

Hiperalgnesia inducida por opioides: La respuesta paradójica

Dra. María Alejandra Alvarado-Rendón
Hospital General Regional No.1, IMSS. Morelia Michoacán.

Resumen

Numerosos informes clínicos, demuestran que existe una entidad clínica conocida como hiperalgnesia inducida por opioides, la cual se ha observado tanto en modelos experimentales en animales como en humanos. Está claro que los opioides pueden activar los sistemas inhibitorios y los sistemas de facilitación del dolor. La hipersensibilidad al dolor se ha atribuido a un predominio franco de los mecanismos pronociceptivos. Se trata de una respuesta paradójica a un agonista opioide, por el cual en lugar de un efecto analgésico o antinociceptivo, existe un aumento en la percepción del dolor. Es decir se trata de una serie de cambios neuroplásticos del SNC tanto periférico como central, que permiten una sensibilización de las vías pronociceptivas. El tratamiento incluye, rotación del opioide, ketamina, metadona, COX-2, propofol, y clonidina.

Palabras clave. Hiperalgnesia inducida por opioides, tolerancia a opioides, sensibilidad a los opioides, eventos adversos, vías pronociceptivas.

Abstract

Numerous clinical reports show that there is a clinical entity known as hyperalgnesia induced by opioids, which has been observed both in experimental models in animals and in humans. It is clear that opioids can activate the inhibitory systems and pain facilitation systems. Hypersensitivity to pain has been attributed to a predominance of franco pronociceptivos mechanisms. It is a paradoxical response to an agonist opioid, which instead of an analgesic effector Antinociceptive, there is an increase in the perception of pain. There is a series of changes both peripheral and central CNS neuroplásticos, allowing a sensitization of the vías pronociceptivas. The treatment involves rotation of the opioid, ketamine, methadone, COX-2, propofol, and clonidine.

Key Words. Opioid-induced hyperalgnesia, opioid tolerance, opioid sensitivity, adverse events, pronociceptive pathways.

Introducción

Los opioides son la piedra angular para el tratamiento del dolor moderado a severo, tanto en el dolor agudo como en el dolor crónico. Sin embargo los opioides pueden producir varios efectos secundarios importantes, que van desde náusea y vómito hasta depresión respiratoria y muerte. Recientemente se ha demostrado otro efecto importante desagradable de los opioides, que confunde a la mayoría de los clínicos. Complicación que hasta en los últimos cinco años ha sido demostrada, en humanos, y animales de experimentación. Nos referimos a la hiperalgnesia inducida por opioides (HIO) la cual se define como un estado de sensibilización nociceptiva causada por la exposición a opioides¹. Es decir se trata de una entidad en donde existe un aumento a la sensibilidad al dolor, causada por la exposición al opioide, afectando de forma negativa el tratamiento del dolor. Estamos frente a una respuesta paradójica, poco probable pero existente. Otra definición de HIO se refiere a un aumento de la respuesta a un estímulo que normalmente no es doloroso. Es decir se trata de una serie de cambios neuroplásticos del SNC tanto periféricos como centrales, que permiten una sensibilización de las vías pronociceptivas. Las circunstancias por las cuales puede ocurrir este fenómeno, no está totalmente claro, implica una serie de mecanismos fisiopatológicos que pueden contribuir a la incomodidad del paciente, con consecuencias dañinas para la salud.

Cinco mecanismos se encuentran involucrados en la génesis de esta complicación, por una parte el sistema glutamérgico, a nivel central espinal, produce una

activación de receptores NMDA. Luego unas sustancias llamadas dinorfinas espinales o centrales, que son neuropeptidos excitatorios, se liberan ante la presencia de grandes dosis de opioides o situaciones de abstinencia. En tercer lugar la activación de las vías descendentes facilitadoras. Estos tres mecanismos son hasta la fecha los mecanismos más conocidos y probables, sin embargo existen otros no menos importantes, pero más complicados para el clínico, como es la participación de algún elemento o mecanismo genético.

Otra hipótesis en la génesis de la HIO, es que el receptor NMDA incluye activación, inhibición del sistema de transporte del glutamato, facilitación del calcio intracelular a través de la proteína cinasa C². Es decir que la HIO se describe como una entidad neurológicamente multifactorial. Parece ser que el sistema neurobiológico que responde a la administración de opioides para proveer analgesia, puede cambiar con el tiempo, produciendo aumento de la nocicepción especialmente cuando se disminuyen las dosis del opioide³.

Este síndrome de HIO o entidad clínica poco conocida, sea reproducido tanto en animales de experimentación como en los humanos, en los primeros ha sido reproducible con diferentes opioides y situaciones clínicas, en el hombre se ha descrito tanto en el tratamiento del dolor crónico como agudo, y por cualquiera de las vías posibles de administración de los opioides, también se ha observado en los periodos de abstinencia en pacientes bajo tratamiento con metadona, para la detoxificación de opioides.

Epidemiología

La prevalencia de HIO no ha sido reportada, algunos autores han ofrecido observaciones anecdóticas, sobre que no es una complicación o entidad rara, sugiriendo que la HIO esta sub reportada en la clínica. En un estudio de 197 pacientes con dolor crónico y uso de opioides, reporto que el 27.6% de ellos requirió un incremento de dosis de opioides, que pudieran no ser atribuidos a empeoramiento de la enfermedad.

Escenario clínico

La primera condición para desarrollar HIO es la presencia de un opioide en el dolor crónico, sin embargo esta también descrito en el tratamiento del dolor agudo, la administración de grandes dosis de opioides por periodos prolongados o cortos, ha mostrado una mayor incidencia de este síndrome.

Se trata de una respuesta paradójica secundaria a la administración de una sustancia opioide agonista, en lugar de producir un efecto analgésico importante o antinociceptivo, existe un aumento en la percepción del dolor. El incremento de dolor puede presentarse en el área inicial del dolor o en la herida quirúrgica (en el caso del dolor quirúrgico) o producir un aumento generalizado de dolor (alodinia), a menudo asociado con características de dolor neuropático. Parece ser que el sustrato fisiopatológico, puede ser el mismo que la tolerancia a los opioides, sin embargo la diferencia entre tolerancia e HIO, se encuentra en que la primera requiere una mayor dosis del medicamento para obtener el efecto analgésico deseado, sin que exista un aumento del dolor como tal, en el segundo caso a pesar de incrementar la dosis del opioide, persiste el dolor y la irritabilidad. En conjunto estos datos apoyan la noción de que un tratamiento con opioides prolongado, se traduce en la pérdida del efecto antinociceptivo de los opioides, pero además se trata de un signo negativo de la adaptación del sistema de desensibilización. También conduce a la activación de un sistema pronociceptivo que se manifiesta como una reducción del umbral nociceptivo. El principal efecto de los opioides es inhibitorio en varios lugares de las vías nociceptivas, entonces como es posible que los propios opioides puedan causar o conducir a la sensibilización del SNC, es decir, hablamos de dos procesos celulares opuestos. Este síndrome de HIO o entidad clínica poco conocida, se presenta tanto animales de experimentación como en humanos, en los primeros ha sido reproducible bajo diferentes opioides y situaciones clínicas, en el hombre consumidor habitual de algún tipo de opioides, se ha observado en los periodos de abstinencia o en pacientes bajo tratamiento con metadona, para la detoxificación.

La HIO se asocia a sensibilización central con una reducción en el límite del dolor, expansión del campo receptivo, se presenta una desviación de la curva dosis/efecto hacia abajo, o sea, que el efecto analgésico disminuye a lo largo del tiempo con una determinada dosis de opioide, no existiendo una mejoría con el aumento de la dosis, al contrario puede ocurrir el empeoramiento del dolor. El dolor es más intenso que el original o inicial, y se define parcamente en términos de calidad y ubicación con una reducción del límite y de la tolerabilidad⁴.

La tolerancia se puede definir como un fenómeno por medio del cual la exposición al opioide conlleva a la reducción de su efecto, exigiendo mayores dosis para mantenerlo, o sea, el organismo tolerante es menos

susceptible al efecto farmacológico de un fármaco. Refleja una reducción de la sensibilidad al opioide, que ocurre por la desensibilización de la vía anti-nociceptiva. En la tolerancia existe una desviación de la curva dosis/efecto hacia la derecha. Se caracteriza por la reducción de la potencia analgésica y por la mejoría con el aumento de la dosis de la medicación o con el cambio del opioide. Farmacológicamente son fenómenos opuestos, distintos, pueden involucrar mecanismos celulares diferentes y opuestos, con la desensibilización (tolerancia) y la sensibilización HIO. En la dependencia física del opioide la hiperalgesia se presenta durante la fase de abstinencia del opioide. En la práctica clínica la distinción de los dos fenómenos clínicos, es difícil y en algunos casos puede ser imposible.

La función principal de los opioides, es controlar, prevenir o evitar el dolor, sin embargo paradójicamente los opioides pueden producir una mayor sensibilidad al dolor, resultado de ello es un síndrome de mayor dolor que el inicial, al principio de la terapia los opioides provocan un efecto analgésico y posteriormente desencadenan el fenómeno de HIO. Recientes investigaciones sugieren que los opioides pueden producir otros problemas⁵, frecuentemente no diagnosticado, y confundido con tolerancia a opioides. Pacientes que reciben opioides para control del dolor, pero que pueden llegar a producir mayor sensibilidad al dolor, como resultado directo de la terapia con opioides. Es decir que los opioides pueden ser como una espada de doble filo. La mayoría de la HIO se presenta durante el mantenimiento de la terapia con opioides, durante la abstinencia de los mismos, o por el uso de dosis bajas. Cuadro 1.

Cuadro 1. Diferencias clínicas entre tolerancia e HIO

Parámetro	Tolerancia	HIO
Causa	Opioide	Opioide
Dolor	Presente	Presente
Dosis mayores de opioide	Requiere y produce un efecto clínico	No responde
Terapia con opioides	Efectivo	Empeoramiento
Analgesia	Efectiva	No es efectiva
Alodinia/sensibilización central	No hay	Presente
Rotación de opioide	No mejora	Mejora

Hay varias teorías que intentan explicar el origen de la hiperalgesia inducida por opioides. Veamos las más importantes.

1. HIO durante el mantenimiento y la supresión de opioides.

La HIO aparece más frecuentemente como una consecuencia de la supresión o durante el mantenimiento de la terapia con opioides. Desde 1970 se conoce que la administración de opioides puede incrementar la sensibilidad al dolor y potencialmente puede agravar el dolor preexistente. Lo anterior se ha visto en pacientes que ingieren metadona como parte del tratamiento para detoxificación, en adictos a los opioides, igualmente se ha visto en pacientes postoperados y en humanos voluntarios, en fase de experimentación. En los adictos a los opioides que reciben metadona presentan mayor sensibilidad al dolor por presión del frío, que aquellos adictos sin tratamiento con metadona. La hiperalgesia a la presión mecánica y a la estimulación eléctrica no mostro diferencias.

2. Pacientes bajo cirugía.

Hay dos estudios controlados en donde se reportó agravamiento del dolor postoperatorio, a pesar de incrementar el consumo de opioides, en pacientes que recibieron un alto y bajo consumo de este tipo de medicamentos durante la cirugía. La sugerencia es que existe una relación entre dosis y el fenómeno observado de HIO.

3. Estudios experimentales en voluntarios humanos.

El primer estudio exploró el efecto de la infusión de opioides por tiempos cortos, produciendo pequeñas lesiones en la piel, reproduciendo hiperalgesia antes de iniciar la infusión del medicamento, el segundo grupo exploró el efecto de los antagonistas de los opioides que produjo supresión de opioides, estos últimos mostraron mayor dolor a la presión del frío en aquellos voluntarios que fueron dependientes de los opioides. Varios investigadores han observado un agravamiento de la hiperalgesia preexistente después de 30 a 90 minutos de recibir infusiones de algún opioides de acción corta, la presencia de dolor fue de 1.4 a 2.2 veces mayor en el área de la piel comparada con la medida del dolor preexistente. El agravamiento del dolor fue 4 horas después de haber parado la infusión de remifentanilo⁶. Es importante aclarar que también con la administración de opioides intratecales, se ha desarrollado la HIO, incluso varios días después de la supresión del opioide.

Papel de la dinorfina espinal

La dinorfina espinal juega un papel importante en la tolerancia a los opioides y la sensibilización anormal del dolor. La dinorfina espinal aumenta después de un periodo de infusión continua con un agonista de receptores Mu. También existe un aumento en la liberación y síntesis de neuropeptidos excitatorios espinales, tales como el gen relacionado con el péptido de calcitonina. Es decir que la

administración de opioides induce un proceso pronociceptivo, en parte mediante el aumento de la síntesis de neuropeptidos excitatorios y facilita su liberación a la estimulación periférica.

Papel de la facilitación descendente

Uno de los mecanismos comunes descritos en la HIO es la activación de vías descendentes facilitadoras del RVM, el subconjunto de neuronas tienen una única respuesta a los opioides, estas actividades pueden facilitar el proceso nociceptivo, por lo que las lesiones de las vías descendentes dirección al cordón espinal, previene el incremento visto en los neuropeptidos excitatorios.

El subconjunto de neuronas (células on off) dentro de la medula rostral ventromedial tiene patrones característicos de respuesta a los opioides. Sus actividades pueden contribuir a los mecanismos de facilitación descendente que influyen a nivel espinal al procesamiento nociceptivo.

Sistema glutaminérgico central

Entre los mecanismos propuestos para explicar la HIO o desensibilización. El sistema glutaminérgico central es el más común y posiblemente la mayoría de los estudios lo involucran en su descripción.

El neurotransmisor excitatorio del NMDA juega un papel central en el desarrollo de la HIO, los datos sugieren que la desensibilización o tolerancia farmacológica se presenta con los siguientes mecanismos. La activación de receptores de aminoácidos excitatorios tales como el receptor N-metil-D aspartato (NMDA) ha sido implicada en los mecanismos farmacológicos de tolerancia a los opioides. Las observaciones están basadas en los siguientes hechos. La inhibición de los receptores NMDA impide el desarrollo de ambos, tolerancia e HIO. En **segundo** lugar la perturbación de la actividad del transportador de glutamato espinal, que regula disponibilidad extracelular de glutamato, modula el desarrollo de tolerancia a la morfina y la sensibilidad al dolor asociado. En **tercer** lugar, el calcio regula proteínas cinasa C (PKC) intracelulares, es probable que sea un enlace intracelular entre mecanismos de tolerancia y la HIO. En **cuarto** lugar, conexiones entre los mecanismos neuronales de la tolerancia a los opioides y el dolor patológico pueden existir y contribuir a la reducción del dolor exacerbado y la eficacia analgésica de los opioides en tales circunstancias. En **quinto** lugar, la administración prolongada de morfina induce neurotoxicidad mediada por el receptor NMDA, generando apoptosis y muerte celular, que es, al menos en parte, lo que contribuye a la tolerancia a la morfina y la sensibilidad anormal al dolor⁷.

Influencias genéticas

Se describen tres posibles genotipos de este polimorfismo representando la sustitución del ácido amino-valino para metionina. La ruptura de noradrenalina y dopamina es

cuatro veces mayor para el aleato de valina, que para la metionina. Este polimorfismo ha sido asociado a memoria, ansiedad y regulación del dolor.

Disminución de la recaptura y aumento de la respuesta nociceptiva

Entre los muchos mecanismos propuestos para explicar este mecanismo, la disminución de la recaptura de neurotransmisores de las fibras aferentes primarias, ha sido considerada como el mecanismo más común, junto con una mayor capacidad de respuesta de las neuronas espinales para neurotransmisores nociceptivos como la sustancia P y el glutamato.

Tiempo de presentación.

La hiperalgesia puede presentarse en la mayoría de las veces, en las primeras horas después de la supresión del opioide, esta puede variar entre dos a tres horas⁸, Sin embargo se ha observado cinco días después de usar grandes dosis de opioides de dos a cinco días.

Mecanismo de producción de la HIO

Es probable que múltiples factores y mecanismos contribuyan a la producción de la HIO por ejemplo, el sistema anti-analgésico, la alteración de los receptores NMDA y los segundos mensajeros intracelulares, la activación de COX espinal, liberación de aminoácidos excitatorios, la reducción de neurotransmisores inhibitorios, el aumento de la fosforilación y la facilitación descendente. Ocurren alteraciones neuroplásticas en el sistema nervioso periférico y central, con la sensibilización de las vías propioceptivas. Los receptores NMDA pueden ser activados por opioides que actúan como neurotransmisores excitatorios, causando entrada de calcio en la célula y sensibilización central. La entrada de calcio provoca un aumento de la actividad de la proteínocinasa-c, forforilación e inactividad de los receptores opioides, como también causa un aumento del óxido nítrico. La activación de la proteínocinasa-c causa la forforilación de los receptores NMDA, con la retirada del magnesio de los canales y el aumento de la entrada de calcio.

Aumento de péptidos antiopioides

Los aminoácidos excitatorios están involucrados en el proceso de hiperalgesia, la HIO ha sido asociada al aumento de la colecistocinina péptido relacionado con el gen de lactocinina (CGRP), sustancia P y nociceptiva en la medula rostral ventromedial, debido al aumento de la expresión de los receptores opioides excitatorios, en detrimento de los receptores opioides inhibitorios.

Otros mecanismos

Las prostaglandinas también pueden tener alguna importancia. Las citosinas y las quinolinas, también

pueden ser relevantes en el desarrollo de la HIO, los opioides activan la liberación de las citosinas. Se observa un aumento de la proteína fos-C en neuronas sensibles de la médula. El sistema óxido nítrico sintasa y la hemoxigenasa pueden estar involucrados en la HIO. Un posible mecanismo es la reducción del control inhibitorio glicinérgico.

Factores relacionados con la hiperalgesia

Dosis. La exposición a grandes dosis de opioides parece estar asociado con la HIO. Por ejemplo grandes dosis de remifentanilo intraoperatorio causan aumento de dolor postoperatorio, sin embargo la HIO se ha observado con la interrupción de la infusión del remifentanilo. Sin embargo la HIO también ha sido observada con una pequeña dosis de fentanil en un periodo de mantenimiento en un individuo dependiente. La oxycodona y la metadona también han sido escenario de HIO.

Tipo de opioide

Para el desarrollo de la HIO son necesario algunas condiciones en la molécula como estructura de fenantreno, hidrogeno en la posición 14 conexiones éter, uno o ningún grupo metilo vinculado al nitrógeno, y la posición 3-OH libre o conjugada. Pero también se ha observado HIO en estructuras piperidínicos como el fentanilo, parece que la acción en los receptores mu es significativa. Otro factor importante es que en la mayoría de los casos se presenta con opioides de corta duración de acción del opioide como el remifentanilo. Por otra parte la morfina parece estar implicada en la HIO, que involucra dolor crónico, con la posibilidad de que el metabolito morfina-3 glicorónido pueda contribuir a su presentación. La morfina es principalmente metabolizada en el hígado, pero también se metaboliza en el SNC, en el humano 44%-55% de la morfina se metaboliza en morfina 3-glucorónido (M3G), 9-15% se metaboliza a morfina 6- glicorónido (M6G), 8-10% es excretado en la orina como morfina y el resto convertido dentro de numerosos metabolitos menores. El M6G, es un agonista del receptor μ opioide y más potente analgésico aún que la morfina. El M3G ha sido reportado que aumenta el dolor, aunque los mecanismos son desconocidos.

Los estudios de sulfato de morfina indican que una respuesta proinflamatoria opuesta a la analgesia de morfina y los marcadores de microglía y astrocitos son sobre regulados después de la administración repetida de morfina y esta respuesta puede estar asociada a proteínas proinflamatorias denominadas TRI-4 o de alarma, lo que sugiere que este mismo proceso inflamatorio, parecido al choque endotóxico, hipovolémico es compartido a nivel inmunológico y no únicamente a nivel de receptor, si no que el M3G es capaz de alterar esta situación y desencadenar este proceso inflamatorio⁹. Se ha observado HIO después de 4 semanas de exposición a

dosis moderadas de morfina de 75 mg diarios. También existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con otros opioides¹⁰.

Duración del uso y de la hiperalgesia

La HIO se hace más evidente en la administración prolongada de opioides. El uso crónico de la morfina por vía oral durante cuatro semanas se asoció a la hiperalgesia. También se ha observado con el uso corto durante la operación. Algunos estudios en ratones, tratados con grandes dosis de morfina y fentanil por vía venosa durante una hora y la presentación de la hiperalgesia fue de dos a tres horas.

Forma y vía de infusión.

Están implicadas varias vías de administración y el dolor se presenta durante la infusión continua del opioide, contrario a la hipótesis de que la alteración sensible está asociada a la suspensión del opioide.

Modulación de la HIO

Varios fármacos han sido utilizados para reducir la posibilidad de HIO, los bloqueadores de los NMDA pueden impedir o reducir el desarrollo de la HIO. La ketamina adosis bajas puede modular el problema de la HIO, 0.15 mg/kg seguida de infusión intraoperatoria de 5 mg/kg/min. También se ha usado como fármaco preventivo de la HIO. 0.5 mg/kg en infusión de 5 mg/kg/min impedido la HIO del remifentanilo. El propofol ha sido un compuesto usado como antihiperalgésico, por su acción en receptores ácido gama-aminobutirico a nivel supraespinal¹¹.

Los inhibidores de la COX2 parecen desempeñar un rol relevante en la inhibición de la hiperalgesia por estimular la recaptación de glutamato en el cuerno dorsal de la médula espinal, además de realizar un bloqueo de los receptores NMDA. En voluntarios sanos, la administración previa de parecoxib 40 mg por vía endovenosa, redujo la hiperalgesia inducida por el remifentanilo.

La clonidina es dosis de 2 mg/kg redujo las puntuaciones de dolor causado por el remifentanil¹².

Implicaciones clínicas

La HIO debe ser considerada cuando el aumento repetido de las dosis falla en promover un efecto analgésico y provoca exacerbación del dolor o reduce el efecto del opioide de forma inexplicable. Cambiar de opioide es una estrategia excelente. Otra estrategia sería el uso concomitante de dosis bajas de antagonista del opioide.

La HIO ha sido descrita después de la administración de remifentanilo en infusión, en pacientes con periodos de detoxificación de altas dosis de opioides, incrementando la sensibilidad del dolor con metadona. Se ha observado en sujetos con dolor bajo de espalda, que recibieron un 30 días de opioides, y presentaron HIO. También se ha

observado en voluntarios sanos después de infusiones de opioides, pero identificaron al metabolito de la morfina como responsable¹³. Recientemente sea demostrado que altos niveles de morfina pueden causar muerte celular neuronal, el cual pudiera ser un factor que contribuya a la HIO y a la tolerancia. También se han descrito que la P-glicoproteína como sistema inhibitorio juegue un papel en la inducción y mantenimiento y severidad de la HIO.

Típicamente la HIO produce dolor difuso, menos definido en calidad el cual se extiende a otras áreas de distribución del dolor preexistente la HIO imita la abstinencia de opioides incluyendo dolor desde la neurobiología de ambos que es similar. En la HIO el incremento de la dosis de opioides empeora el cuadro clínico.

Tratamiento

LA ketamina es un anestésico utilizado frecuentemente en anestesia o en la analgesia. La ketamina se une a diferentes tipos de receptores, un antagonista competitivo de los receptores NMDA.

Bajas dosis de ketamina y s-ketamina han sido efectivas en el tratamiento de la HIO por remifentanilo.

Los bloqueadores de los receptores NMDA definitivamente son la piedra angular en mejorar resultados a este tipo de situaciones.

Metadona

La metadona ha demostrado tener una débil acción sobre receptores NMDA, por lo que se ha demostrado que la metadona es efectiva al reducir las altas dosis de opioides y la HIO. La rotación de opioides en la HIO es una condición básica necesaria, la primera maniobra que se debe hacer, es llevar al paciente a la rotación de opioides. Descontinuar el opioide anterior es fundamental.

Dextrometorfan

El dextrometorfan es un NMDA- RA no competitivo usado para la supresión de la tos, sin embargo su uso en la HIO no está muy claro, hay reportes contradictorios.

Propofol

Algunas evidencias sugieren que el propofol podría tener algún efecto modulador en la HIO posiblemente a través de las interacciones con el receptor ácido, alfa-amino-butirico (GABA) a nivel supraespinal.

COX-2 inhibitorios.

Hay varios mecanismos por los cuales los receptores NMDA han sido implicados y las prostaglandinas también han mostrado modular los procesos nocicepticos, y son capaces de estimular la liberación de aminoácido glutámico excitatorio en la medula espinal. Los Inhibidores

de los COX también han mostrado antagonismo de receptores NMDA en el SNC. Existe la hipótesis de que la síntesis de prostaglandinas en la medula espinal podría atenuar o inhibir la expresión de HIO por modulación de receptores NMDA. Hay evidencias que sugieren que los COX-2 inhiben la modulación de la HIO¹⁴.

Clonidina.

Los α -2 como clonidina atenúa también la hiperalgnesia pre-existente, evitan la HIO, y pueden atenuar la expresión de la HIO experimental en humanos.

Referencias

1. Aréchiga-Ornelas G, Mille-Loera JE, Ramírez-Guerrero A. Analgesia inducida por opioides. *Revista mexicana de Anestesiología*. 2010;33:S26-S29.
2. Marion L, Sanford S, Hansen H, Patel V, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* 2011;14:145-161.
3. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-587.
4. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008;24:479-496.
5. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity. Implications in critical opioid therapy. *Pain* 2002;100:213-217.
6. Koppert W, Sittl R, Scheuber K, Alsheimer M. Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology* 2003;99:152-159.
7. KH Konopka, M van Wijhe. opioid-induced hyperalgesia: painhurst. *Br Jour Anaesthesia* 2010;105:555-557.
8. Laulin J-P, Maurette P, Corcuff J-B, Rivat C, Chauvin M, Simonnet G. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* 2002;94:1263-1269.
9. Lewis SS, Hutchinson MR, Rezvani N, walkins R. Evidence that intratecal morphine 3-glucuronidate may cause pain enhancement via toll-like receptor 4/md-2 and interleukin-1-b. *Neuroscience* 2010;165:569-5853.
10. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002;100:213-217.
11. Da Cunha Leal P, Clivatti J, Santos GB. Hiperalgnesia inducida por opioides. *Rev Bras Anesthesiol* 2010;60:355-359.
12. Dekock MF, Lavand'home PM. The clinical role of NMDA receptor antagonist for the treatment of postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2007;21:85-98.
13. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, Gao J, Rosomoff RS. Do opioids induced hyperalgesia in humans? *Pain Med* 2009;10:829-839.
14. Wolfgang K. opioid-induced hyperalgesia pathophysiology and clinical relevance. *Acute Pain* 2007;9:21-34.