

TOLERANCIA VS HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES UN RETO EN EL MANEJO DEL DOLOR

SUMARIO



• INTRODUCCIÓN	1
• MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OPIOIDES	2
• CONCEPTOS CLAVE: Tolerancia Dependencia Adicción	2
• HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES (HIO) Diagnóstico diferencial entre tolerancia e HIO Opciones de terapéuticas en la HIO Abordaje terapéutico en la práctica clínica	4
• CONCLUSIONES	7
• BIBLIOGRAFÍA	7

INTRODUCCIÓN

Los efectos secundarios de los opioides pueden constituir un importante hándicap para la utilización de estos fármacos en la práctica clínica. Entre los más frecuentemente notificados y reconocidos se han descrito náuseas, vómitos, estreñimiento o depresión respiratoria, que en general son manejados correctamente por los facultativos. Existen otros efectos adversos, como la tolerancia, la dependencia, la adicción y la hiperalgesia inducida por opioides (HIO), cuyo manejo constituye un importante reto tanto diagnóstico como terapéutico, en los pacientes que reciben estos medicamentos.

La HIO puede interferir con la respuesta al tratamiento del dolor y aumentar el riesgo potencial de desarrollar abuso y adicción, por lo que saber reconocer el **síndrome de abstinencia** y los criterios de **adicción a los opioides** será fundamental para conseguir un correcto abordaje de los pacientes.

En el siguiente documento se abordarán las bases fisiopatológicas, el diagnóstico diferencial y el manejo de la Tolerancia y la HIO, a fin de ayudar a su manejo en la práctica clínica.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OPIOIDES

Los receptores opioides están localizados tanto a nivel del sistema nervioso central (SNC) como en las vías sensitivas periféricas. Se han identificado cinco clases de receptores, pero sólo se aceptan como auténticos tres de ellos: μ , κ y δ . Los receptores μ y κ son activados por los opioides exógenos y los δ por los péptidos **opioides endógenos** (endorfinas)¹. Los péptidos opioides endógenos se encuentran asociados a múltiples funciones fisiológicas, que en términos generales son beneficiosas para el individuo y la especie, como hacer ejercicio, comer o mantener relaciones sexuales. Al realizar estas actividades se liberan dichos péptidos endógenos activando un efecto de recompensa en el SNC, reforzando de forma positiva estos comportamientos, lo que aumenta las probabilidades de que se repitan, desempeñando así un papel fundamental en la autopreservación de la especie en términos evolutivos. Este efecto reforzador de la conducta por la activación de los receptores se puede reproducir con la utilización de opioides exógenos, lo que explica el condicionamiento adictivo con el uso reiterado de estos medicamentos².

Los **opioides exógenos** producen la inhibición del impulso nociceptivo gracias a la disminución de la liberación de neurotransmisores desde los terminales que conducen el impulso nervioso. Pero además tienen un efecto sobre el sistema límbico y córtex adyacente, disminuyendo la capacidad para integrar el componente emocional subjetivo que acompaña al dolor¹. Todo ello conlleva neuroadaptaciones celulares profundas, con aumento de las conexiones sinápticas excitatorias del sistema glutaminérgico, que se vuelven más insensibles al estímulo inhibitorio. Se produce en consecuencia una amplificación de los estímulos asociados al consumo de opioides, aumentando el deseo y la búsqueda de los mismos².

CONCEPTOS CLAVE

Para poder llevar a cabo el abordaje de la HIO, han de aclararse previamente una serie de conceptos clave, que el clínico debe conocer a fin de realizar un correcto diagnóstico diferencial para el manejo de ésta entidad.

La **tolerancia** se define como una disminución del efecto farmacológico tras la administración reiterada de opioides, lo que obligaría a aumentar la dosis del fármaco para conseguir la analgesia previa. Fisiopatológicamente depende de mecanismos bioquímicos de adaptación de las células nerviosas, en los que estaría implicada la inhibición de la producción de opioides endógenos, disminución del número de receptores de opioides y un aumento compensador de la adenilciclasa³. Por regla general, aparece en aquellos tratamientos que se prolongan más allá de 10 días y se desarrolla tanto para los efectos analgésicos como para otros efectos farmacológicos de los opioides (náuseas, depresión respiratoria, vómitos, euforia, disforia y sedación). Sin embargo, no se desarrolla tolerancia al estreñimiento y la miosis secundaria a la toma de estos fármacos.

La tolerancia por tanto se puede definir como la pérdida de potencia analgésica durante el uso prolongado de opioides, que conduciría a la necesidad de un aumento continuo de la dosis del fármaco para obtener el mismo efecto farmacológico que al inicio del tratamiento⁴.

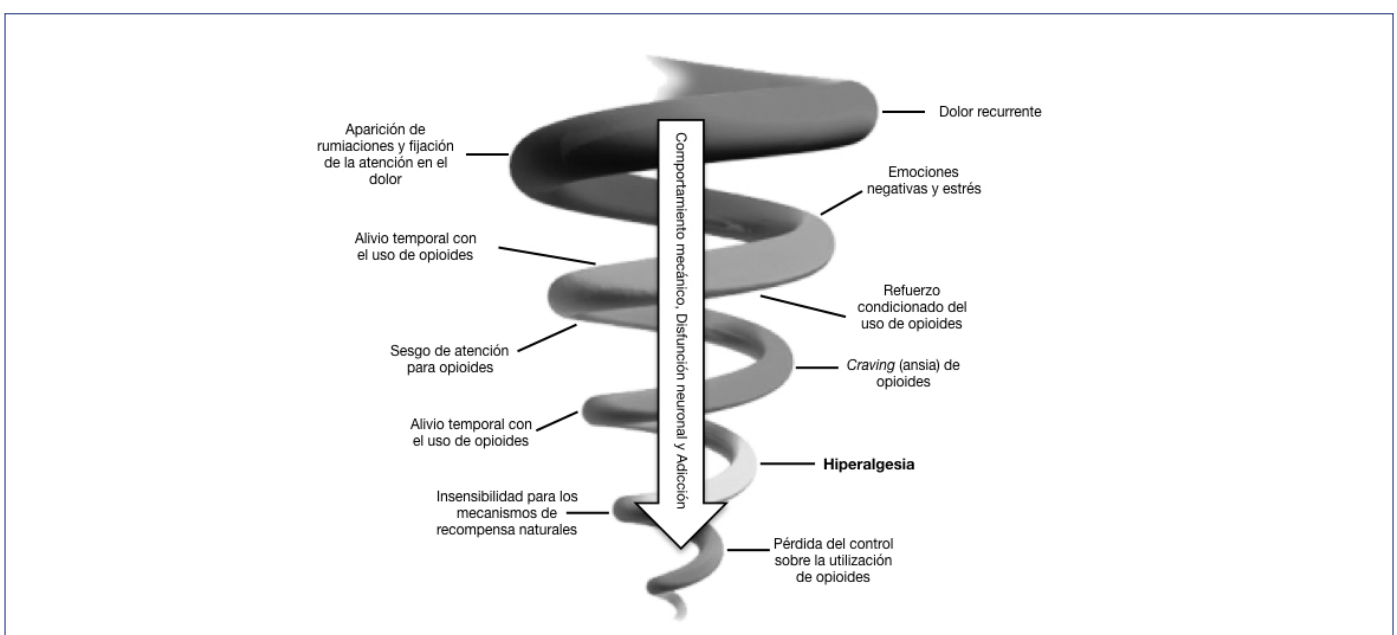
El **síndrome de abstinencia** es una reacción en el contexto de la **dependencia física** que producen estos fármacos de manera fisiológica⁵ y que se desencadena tras la interrupción brusca del tratamiento con opioides o al administrar un antagonista. Se manifiesta con la aparición de síntomas como disforia, trastornos gastrointestinales, dolores musculares, hiperalgesia, lagrimeo, rinorrea, midriasis, sudoración, piloerección, bostezos, fiebre e insomnio.

La **adicción a opioides**, según el DSM-5⁶ se define como un modelo problemático de consumo de opiáceos que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se presenta con al menos dos de los siguientes eventos en un plazo de 5 meses:

- Consumo de opiáceos con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
- Existencia de un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de opiáceos.
- Inversión de mucho tiempo en actividades necesarias para conseguir opiáceos, consumirlos o recuperarse de sus efectos.
- Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir opiáceos.
- Consumo recurrente de opiáceos que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
- Consumo continuado de opiáceos a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por sus efectos.
- Abandono o reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio debido al consumo de opiáceos.
- Consumo recurrente de opiáceos en situaciones en las que puede conllevar un riesgo físico.
- Se continúa con el consumo de opiáceos a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por ellos.
- **Tolerancia***, definida por algunos de los siguientes hechos:
 - Necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de opiáceos para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
 - Efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de un opiáceo
- **Abstinencia***, manifestada por algunos de los hechos siguientes:
 - Presencia de síndrome de abstinencia característico de los opiáceos.
 - Consumo de opiáceos o alguna sustancia similar para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

* No se consideran que se cumplen estos criterios en aquellos individuos que sólo toman opiáceos bajo supervisión médica adecuada.

Mientras que la **tolerancia** es un efecto fisiológico intrínseco del tratamiento con estos medicamentos y por lo tanto, esperado al utilizarlos, la **adicción** no es un resultado predecible de la prescripción de opioides. Los fármacos opioides, como se ha explicado en su mecanismo de acción, producen un efecto no solo analgésico, sino también ansiolítico y de bienestar, que refuerzan las conductas de utilización reiterada de los mismos, lo que podría conducir a un uso inadecuado en un porcentaje de pacientes². En 2013 Garland y col. propusieron un modelo que intenta explicar cómo se desarrollaría la adicción en estos casos⁷.



“Espiral descendente del dolor crónico y adicción a opioides traducido y adaptado de Garland y col.⁷”

HIPERALGESIA INDUCIDA POR OPIOIDES

La International Association for the Study of Pain (IASP) define la Hiperalgnesia, como una “respuesta aumentada a un estímulo que es normalmente doloroso”⁸.

La Hiperalgnesia Inducida por Opioides (HIO) es un estado paradójico en el que un individuo se vuelve más sensible al dolor después de la administración de estos fármacos, constituyendo una respuesta no esperada del tratamiento, por lo que se cataloga como un efecto adverso. Se produce en ausencia de progresión de la enfermedad o de síndrome de retirada⁹. La prevalencia de la HIO es desconocida, puede desarrollarse independientemente del patrón de uso de opioides, habiéndose descrito en consumos de forma crónica, como aguda (perioperatorio¹⁰), tanto con dosis altas de estos fármacos, como bajas y sin que influyan en su desarrollo el tipo de opioide o vía de administración elegida^{2,11}.

En los pacientes con dolor crónico no oncológico en tratamiento con analgésicos opioides se han descrito 3 tipos de hiperalgnesia¹²:

- Hiperalgnesia provocada por la propia lesión. En relación con el dolor neuropático, que puede persistir de forma crónica.
- Hiperalgnesia relacionada con la retirada del opioide. Se trata de un fenómeno que forma parte de los síntomas del síndrome de abstinencia a los analgésicos opioides, por su retirada brusca o por la administración de un antagonista.
- Hiperalgnesia Inducida por Opioides propiamente dicha.

El mecanismo fisiopatológico no está bien definido, se postula que estarían implicados múltiples factores, destacando el receptor NMDA activado por la liberación de glutamato y su interacción con los receptores *mu* opioides¹³, la modulación por la proteína-quinasa de calcio/calmodulina, el aumento en el número de nociceptores y la liberación de neurotransmisores excitadores². Todos los opioides pueden inducir hiperalgnesia, y como ya se reseñó en el BOLCAN “Uso adecuado de Opioides mayores en el dolor crónico no oncológico”¹⁴, la dispensación de estos medicamentos para el tratamiento del dolor se ha duplicado en los últimos 5 años en nuestra comunidad, por lo que es necesario tener un alto grado de sospecha, sobretodo en pacientes con mala evolución en el manejo de su dolor.

Para el **diagnóstico** de HIO es de utilidad conocer cómo se manifiesta clínicamente. Se presenta como un dolor más difuso, peor definido y con una distribución espacial más amplia que el dolor original que motivó el tratamiento con opioides¹⁵. Se suele localizar fuera de la zona del dolor principal y de forma característica, empeora con el aumento de la dosis del opioide. Este aumento de la sensibilidad a los estímulos dolorosos puede acompañarse de *alodinia* (hipersensibilidad a estímulos que en condiciones normales no provocan dolor: roce de la ropa, tacto suave...). Debe descartarse la progresión de la enfermedad o un agravamiento de la misma como causa de la aparición de esta sintomatología.

Criterios diagnósticos de la HIO¹⁶:

- Aumento de la intensidad del dolor durante el tratamiento crónico (o agudo) con opioides.
- Ausencia de progresión de la enfermedad.
- Ausencia de abstinencia clínica o farmacológica a opioides.
- Tolerancia descartada como factor causal (tras evaluar el dolor después de aumentar la dosis del opioide).
- Disminución de la intensidad del dolor después de la reducción de la dosis de opioides.
- Ausencia de evidencias de adicción a opioides.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE TOLERANCIA E HIO

En la HIO, característicamente, el aumento de la dosis de opioide producirá un empeoramiento del dolor. Por ello, el enfoque clínico ha de incluir realizar el diagnóstico diferencial con otras situaciones que se manifiestan de forma similar, como son, el desarrollo de *tolerancia*, *la dependencia física* en pacientes adictos, o el empeoramiento de la enfermedad de base. Esta discriminación es necesaria para optimizar el manejo terapéutico de este efecto adverso.

Cuando el paciente desarrolla **tolerancia** se produce una reaparición del dolor o aumenta la intensidad del mismo. La diferencia entre HIO y tolerancia se basa en las características de dicho dolor. En la tolerancia, el dolor reaparece con la misma intensidad que al principio del tratamiento, siendo descrito por el paciente como “el mismo dolor” que motivó la decisión de iniciar el tratamiento con un fármaco analgésico opioide. Típicamente este síntoma mejora al aumentar la dosis del fármaco. Sin embargo en la HIO se produce un empeoramiento significativo del dolor original, o la aparición de un dolor difuso, independiente, que paradójicamente no mejora o incluso empeora al aumentar la dosis del opioide⁹.

Tabla 1: Diferencias clínicas entre Tolerancia e HIO

	Definición	Características clínicas
TOLERANCIA	Pérdida de potencia analgésica durante el uso prolongado de opioides a una dosis estable del mismo	Reaparición del dolor con la misma intensidad que antes del tratamiento. El dolor, de forma característica suele ser igual que el que motivó el tratamiento con opioides
HIO	Estado paradójico de hipersensibilidad al dolor después de la administración de opioides.	Ausencia de progresión de la patología de base. Empeoramiento importante del dolor basal, o aparición de un dolor con características distintas al dolor basal (difuso, mal definido, localizado fuera de la zona del dolor original). Empeoramiento del dolor con la escalada de dosis de opioide.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA HIO

Actualmente, existen diferentes opciones propuestas para el manejo de esta entidad:

- **Disminución de la dosis de opioide / interrupción del tratamiento:**

Estudios recientes demuestran que el descenso de la dosis de opioides, incluso en terapias agresivas de desintoxicación, mediante el abandono rápido de estos fármacos consiguen mejorías en la disminución del dolor pasando de una puntuación de 7-8 a 2 en la escala EVA¹⁷. El problema de este abordaje puede radicar en la reticencia del paciente, debido a la paradoja de que el tratamiento pautado para su dolor sea el que le esté produciendo un aumento del mismo. Por ello es recomendable, incluir la HIO en la información que se aporta antes de iniciar un tratamiento farmacológico con opioides¹⁸, y explicar que el abordaje de esta entidad, si aparece puede incluir la retirada del fármaco que se le ha prescrito para disminuir su dolor.

- **Rotación de opioides:**

La variabilidad interindividual en el polimorfismo del receptor *mu* puede afectar a la forma de unión a dicho receptor de los distintos opioides y presentar un perfil de efectos adversos diferente en cada individuo¹⁹. Por tanto, se postula, que el cambio a otro fármaco opioide podría evitar los efectos adversos asociados al continuo incremento de dosis de un tratamiento opioide previamente pautado. Por lo que sería posible tratar la HIO con una rotación a otro fármaco, recomendándose asociar además una disminución de la dosis equianalgésica. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha podido constatar este hecho en ensayos clínicos controlados²⁰. Como alternativas propuestas de rotación se han utilizado en diferentes estudios, el cambio a metadona^{21,22, 23} dextrometorfano^{17,22}, y buprenorfina^{24,25}.

Tabla 2. Dosis equianalgésicas de opioides

Dosis equianalgésicas de opioides									
TRAMADOL ORAL / 24 h	150 mg	200 mg	300 mg		450 mg	600 mg	NO ADMINISTRAR DOSIS SUPERIORES		
TRAMADOL PARENTERAL / 24 h			200 mg		300 mg	400 mg	NO ADMINISTRAR DOSIS SUPERIORES		
MORFINA ORAL / 24 h	10-30 mg	40 mg	60 mg	80 mg	90 mg	120 mg	180 mg	240 mg	360 mg
MORFINA SUBCUTÁNEA / 24 h	15 mg		30 mg		45 mg	60 mg	90 mg	120 mg	180 mg
MORFINA INTRAVENOSA / 24 h	10 mg		20 mg		30 mg	40 mg	60 mg	80 mg	120 mg
FENTANILO PARCHE TRANSDERMICO	12,5 mcg/h		25 mcg/h		37,5 mcg/h	50 mcg/h	75 mcg/h	100 mcg/h	
BUPRENORFINA SUBLINGUAL / 24 h			0,8 mg		1,2 mg	1,6 mg		3,2 mg	-
OXICODONA ORAL / 24 h	10-15 mg	20 mg	20-40 mg	40 mg	45 mg	60 mg	80-100 mg	120-135 mg	
HIDROMORFONA ORAL / 24 h	4 mg		8 mg		12 mg	16 mg	24 mg	32 mg	40 mg
TAPENTADOL RETARD ORAL / 24 h		100 mg		200 mg		300 mg			

Dosis equianalgésicas de los diferentes fármacos opioides¹⁴ (BOLCAN)

• **Otros tratamientos farmacológicos:**

Se han propuesto otras alternativas farmacológicas como sustitutos o en asociación al tratamiento opioide de base para el manejo de esta entidad. Entre ellos se encuentran el uso de antagonistas del receptor NMDA (ketamina^{26,27,28,29} sulfato de magnesio³⁰) y propofol^{31,32} que quedarían reservados para tratamientos de la HIO, en un segundo nivel de atención, por tratarse de fármacos que precisan de un manejo preferentemente hospitalario. También se han llevado a cabo estudios con gabapentina^{33,34}, AINEs^{22,35} (ibuprofeno, ketorolaco o lornoxicam)^{36,37} y $\alpha 2$ -antagonistas^{38,39,40}.

ABORDAJE TERAPÉUTICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Frente a todas las estrategias terapéuticas posibles, algunas revisiones proponen el siguiente algoritmo de abordaje para ayuda al diagnóstico y tratamiento de la HIO³²:

1. En primer lugar, ha de descartarse que se trate de un empeoramiento o evolución de la enfermedad de base. Realizando una buena anamnesis del dolor para catalogarlo de forma adecuada.
2. Si se sospecha que puede tratarse de **tolerancia** al tratamiento, se ensayará un aumento de la dosis del opioide, valorando si existe un aumento de la eficacia.
3. Asimismo, debe evaluarse siempre la posibilidad de un mal uso por parte del paciente y el riesgo de que se esté desarrollando un **problema de adicción** (los criterios diagnósticos de esta entidad ya se han expuesto en el apartado correspondiente).
4. En la situación en la que se hayan descartado los puntos previos y ante la sospecha de **HIO**, la primera medida a adoptar, con el consenso del paciente será la reducción o abandono del tratamiento con opioides.
5. Ante la imposibilidad de un descenso de la dosis o de la finalización del tratamiento puede optarse por una rotación de opioides. En el cambio de dosis del fármaco pautado a la equivalente del elegido como sustituto, se recomienda hacerlo con un descenso de la dosis equianalgésica. Los fármacos más estudiados para el tratamiento de la HIO son la buprenorfina y la metadona, que podrían mitigar o disminuir la sintomatología de este cuadro clínico.
6. En caso de fallo de las estrategias anteriores podría valorarse un tratamiento que incluya un antagonista específico del receptor de NMDA o una terapia combinada con inhibidores de la COX.

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)

CONCLUSIONES

La HIO es un efecto indeseado del tratamiento con opioides en el que se produce un estado paradójico de hipersensibilidad a los estímulos dolorosos. El factor de riesgo principal para su aparición es la administración de estos analgésicos, independientemente del tipo de opioide, posología o régimen terapéutico indicado (aparece en tratamientos tanto agudos como crónicos, con distintas dosis y en diferentes vías de administración).

La HIO puede confundirse con el desarrollo de tolerancia al tratamiento por parte del paciente, sin embargo en la HIO el dolor empeora con el aumento de la dosis del analgésico opiáceo, mientras que en el caso de la tolerancia se produciría una mejoría del mismo con el incremento de dosis. Por otro lado, siempre ha de valorarse la posibilidad de un mal uso por parte del paciente de estos medicamentos, estando encuadrada esta “*falta de eficacia*” del tratamiento analgésico dentro de un problema de *adicción a los opioides*.

Debido a que se trata de un efecto adverso para el cuál ha de tenerse siempre un alto grado de sospecha clínica, la HIO debe incluirse de forma sistemática en el diagnóstico diferencial de todo paciente que reciba tratamiento con analgésicos opioides y en el que no se produzca una adecuada respuesta terapéutica. Ha de descartarse previamente que se trate de la evolución/empeoramiento de la patología de base y/o la asociación de factores que disminuyen la tolerancia al dolor, como el miedo y la ansiedad. En los pacientes con HIO la reducción de la dosis del opioide puede ser beneficiosa, ya que de forma característica produce una mejoría de la sintomatología dolorosa en estos casos. Otra alternativa terapéutica para el manejo de la HIO sería la rotación a un opioide de diferente clase, la asociación al tratamiento de otro tipo de analgésico⁴¹ o incluso, la interrupción del tratamiento con opioides. En el caso de optar por la rotación de opioides es recomendable tener en consideración que el cambio a metadona requiere de la supervisión de personal experimentado, en un segundo nivel de atención y preferiblemente en unidades específicas de cuidados paliativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. A. Valdivielso Serna. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIa): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos opioides. *An Esp Pediatr* 1998;48:429-440
2. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*, 2005; 162: 1403-1413.
3. García Robles J, Barba Alonso G, Sánchez Aniceto G et al: Bases moleculares de la tolerancia, dependencia física y adicción a opioides, *JANO* 1988; 34:51-54.
4. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008; 11(2 Supl.): S105-20
5. Richebe P, Beaulieu P. Perioperative pain management in the patient treated with opioids: Continuing professional development. *Can J Anaesth* 2009;56(12):969-81.
6. Kupfer, D. J., Regier, D. A., Arango et al. American Psychiatric Association (2014). *DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5a ed.)* Editorial Médica Panamericana. ISBN 9788498358100.
7. Garland EL, Froeliger B, Zeidan F. The Downward Spiral of Chronic Pain. Prescription Opioid Misuse, and Addiction: Cognitive, Affective, and Neuropsychopharmacologic Pathways. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37(10 Pt 2):2597-607.
8. H. Merskey and N. Bogduk “Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage” (pp 209-214) *Classification of Chronic Pain, Second Edition*, edited by IASP Press, Seattle, © 1994.
9. Gil Martín A, Moreno García M, Sánchez-Rubio Ferrández J. Hiperalgnesia asociada al tratamiento con opioides. *Rev Soc Esp Dolor*. 2014;21:259-69

10. M. Cortinas Saenz, M. Geronimo Pardo, M. L. Cortinas Saenz. Tolerancia aguda a opioides e hiperalgnesia postoperatoria tras breve infusión de remifentanilo controlados con analgesia multimodal. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* 2008; 55: 40-42
11. Adewumi AD, Staats CE, Hollingworth SA. Prescription opioid fatalities: examining why the healer could be the culprit. *Drug Saf.* 2018 23 de mayo.
12. Jesús A. Álvarez Mazariegos, Sabela Calvete Waldomar, Rosa Mª Fernández-Marcote Sánchez-Mayoral, Josep Guardia Serecigni, Ana I. Henche Ruiz, Anna Lligoña Garreta, Ana I. López Lazcano, Manuela Monleón Just, Francisco Pascual Pastor, Carmen Sala Añó, Calixto Sánchez Pérez, Albert Tuca Rodríguez. *Socidrogalcohol, SEMFyC, FAECAP, SECPAL, MSSSI. Guía de consenso para El buen uso de analgésicos opioides >Gestión de riesgos y beneficios.* Valencia, Editorial Socidrogalcohol. 2017. ISBN: 9788494573743.
13. Stoicea N, Rusell D, Weidner G. Opioid-induced hyperalgesia in chronic pain patients and the mitigating effects of gabapentina. *Front Pharmacol.* 2015; 6:1-6
14. BOLCAN Vol.8 Nº2 Septiembre de 2016 "Uso adecuado de opioides mayores en el dolor crónico no oncológico"
15. Plínio da Cunha Leal, Jefferson Clivatti, Joao Batista Santos García. Hiperalgnesia inducida por opioides. *Rev Bras Anesthesiol* 2010; 60: 6: 355-359
16. Arout CA, Edens E, Petrakis IL. Targeting opioide-Induced Hyperalgesia in Clinical Treatment: Neurobiological Considerations. *CNS Drugs.* 2015; 29(6):465-486
17. Siniscalchi A, Piraccini E, Miklosova Z. Opioid-induced hyperalgesia and rapid opioid detoxification after tacrolimus administration. *Anesth Analg* 2008;106(2):645-6.
18. Youssef F, Pater A, Shehata M. Opioid-Induced Hyperalgesia. *J Pain Relief.* 2015 May; 4(3):183 doi:10.4172/2167-0846.1000183.
19. 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.
20. Tompkins DA, Campbell CM. Opioid-induced hyperalgesia: Clinically relevant or extraneous research phenomenon? *Curr Pain Headache Rep* 2011;15(2):129-36.
21. Salpeter SR, Buckley JS, Bruera E. The use of very-lowdose methadone for palliative pain control and the prevention of opioid hyperalgesia. *J Palliat Med* 2013;16(6):616-22.
22. Centeno Cortes C, Olier Garate C. Hyperalgnesia in patients treated with opioids with cancer pain. *Med Clin (Barc)* 2009;133(18):725-6.
23. Vorobeychik Y, Chen L, Bush MC. Improved opioid analgesic effect following opioid dose reduction. *Pain Med* 2008;9(6):724-7.
24. Andresen T, Staahl C, Oksche A. Effect of transdermal opioids in experimentally induced superficial, deep and hyperalgnesic pain. *Br J Pharmacol* 2011;164(3):934-45.
25. Takahashi T, Okubo K, Kojima S et al. Antihyperalgnesic 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. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgnesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008;24(6):479-96.
27. Carstensen M, Moller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: A qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth* 2010;104(4):401-6.
28. Hong BH, Lee WY, Kim YH. Effects of intraoperative low dose ketamine on remifentanil-induced hyperalgnesia in gynecologic surgery with sevoflurane anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2011;61(3):238-43.
29. Quinlan J. The use of a subanesthetic infusion of intravenous ketamine to allow withdrawal of medically prescribed opioids in people with chronic pain, opioid tolerance and hyperalgnesia: Outcome at 6 months. *Pain Med* 2012;13(11):1524-5.
30. Lee C, Song YK, Jeong HM. The effects of magnesium sulfate infiltration on perioperative opioid consumption and opioid-induced hyperalgnesia in patients undergoing robot-assisted laparoscopic prostatectomy with remifentanil-based anesthesia. *Korean J Anesthesiol* 2011;61(3):244-50
31. Singler B, Troster A, Manering N. Modulation of remifentanil-induced postinfusion hyperalgnesia by propofol. *Anesth Analg* 2007;104(6):1397-403
32. Wang QY, Cao JL, Zeng YM. GABAA receptor partially mediated propofol-induced hyperalgnesia at supraspinal level and analgesia at spinal cord level in rats. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25(12):1619-25.
33. Compton P, Kehoe P, Sinha K. Gabapentin improves cold-pressor pain responses in methadone-maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 2010;109(1-3):213-9.
34. Van Elstraete AC, Sitbon P, Mazoit JX. Gabapentin prevents delayed and long-lasting hyperalgnesia induced by fentanyl in rats. *Anesthesiology* 2008;108(3):484-94.
35. Lee M, Silverman SM, Hansen H. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgnesia. *Pain Physician* 2011;14(2):145-61.
36. Xuerong Y, Yuguang H, Xia J. Ketamine and lornoxicam for preventing a fentanyl-induced increase in postoperative morphine requirement. *Anesth Analg* 2008;107(6):2032-7.
37. Akbari E. The role of cyclo-oxygenase inhibitors in attenuating opioid-induced tolerance, hyperalgnesia, and dependence. *Med Hypotheses* 2012;78(1):102-6.
38. Koppert W, Sittl R, Scheuber K. Differential modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgnesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology* 2003;99(1):152-9.
39. Belgrade M, Hall S. Dexmedetomidine infusion for the management of opioid-induced hyperalgnesia. *Pain Med* 2010;11(12):1819-26.
40. Zheng Y, Cui S, Liu Y et al. Dexmedetomidine prevents remifentanil-induced postoperative hyperalgnesia and decreases spinal tyrosine phosphorylation of N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit. *Brain Res Bull* 2012;87(4-5):427-31.
41. Leal Pda C, Clivatti J, Garcia JB. Opioid-induced hiperalgnesia. *Rev Bras Anesthesiol* 2010;60(6):639-47,355-9

Autores: María Altabás Betancor, Erika Montes Gómez, Giulia Gavazzoni

Comité Editorial:

- Presidente** Alberto Talavera Déniz (Jefe de Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).
- Vocales** Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación). Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica). María Altabas Betancor (Médico de Familia). Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica). Elena López Muñoz (Farmacéutica). Ángela Martín Morales (Farmacéutica). Mª Elidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica).
- Coordinadora** Erika Montes Gómez (Medico de Familia).

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD.
ISSN: 1889-0938. **Depósito Legal:** GC 1102-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>

