

HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES

SARA VICENT MARTÍ (R3)

SECCIÓN: UHD PEDIÁTRICA

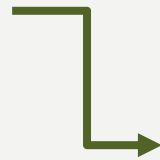
TUTORA: MARÍA JOSÉ ARROYO MARÍN

ÍNDICE

- **Caso clínico**
- **Hiperalgesia inducida por opioides:**
 1. Concepto y diagnóstico diferencial
 2. Etiología
 3. Manejo
 4. Uso de ketamina
 5. Propuesta protocolo uso de ketamina en dolor mal controlado en Pediatría
- **Evolución caso clínico**
- **Conclusiones**
- **Referencias bibliográficas**

CASO CLÍNICO

- Niña 11 años con sarcoma de Ewing multifocal diagnosticado en Diciembre 2017
- Finaliza tratamiento en noviembre de 2018 → **recaída precoz en diciembre 2018**
- PET-TC cuerpo: captación 8° arco costal izquierdo, 10° arco costal derecho, diáfisis femorales
- Se inicia tratamiento de 2ª línea sin respuesta → **progresión de enfermedad**
- PET-TC Junio 2019: progresión pulmonar, ganglionar y ósea
- Ingresa en UHD para control de síntomas en junio 2019



- Cistitis hemorrágica
- Manejo del dolor oncológico a nivel óseo

CASO CLÍNICO

- Dolor controlado con morfina liberación retardada 70mg/12h (junto con paracetamol y metamizol) durante 3 meses
- **Inicia nuevo dolor en zona costal derecha e izquierda y en rodilla derecha**
- Se aumenta morfina basal y se añaden rescates con fentanilo sublingual
- Precisa rescates de fentanilo en numerosas ocasiones (mal control dolor basal)
- Tratamiento adyuvante: gabapentina, dexametasona, metamizol y paracetamol
- Se repite PET-TAC en sept 2019 sin objetivar progresión → estabilidad clínica
- Ingresa en su hospital de origen para titulación del dolor con perfusión de morfina intravenosa

CASO CLÍNICO

- Buen control de dolor con perfusión de morfina → conversión a fentanilo transdérmico 200mcg/h + rescates de fentanilo sublingual
- Con ello buen control de dolor durante 24h con descontrol posterior
- Se inicia perfusión intravenosa de fentanilo **en domicilio** + rescates de fentanilo sublingual
- Precisa numerosos rescates de fentanilo y aumentar perfusión iv (**dosis muy elevadas**)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- Progresión de la enfermedad de base (está sin tratamiento QT)
 - Tolerancia
 - Dependencia
 - Adicción
 - Hiperalgnesia inducida por opioides
- Componente de ansiedad/miedo (disminuye tolerancia al dolor)

HIPERALGESIA POR OPIOIDES: CONCEPTO

- Reacción paradójica con percepción intensificada de dolor **en ausencia de progresión de la enfermedad o de síndrome de retirada**
- Reducción del umbral del dolor respecto a la situación basal
- En general ocurre en pacientes que reciben tratamiento crónico con opioides
- Puede aparecer también en periodos cortos de tratamiento (cirugía)
- Mayor riesgo en opioides de vida media corta a altas dosis o en infusión continua
- El tipo de dolor puede no estar localizado en la fuente del daño → **mal definido/difuso**
- Prevalencia real desconocida

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **TOLERANCIA**: pérdida de potencia analgésica durante el uso prolongado de opioides que conduce a un incremento continuo de los requerimientos de dosis y una disminución de la eficacia del tratamiento en el tiempo
- **DEPENDENCIA**: aparición de síndrome de retirada cuando el medicamento se interrumpe bruscamente, cuando la dosis se reduce muy rápidamente o cuando se administran antagonistas
- **SOSPECHA HIPERALGESIA**

- Dolor no controlado a pesar de dosis elevadas de opioides y analgesia adecuada
 - Ausencia de progresión de enfermedad
- Puede haber mejoría al disminuir dosis de opioide

Tabla 3: Diferencias en el manejo terapéutico entre Tolerancia e HIO

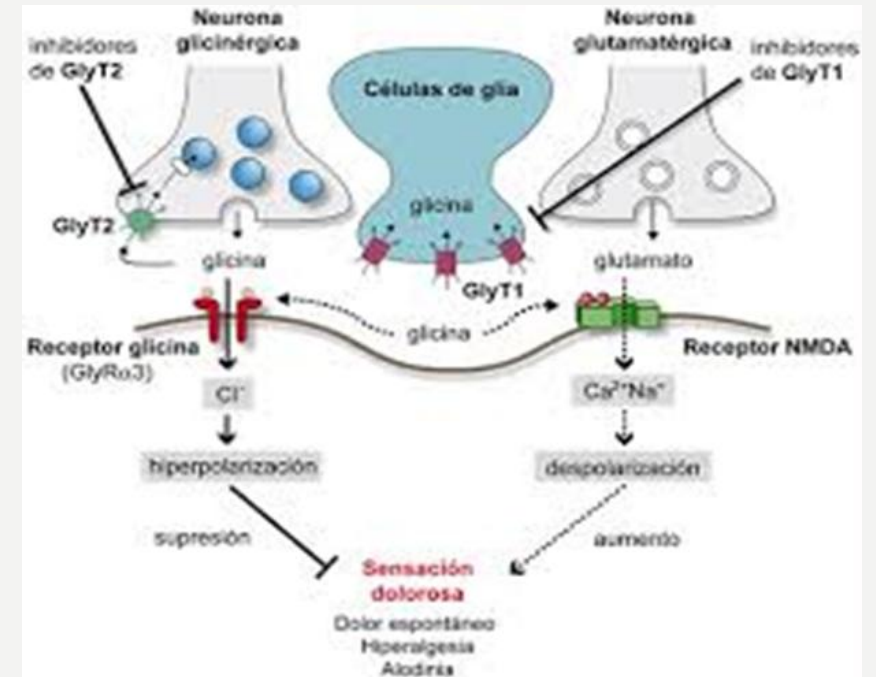
	Definición	Manejo terapéutico
TOLERANCIA	Pérdida de potencia analgésica durante el uso prolongado de opioides, a una dosis estable del mismo.	Aumento de la dosis de opioide y valorar si existe una mejoría clínica del dolor.
HIO	Estado paradójico de hipersensibilidad al dolor después de la administración de opioides.	Disminución de la dosis de opioide y valorar si mejoría del dolor. Si se confirma: - Valorar la retirada del opioide y sustitución por otro analgésico. - Rotación de opioide - Utilización de fármacos coadyuvantes (ketamina, dextrometorfano, pregabalina, gabapentina, inhibidores de la COX)

ETIOLOGÍA

- Mecanismo subyacente no bien definido - multifactorial
- **Mecanismo más estudiado:** sistema glutaminérgico
- Aumento del número de nociceptores
- Aumento de la liberación de neurotransmisores excitatorios (por exceso de producción de citoquinas que aumentan la sensibilización nociceptiva)
- Cambios neuroplásticos en el SNC y SNP
- Influencia genética

SISTEMA GLUTAMINÉRGICO CENTRAL

- La estimulación de fibras nociceptoras produce liberación de glutamato a nivel del asta dorsal
- Si continúa el estímulo, el glutamato actúa sobre los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) y favorece la entrada de iones calcio llevando a la célula a un **estado hiperexcitable**
- La administración de opioides de forma prolongada induce toxicidad en este sistema



- Inhibición del sistema transportador de glutamato
- Incremento duradero de liberación de glutamato desde las neuronas aferentes primarias nociceptivas

MANEJO

Diferentes estrategias de tratamiento:

- Reducción de la dosis del opioide utilizado o su retirada
- Rotación del opioide y disminución de la dosis equi-analgésica (reacción cruzada)
- Valorar uso de opioides que disminuyan la hiperalgesia: metadona y burprenorfina
- Antagonistas del receptor NMDA
- Terapia combinada con los inhibidores de la COX-2

MANEJO

Antagonistas NMDA

- **METADONA:** opioide con antagonismo débil del receptor NMDA → toxicidad en pediatría, difícil de titular dosis analgésica, a altas dosis riesgo de desencadenar hiperalgesia
- **KETAMINA:** anestésico disociativo inhibidor competitivo del sitio de unión en el receptor del NMDA
- **DEXTOMETORFANO:** antitusivo y antagonista no competitivo del receptor NMDA, no ha demostrado eficacia
- **SULFATO DE MAGNESIO:** bloquea la entrada de calcio a través del receptor NMDA con lo que inhibe la despolarización que conduce al impulso nociceptivo, uso en cirugía

Otros fármacos

- **GABAPENTINA:** análogo del GABA, incrementa el umbral del dolor → uso en dolor neuropático
- **INHIBIDORES DE LA COX:** actividad anti-NMDA por inhibición de la síntesis de prostaglandinas (las cuales producen liberación de glutamato), papel menos importante
- **α ADRENÉRGICOS:** clonidina y dexmedetomidina (regulación actividad sináptica en la medula espinal mediada por NMDA)
- **BURPRENORIFNA:** opioide agonista parcial en receptores μ , a dosis bajas provoca un potente supresión de la neuropatía hiperalgésica

USO DE KETAMINA

- Anestésico de acción corta **con propiedades analgésicas a dosis sub-anestésicas**
- Efecto sinérgico junto con opioides
- Usada en pacientes con dolor neuropático que no responde a otros analgésicos

MECANISMO DE ACCIÓN:

- Inhibidor competitivo del sitio de unión en el receptor del NMDA
- Interacción con receptores opiáceos a nivel central y espinal
- Interacción con receptores colinérgicos de tipo muscarínico
- Actividad simpaticomimética

Raro a
dosis bajas

Efectos
secundarios

broncorrea, depresión respiratoria a dosis altas, sialorrea, vómitos, taquicardia, arritmias, HTA, aumento consumo O₂ cerebral y miocárdico, aumento PIC, aumento de PIO, , **sedación, alucinaciones**, pesadillas, agitación

* Puede dar toxicidad urinaria/cistitis hemorrágica y hepatotoxicidad en uso prolongado

USO DE KETAMINA



- Biodisponibilidad vía oral del 15% con elevado metabolismo de primer paso → metabolito norketamina con acción analgésica equipotente
- Dosis de inicio vía oral: 0,25mg/kg cada 6-8h (hasta 1mg/kg/dosis)
- Efectos secundarios vía oral: cefalea, mareo, somnolencia, sedación
- La perfusión subcutánea/intravenosa puede suspenderse bruscamente
- Diazepam aumenta la concentración plasmática de ketamina
- Conversión vía subcutánea/intravenosa a oral → 1:1, 1:3 (controversia)

PROPUESTA PROTOCOLO USO DE KETAMINA EN DOLOR MAL CONTROLADO

Indicaciones

- Paciente con dolor grave que recibe dosis altas de opioides o presenta efectos secundarios
- Sospecha hiperalgesia inducida por opioides
- Dolor neuropático no controlado

Contraindicaciones

- Aumento de PIC
- Aumento de presión intraocular
- HTA severa
- Epilepsia
- Psicosis
- Vigilar función renal y hepática

PROPUESTA PROTOCOLO

EVOLUCIÓN CASO CLÍNICO

- UNIDAD DEL DOLOR: sospecha hiperalgesia inducida por opioides
- Ingreso en UCIP para descenso de dosis de opioide durante 24h con **KETAMINA**
- Se retira parche transdérmico de fentanilo la noche previa (mejoría del dolor)
- Se baja dosis de fentanilo un 50% + rescates mediante PCA (analgesia controlada por paciente)
- Se inicia ketamina: dosis inicial en bolo de 5mg + perfusión a 0,02 mg/kg/h
- Desaparición del dolor, no precisa dosis de rescate, no efectos secundarios
- Se retira perfusión de ketamina a las 24h sin incidencias
- Se realiza conversión de fentanilo iv a morfina oral retardada

EVOLUCIÓN CASO CLÍNICO

- Alta a domicilio con morfina oral acción retardada + rescates morfina oral+ gabapentina+ dexametasona + paracetamol + metamizol



- Ingreso en 15 días para nuevo descenso de dosis de opioides que cursa sin incidencias
- Alta con morfina oral retardada
- Se retira dexametasona



- Reinicio de quimioterapia → precisa aumentar dosis de morfina basal
- Se decide iniciar ketamina en solución oral presentando buena respuesta mantenida

CONCLUSIONES

- En Pediatría el dolor es un problema importante en pacientes oncológicos o crónicos complejos
- Sospechar hiperalgesia inducida por opioides ante necesidad de dosis crecientes de analgesia **sin apreciar mejoría** y tras descartar progresión de la enfermedad
- Prevalencia desconocida, etiología multifactorial → influencia del sistema glutaminérgico
- Diferentes estrategias de manejo: disminución dosis de opioide, rotación a otro fármaco, antagonistas receptor anti-NMDA
- Valorar el uso de ketamina a dosis sub-anestésicas en este tipo de pacientes

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lee M, Silverman S, Hansen H, Patel V, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. Pain Physician. 2011; 14:145-161
- Gil A, Moreno M, Sánchez-Rubio J, Molina T. Hiperálgesia asociada al tratamiento con opioides. Rev Soc Esp Dolor. 2014; 21: 259-269
- Yi P, Pryzbylowski P. Opioid induced hyperalgesia. Pain Med. 2015; 16: 32-36
- Altabás M, Montes E, Gavazzoni G. Tolerancia vs hiperálgesia inducida por opioides. Un reto en el manejo del dolor. Bolcan (Boletín canario de uso racional del medicamento). 2018; 10: 1-8.
- Protocolo uso Ketamina en paciente Oncológico (Unidad del Dolor HGUA)
- All gwent palliative medicine consultant group. Specialist guidelines for using ketamine. University Health Board [en línea] [25-09-2019]. Disponible en: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/documents/814/ketamine-specialistguidelinesonuse.pdf>