



Bases científicas de la administración intraarticular de analgésicos opioides y su eficacia en el post operatorio

Scientific bases of intra-articular administration of opioid analgesics and its post-surgical efficacy

María Cristina Gavilánez Cevallos^I, María José Andrade Cevallos^{II}

^I Médico General. Residente de Anestesiología. Servicio de Anestesiología. Hospital Pablo Arturo Suárez. Universidad de Ecuador. Quito, Ecuador.

^{II} Médico General. Residente de Neurocirugía. Servicio de Neurocirugía. Hospital Pablo Arturo Suárez. Universidad de Ecuador. Quito, Ecuador.

RESUMEN

Introducción: El manejo adecuado del dolor postquirúrgico es en la actualidad un desafío para los reumatólogos, traumatólogos, anestesiólogos, cirujanos e investigadores de varias especialidades. Las rutas alternas de administración de opioides son un campo novedoso en el tratamiento del dolor postquirúrgico.

Objetivo: Reflexionar sobre las bases científicas de la administración intraarticular de los analgésicos opioides y su eficacia en el post operatorio.

Desarrollo: Aunque aún se está lejos de contar con un método analgésico ideal, el manejo racional de las vías alternas ha mostrado superioridad cuando se les compara con el tratamiento analgésico tradicional. La ruta intraarticular ha sido incorporada recientemente en el control del dolor postoperatorio, en especial de las articulaciones del hombro y la rodilla.

Conclusiones: La eficacia de la administración de opioides intraarticular, para el control del dolor postoperatorio, ha sido demostrada internacionalmente, pues su aplicación periféricamente está respaldada científicamente como vía que puede producir analgesia significativa en humanos.

Palabras clave: bases científicas, administración intraarticular de analgésicos opioides, post operatorio.

ABSTRACT

Introduction: The management of post-surgical pain is at the present time a challenge for anesthetists, surgeons and investigators of several specialties. The alternative routes of administration of opioids are an innovative field in post-surgical pain management.

Objective: To reflect on the scientific bases of intra-articular administration of opioid analgesics and its post-surgical efficacy.

Development: Although still it's been far from identifying an ideal analgesic method, the rational handling of alternative routes of administration has evidenced superiority when it is compared with the traditional analgesic treatment. The intra-articular route has been incorporated recently in the control of the postoperative pain, especially in shoulder and the knee surgery.

Findings: The efficacy of the administration of opioids intra-articular for postoperative pain control has been demonstrated internationally, since its intra-articular application is scientifically proven to be produce significant analgesic effects in humans.

Keywords: scientifically supported, intra-articular administration of opioid analgesics, post-surgical.

INTRODUCCIÓN

Intentar calmar el dolor ha sido una de las búsquedas más constantes en el ser humano. Los productos derivados de la amapola (*Papaversomniferum*), siendo el más conocido el opio, se han empleado desde tiempos remotos.

El dolor se define como una experiencia sensorial o emocional desagradable, relacionada con una lesión real o potencial de los tejidos, o descrita en términos de tal daño. La etiología del dolor suele ser el daño tisular, este, desencadena impulsos nerviosos aferentes a partir de las terminaciones nerviosas libres, lo que provoca la intervención de mediadores químicos y la liberación de sustancias endógenas. Los impulsos nociceptivos llegan al asta posterior de la médula espinal. La señal viaja en sentido ascendente por los fascículos neoespinalámicos y paleoespinalámico hasta la formación reticular en el tallo encefálico, desde donde las vías ascendentes multisinápticas pasan al núcleo posterolateral del tálamo, y de ahí a la corteza, proceso que culmina en la percepción del dolor.¹

El dolor está presente en un grado variable en todo paciente que es intervenido quirúrgicamente.^{2,3} Se ha demostrado que hasta 5% de los pacientes sometidos a cirugía padece dolor intenso en las primeras 24 horas. Existe consenso entre varios autores en cuanto a que el manejo adecuado del dolor postquirúrgico es en la actualidad un desafío para los reumatólogos, traumatólogos, anestesiólogos, cirujanos e investigadores de varias especialidades, quienes sugieren con periodicidad protocolos de manejo basados en la evidencia científica.⁴⁻⁷

Entre los principales medicamentos que forman el arsenal contra el dolor destacan: opiáceos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los fármacos coadyuvantes. Las cirugías de mínimo acceso y, en menor grado, abiertas en las que están involucradas

las articulaciones son cada día más comunes. De forma general se coincide en que el uso racional de analgésicos opioides evita el dolor postoperatorio.⁸⁻¹² De ahí que el objetivo de este artículo sea reflexionar sobre las bases científicas de la administración intrarticular de analgésicos opioides y su eficacia en el post operatorio.

DESARROLLO

Bases científicas del efecto analgésico de los analgésicos opioides

Los opioides son compuestos naturales o sintéticos que se fijan a receptores específicos en el sistema nervioso central y producen analgesia. Opiode es una sustancia derivada o no del opio, que actúa sobre los receptores opioides.

Los analgésicos opioides se pueden clasificar utilizando diferentes criterios.¹³

1. Origen: naturales, sintéticos, semisintéticos.
2. Estructuraquímica: fenantrenos, fenilpiperidinas, benzomorfanos, morfinanos
3. Intensidad de dolor que pueden suprimir: débiles, potentes
4. Duración de acción: corta, ultracorta, retardada
5. Tipo de interacción con el receptor; afinidad por los receptores y eficacia (agonistas, antagonistas, agonistas parciales, agonistas-antagonistas)

El efecto analgésico de este grupo de medicamentos se produce a través de su acción sobre el sistema opioide endógeno (SOE), el sistema donde se encuentran los receptores diana, que pueden encontrarse en el nervioso central así como en otros órganos.

Existen tres tipos de receptores opioides: Mu (μ), Kappa (κ) y Delta (δ). Los más numerosos son los Mu, que producen analgesia supraespinal, euforia, depresión respiratoria y dependencia física.

Los kappa son responsables de la analgesia espinal, miosis, disforia, y sedación. Los Delta participan de la analgesia y depresión respiratoria.

Al respecto puede agregarse que la afinidad es la propiedad que tiene el fármaco para unirse al receptor, y la actividad intrínseca es su capacidad para activarlo. De acuerdo con este mecanismo de acción los fármacos opioides pueden clasificarse de la siguiente manera.¹⁴⁻¹⁶

- Agonistas puros: son aquellos que poseen un mayor perfil analgésico e interaccionan exclusivamente con los receptores Mu.
- Agonistas parciales: su actividad intrínseca es sólo parcial sobre los receptores Mu.
- Agonistas-antagonistas: son fármacos agonistas totales kappa y agonistas parciales o antagonistas Mu.
- Antagonistas: fármacos con afinidad pero sin actividad intrínseca, se fijan al receptor mu y desplazan al opioide, revirtiendo su efecto.

Este grupo de fármacos constituye la herramienta más potente disponible en la actualidad para el tratamiento del dolor. De todos los analgésicos son éstos los que presentan un intervalo de eficacia más amplio, proporcionando el método más seguro para conseguir un alivio rápido del dolor de intensidad moderada-severa.

De manera que los analgésicos opiáceos son muy útiles en el tratamiento del dolor posquirúrgico, y del dolor crónico, incluido el canceroso. Son infrutilizados frecuentemente, generando un dolor y un sufrimiento innecesarios; esto se debe a que las dosis requeridas se subestiman, la duración de la acción y el riesgo de efectos secundarios se sobre valoran y el personal médico suele tener una preocupación injustificada por el desarrollo de adicción, prácticamente inexistente en el uso postoperatorio. Sin embargo, numerosas experiencias clínicas debidamente documentadas ha demostrado que esos temores son infundados.¹⁷⁻²⁰

Es importante reseñar que existen diferentes vías de administración de opioides. Como norma general la vía y modo de administración ha de ser la menos invasiva y segura.

La administración oral (morfina, codeína) tiene un inicio lento y una biodisponibilidad disminuida (50 % a 80 %) a causa del metabolismo en el "primer paso" hepático. La vía rectal (morfina, oxicodona) se caracteriza por una absorción tardía e irregular, pero que evita en parte el metabolismo hepático. La absorción sublingual (buprenorfina) es efectiva con fármacos lipofílicos, mientras que el fentanilo oral transmucoso se absorbe rápidamente con una biodisponibilidad del 50 %; sin embargo los opioides intranasales (sufentanilo, butorfanol) parecen ser equipotentes con respecto a su administración parenteral. La vía inhalatoria (fentanilo) posee un rápido inicio y eliminación pulmonar, pero su biodisponibilidad es baja (10 % a 20 %); la duración de acción se puede incrementar con la encapsulación. La administración de fentanilo transdérmico permite una liberación controlada y regular, siempre que existan una temperatura de la piel y un flujo sanguíneo estables. La concentración máxima se alcanza entre las 12 y 14 horas; y la vida media de eliminación es entre 14 a 25 horas. Este sistema es útil en el tratamiento del dolor crónico, siendo su uso controvertido para el dolor agudo postoperatorio.

La utilización de vías parenterales (intravenosa, intramuscular, subcutánea) son las más adecuadas cuando se desea un rápido inicio de acción o cuando se precisan dosis elevadas.

En cuanto al método de administración se pueden realizar en bolos repetidos y/o en perfusión continua, no recomendándose la administración a demanda. La vía espinal (epidural, subaracnoidea) actualmente se utiliza de forma habitual tanto en el tratamiento del dolor agudo como crónico; con estas vías los opioides lipofílicos tienen una latencia de acción corta, una duración breve y alcanzan unas concentraciones plasmáticas similares a las obtenidas por vía intravenosa.

Por el contrario, morfina y otros opioides hidrofílicos tienen un inicio de acción lento y una duración prolongada. Con ambos tipos de opioides la incidencia de depresión respiratoria es similar. Con respecto a la administración intrarticular y peritroncular los efectos analgésicos son controvertidos, ya que sólo aparecen en presencia de inflamación y además parecen ser de escasa magnitud.²¹

La vía intraarticular como ruta alterna de administración de los analgésicos opioides y su eficacia en el post operatorio

El concepto de "Vía o Ruta Alterna" se refiere a la administración de analgésicos opioides y algunos adyuvantes por vías diferentes a la oral, la intramuscular y la intravenosa que han sido denominadas como las formas tradicionales de

aplicación de drogas. Las rutas alternas que se utilizan con el propósito de prevenir o tratar el dolor postquirúrgico son las vías transdérmica, la subcutánea, la tranmucosa y un grupo de alternativas denominado analgesia regional opioide (ARO) que engloba las rutas espinales, la intrarticular y la perineural.

En este sentido, las rutas alternas de administración de opioides son un campo novedoso en el tratamiento del dolor postquirúrgico. La idea primordial al utilizar una ruta no tradicional es combinar los diversos factores de una ruta alterna dada con un opioide con determinadas características fisicoquímicas y obtener analgesia de mejor calidad con un mínimo tolerable de efectos secundarios.

Aunque aún se está lejos de contar con un método analgésico ideal, el manejo racional de las vías alternas ha mostrado superioridad cuando se les compara con el tratamiento analgésico tradicional. La combinación de formas de manejo mezclando las vías tradicionales con las rutas alternas es otra forma interesante en la prevención y tratamiento del dolor postoperatorio.

Estas nuevas rutas de analgesia están fundamentadas en evidencias acumuladas que sugieren que los opioides administrados periféricamente pueden producir analgesia poderosa en los tejidos inflamados dada la existencia de nociceptores en los tejidos periféricos y la interacción que los ligandos endógenos y exógenos tienen con ellos, según los resultados clínicos finales del descubrimiento de los receptores opioides por Goldstein en 1971.²¹

Para comprender por qué es posible la aplicación efectiva de opioides exógenos en los sitios anatómicos donde estos receptores se localizan debe conocerse que, como se menciona anteriormente, sus efectos analgésicos son debidos a la activación del sistema opioide endógeno, el cual es el principal mecanismo inhibitorio que modula de forma fisiológica la transmisión nociceptiva en mamíferos.

El SOE es un sistema neuroquímico compuesto por receptores (receptores opioides) y sustancias transmisoras (péptidos opioides endógenos), los cuales están ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central y periférico, y se encuentran en estrecha relación con las vías sensoriales que conducen la información nociceptiva.

Este sistema se encuentra también en localizaciones no-neurales como tejidos de reproducción, células cromafines y sistema inmune, en donde su acción fisiológica es escasamente conocida.²²

Luego, existen cuatro órganos diana en los cuales los opioides ejercen su acción analgésica; el cerebro, la médula espinal, los nervios periféricos y las terminaciones nerviosas.

La administración de opioides en forma directa o en la vecindad de estos órganos blancos produce analgesia. En el caso especial del dolor postquirúrgico las rutas de ARO que se utilizan con mayor frecuencia son la espinal y la intrarticular.²³

Otro concepto que facilita la comprensión de este fenómeno es la nocicepción, la cual comprende cuatro procesos neurofisiológicos que incluyen:

- a) Transducción: El estímulo nocivo es convertido en actividad eléctrica nivel de las terminaciones nerviosas sensoriales de los receptores específicos.
- b) Transmisión: Propagación del impulso a través del sistema nervioso.
- c) Modulación: La transmisión nociceptiva es modificada a través de diversas influencias neurales, a distintos niveles del neuroeje.
- d) Percepción: Proceso por el que los tres anteriores interactúan con la psique del individuo, para crear la experiencia emocional y como tal, subjetiva que se percibe como dolor.²⁴

Es de destacar que la ruta intraarticular ha sido incorporada recientemente en el control del dolor postoperatorio, en especial de las articulaciones del hombro y la rodilla con resultados variables. Internacionalmente ha sido demostrado que los opioides aplicados periféricamente puede producir analgesia significativa en humanos.

Diversos estudios e investigaciones aportan evidencias en este sentido. En el Ecuador se realizan estudios dirigidos a medir la efectividad de diversas vías de administración de fármacos opioides.

En Cuba se han realizado estudios con resultados alentadores sobre el uso de los opioides por vía intrarticular en el control del dolor postoperatorio. Kehlet H y cols confirman los efectos de la analgesia periférica intrarticular con morfina.

Essving P y cols encontraron que los pacientes con anestesia local y morfina intrarticular requirieron menos analgésicos de rescate que los del grupo control concluyendo que la analgesia postoperatoria con morfina intrarticular fue de mejor calidad en los casos tratados con anestesia local.^{26,28}

Arti H y cols encontraron una reducción significativa de los analgésicos de rescate y analgesia postoperatoria durante 3 a 6

horas después de 0.5 -1.0 mg de morfina intrarticular. Otros autores han evidenciado que la morfina por esta ruta produce analgesia de inicio lento con duración prolongada.²⁵⁻³⁰

CONSIDERACIONES FINALES

El manejo adecuado del dolor postquirúrgico es en la actualidad un desafío para los reumatólogos, traumatólogos, anestesiólogos, cirujanos e investigadores de varias especialidades.

Los efectos analgésicos de los opioides son debidos a la activación del sistema opioide endógeno, el cual es el principal mecanismo inhibitorio que modula de forma fisiológica la transmisión nociceptiva.

La eficacia de la administración de opioides intrarticular, para el control del dolor postoperatorio ha sido demostrada internacionalmente, pues su aplicación periféricamente está respaldada científicamente como vía que puede producir analgesia significativa en humanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fabregat-Cid G, Asensio-Samper JM, Villanueva-Pérez V, López-Alarcón MD, de Andrés-Ibáñez J. Manejo perioperatorio del dolor en el paciente en tratamiento crónico con opiáceos. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2011; 58(1):25-33.
2. Savage S, Covington E, Gilson AM, Gourlay D, Heit HA, Hunt JB. Public policy statement on the rights and responsibilities of health care professionals in the use of opioids for the treatment of pain. A consensus document from the American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society, and the American Society of Addiction Medicine. [documento en Internet]. 2004 [citado 12 junio 2013];301-2. Disponible en: <http://www.ampainsoc.org/advocacy/pdf/rights.pdf>
3. Poggi Machuca L, Ibarra Chirino O. Manejo del dolor agudo post quirúrgico. *Acta Med peruana*. [revista en Internet]. 2007 [citado: 23 junio 2014];24(2):39-45. Disponible en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172007000200008&lng=es&nrm=iso
4. Torres LM, Collado F, Martínez-Vázquez de Castro J, Calderón E, Sánchez-Pardo J, Molano JL, del Álamo C. Efectos de la intercambiabilidad de fentanilo transdérmico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16(1):21-28.
5. Álamo C. Irrupción de los genéricos en el campo de los opioides potentes de liberación retardada. *Rev Dolor [Internet]*. 2007 [citado: 28 jun 2014];14(6):397-403. Disponible: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v14n6/editorial.pdf>
6. Hayhurst CJ, Nemergut EC. *Essence of Anesthesia Practice. Anesthesia & Analgesia*. 2012;114(1):244-5.
7. Riley J, Eisenberg E, Muller G. Oxycodone: revisión de su uso en el manejo del dolor. *Current Medical Research and Opinions*. 2008;24(1):175-92.
8. Vissers KCP, Besse K, Hans G, Devulder J, Morlion B. Opioid rotation in the Management of chronic pain: Where is the evidence? *Pain Pract [revista en Internet]*. 2010 [citado 23 junio 2014];10(2):85-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20070552>
9. Koch S, Ahlburg P, Spangenberg N, Brock B, Tønnesen E, Nikolajsen L. Oxycodone vs fentanilo in the treatment of early postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomised double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand [revista en Internet]*. 2008 [citado 28 junio 2014];52(6):845-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477082>
10. Landau R. One size does not fit all: genetic variability of mu-opioid receptor and postoperative morphine consumption. *Anesthesiology*. 2006;105(2):235-7.
11. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, Part II. *Psychosomatics*. 2003;44(6):515-20.
12. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, Part I. *Psychosomatics*. 2003;44(2):167-71.
13. Morera LT. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. *Rev Soc Esp Dolor*. 2011;18(5):283-90.
14. Saruwatari Zavala G, Siqueiros-García JM. El alivio del dolor: ¿ es un derecho humano? *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2012;19(3):147-56.
15. López BQ. Envejecimiento humano y farmacología de los opioides. Un tema para reflexionar. *Medisur*. 2012;10(6):511-8.
16. Hogberg E, Stalman A, Wredmark T, Tsai JA, Arner P, Fellander-Tsai L. Opioid requires mental after arthroscopy is associated with decreasing glucose levels and increasing PGE2 levels in the synovial membrane. *Acta Orthop [revista en Internet]*. 2006 [citado 28 junio 2014];77(4):657-61. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/full/10.1080/17453670610012755>
17. Lasagna L. Addicting drugs and medical practice: towards the elaboration of realistic goals and the eradication of

- myths, mirages and half-truths. In: WilnerDM, KassebaumGG (eds) Narcotics. New York: Ed. McGraw; 1965:53-6.*
18. PaulozziLJ, KilbourneEM, ShahNG, Nolte KB, Desai HA, Landen MG, LoringLD. A history of beingprescribedcontrolledsubstances and risk of drugoverdoseddeath. *Pain Medicine*. 2012;13(1):87-95.
 19. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recentadvances in postoperativepainmanagement. *The Yale journal of biology and medicine*. 2010;83(1):11.
 20. Vadivelu N, Mitra S, HinesRL. Peripheralopioid receptor agonistsfor analgesia: a comprehensivereview. *Journal of opioidmanagement*, 2010;7(1):55-68.
 21. JaffeJH, Martin WR. Opioidanalgesics and antagonists. In: Gilman AG, GoodmanLS, Rall TW, Murad F, eds. *Goodman and Gilman'sthe pharmacologicalbasis of therapeutics*. 7th edition. New York: Ed. Macmillan; 1985:491-531.
 22. Torán García L, Uría Azpiazu A, González SantosS, Mugabure Bujedo B. Actualizaciones en el manejo clínico de los opioides espinales en el dolor agudo postoperatorio. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2012;19(2):72-94.
 23. Romero R, Heyner M. Analgesia epidural continua para el manejo del dolor postoperatorio inmediato en cirugía ortopédica, en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Miguel, periodo de julio a septiembre de 2012 [Tesis]San Salvador:Universidad de El Salvador[documento en Internet]. 2012 [citado 12 junio 2014]. Disponible en : <http://ri.ues.edu.sv/4802/1/50107818.pdf>
 24. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener Kronish JP, Young WL. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia: Ed. Churchill Livingstone; 2010.
 25. Zamora Pedroso A, López Rodríguez MS, González Griego J, Infante R, Valedon M. Analgesia intrarticular postoperatoria con bupivacaina, fentanilo y la combinación de ambos en cirugía artroscópica ambulatoria de rodilla. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*. 2004;3(2):26-32.
 26. Kehlet H, Andersen LO. Local infiltration analgesia in jointreplacement: theevidence and recommendationsforclinicalpractice. *Acta AnaesthesiologicaScandinavica*. 2011;55(7):778-84.
 27. Arti H, MehdinasabSA. Thecomparison effects of intra-articular injection of differentopioidsonpostoperativepain relieve afterarthroscopic anterior cruciateligamentreconstruction: A randomizedclinical trial study. *J Res MedSci*. 2011;16(9):1176-82.
 28. Essving P, Axelsson K, Åberg E, Spännar H, Gupta A, Lundin A. Local infiltration analgesia versus intrathecalmorphineforpostoperativepainmanagementafter total kneearthroplasty: a randomizedcontrolled trial. *Anesthesia& Analgesia*. 2011;113(4):926-33.
 29. Farouk S, Aly A. A comparison of intra-articular magnesium and/or morphine with bupivacaine for postoperative analgesia after arthroscopic knee surgery. *Journal of anesthesia*. 2009;23(4):508-12.
 30. Eroglu A, Saracoglu S, Erturk E, Kosucu M, Kerimoglu S. A comparison of intraarticular morphine and bupivacaine for pain control and outpatient status after arthroscopic knee surgery under a low dose of spinal anesthesia. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2010;18(11):1487-95.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 15 de julio de 2014

Aprobado: 18 de agosto de 2014

Publicado: 1ro de noviembre de 2014

Autor para la correspondencia: *Dra. María Cristina Gavilánez Cevallos*. **E-mail:** english4allprofessions@yahoo.com

Servicio de Anestesiología. Hospital Pablo Arturo Suárez. Universidad de Ecuador, Quito, Ecuador.