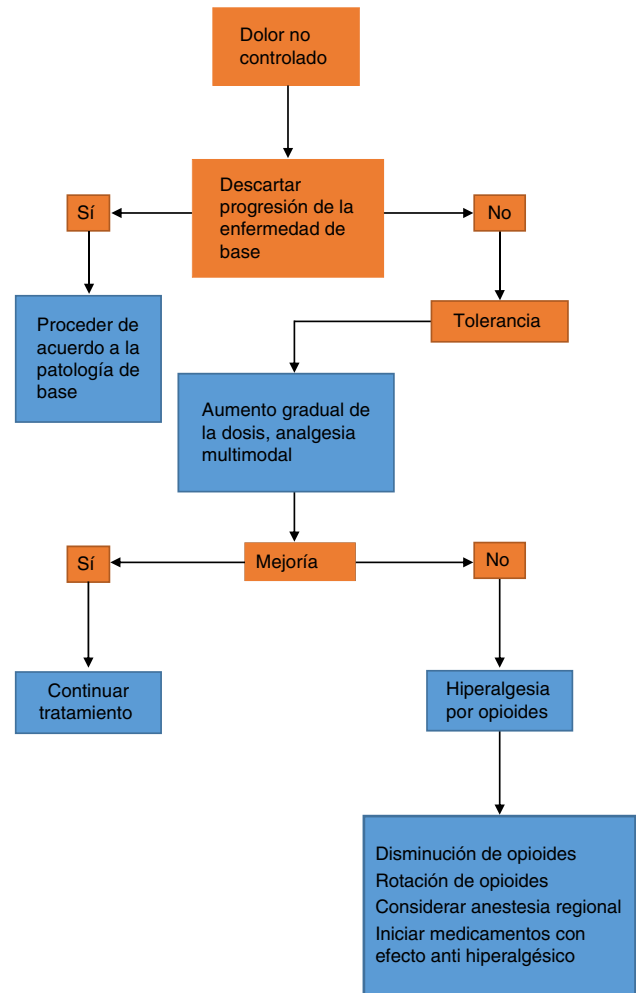
Adicionalmente, en el contexto de la tolerancia y la hiperalgesia juegan un papel muy importante, y a menudo pasado por alto, la regulación al alza de vías ascendentes del dolor que no son dependientes de opioides; son divisiones de los tractos espinotalámicos y talamocorticales que, en lugar de hacer sinapsis en la lámina II de Rexed, que tiene alta concentración de receptores opioides, lo hacen en las láminas VI a VIII, donde su población es mínima o inexistente. Lo anterior es un mecanismo que nos permite explicar en primer lugar la falta de respuesta a dosis altas de opioides y, en segundo lugar, la eficacia de los adyuvantes analgésicos, principalmente agonistas GABA, que al modular las vías sobreexcitadas independientes del sistema opioide pueden mejorar la analgesia<sup>10</sup>.

Por otro lado, opioides como la morfina pueden inducir a largo plazo la liberación de péptidos anti-opioides como la dinorfina A<sup>11,12</sup>, el cual es agonista de los receptores NMDA, y a través de metabolitos propios, como la morfina 3 glucurónido, ejercer efectos antagonistas opioides directos<sup>11,12</sup>.

Los fenómenos descritos van a activar sistemas pronociceptivos a nivel central, cambiando el patrón normal de activación de células on y off en la sustancia gris periacueductal y en la médula oblonga, favoreciendo las vías pronociceptivas<sup>11,12</sup>.

Desde el punto de vista clínico se presentará un dolor difuso de calidad menos definida que característicamente aumenta con la escalada de dosis del opioide<sup>6,11-13</sup>.

El abordaje terapéutico del aumento del dolor en un paciente que viene siendo tratado con opioides implica descartar la progresión de la enfermedad de base y, además, descartar fenómenos farmacológicos como tolerancia e hiperalgesia<sup>6</sup>. Se requiere superar la escasa formación en dolor del personal de salud que conduce a una inadecuada valoración de este y a la opiofobia, la cual, además del desconocimiento, surge en primer lugar por causa del temor a la adicción y, en segundo lugar, debido a la preocupación por los efectos adversos, principalmente depresión respiratoria.



**Figura 1 – Algoritmo de manejo en la tolerancia e hiperalgesia por opioides.**

**Fuente: autores.**

El primer escenario constituye un fenómeno infrecuente en el contexto hospitalario, y el segundo, con una dosificación y una titulación juiciosas del opioide, es un evento raro. Sin embargo, la opiofobia es un obstáculo común para el suministro de las dosis de rescate y genera un círculo vicioso de dolor no controlado por parte del paciente, menoscabo en su calidad de vida, comorbilidades asociadas y el fenómeno de pseudoadicción<sup>6</sup>, el cual se caracteriza por cambios conductuales de búsqueda activa del opioide y demanda de más dosis. Esto genera sospecha por parte del personal de salud y menos suministro de dosis analgésica, generando un círculo vicioso de mayor dolor, reducción de la analgesia y empeoramiento de los cambios conductuales (fig. 1).

Desde el punto de vista farmacológico, el manejo de la hiperalgesia por opioides incluye acetaminofén y antagonistas COX 2 selectivos y el uso de opioides con actividad antagonista NMDA como la metadona<sup>6,11,12</sup>, que no se usaron porque nuestra paciente tenía un tracto gastrointestinal no funcional, hecho que impedía garantizar una absorción confiable de estos medicamentos, los cuales solo estaban disponibles por vía oral.

Finalmente, son de gran utilidad en el contexto de hiperalgesia por opioides el uso de la ketamina, por su efecto antagonista de los receptores NMDA<sup>11,12,14</sup>, que le confiere, además de las propiedades antihiperálgicas, propiedades analgésicas y ahorradoras de opioides, y el uso de la dexmedetomidina agonista alfa-2, con efecto sobre los receptores del locus coeruleus y en la médula espinal, con efectos sedantes, analgésicos y antihiperálgicos. Como limitación está la sedación excesiva, la bradicardia y la hipotensión<sup>15</sup>; estos 2 últimos efectos podrían ser atenuados por la ketamina, y el éxito terapéutico también dependerá de encontrar la dosis mínima efectiva con una titulación juiciosa.

## Conclusiones

Tolerancia e hiperalgesia por opioides son fenómenos complejos que involucran diversos mecanismos fisiológicos, farmacodinámicos e incluso farmacocinéticos, que van desde alteraciones en la interacción ligando receptor, activación de sistemas pronociceptivos y regulación al alta de sistemas nociceptivos ascendentes, independientes de los opioides. La comprensión de estos mecanismos debe ser la base para un enfoque terapéutico adecuado que nos permitirá aliviar el dolor y el sufrimiento.

Este caso nos enseña la complejidad de las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en un paciente con dolor severo, tracto gastrointestinal no funcional y expuesto a altas dosis de opioides; nos brinda elementos para hacer un diagnóstico diferencial en ese contexto, y nos da pautas para establecer una estrategia farmacológica adecuada.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol Clin North America*. 2005;23:185-202.
- Machado-Alba JE, Machado-Duque ME, Calderón Flórez V, Gonzalez Montoya A, Cardona Escobar F, Ruiz García R, et al. ¿Estamos controlando el dolor posquirúrgico? *Rev Colomb Anesthesiol*. 2013;41:132-8.
- Low Y, Clarke CF, Huh BK. Opioid-induced hyperalgesia: A review of epidemiology, mechanisms and management. *Singapore Med J*. 2012;53:357-60.
- Leal PC, Clivatti J, Garcia JBS, Sakata RK. Opioid-induced hyperalgesia (OIH). *Rev Bras Anesthesiol*. 2010;60:643-7.
- Colvin LA, Fallon MT. Opioid-induced hyperalgesia: A clinical challenge [editorial]. *Br J Anaesth*. 2010;104:125-7.
- Chang G, Chen L. Tolerancia e hiperalgesia a los opioides. *Med Clin North Am*. 2007;91:199-211.
- Wilder-Smith OHG. Postoperative Pain Management. *Postoperative Pain Management*. Elsevier; 2003. 84-93 p. [consultado 20 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978141602454550014X>
- Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: A preliminary prospective study. *J Pain*. 2006;7:43-8.
- Chu LF, Cun T, Ngai LK, Kim JE, Zamora AK, Young CA, et al. Modulation of remifentanyl-induced postinfusion hyperalgesia by the beta-blocker propranolol in humans. *Pain*. 2012;153:974-81.
- Goldberg JS. Chronic opioid therapy and opioid tolerance: A new hypothesis. *Pain Res Treat*. 2013:2013.
- Koppert W. Opioid-induced hyperalgesia—Pathophysiology and clinical relevance. *Acute Pain*. 2007;9:21-34.
- Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14:145-61.
- Brush DE. Complications of long-term opioid therapy for management of chronic pain: The paradox of opioid-induced hyperalgesia. *J Med Toxicol*. 2012;8:387-92.
- Minville V, Fourcade O, Girolami J-P, Tack I. Opioid-induced hyperalgesia in a mice model of orthopaedic pain: Preventive effect of ketamine. *Br J Anaesth*. 2010;104:231-8.
- Lee C, Kim YD, Kim JN. Antihyperalgesic effects of dexmedetomidine on high-dose remifentanyl-induced hyperalgesia. *Korean J Anesthesiol*. 2013;64:301-7.