

Manejo Anestésico en Pacientes con Síndrome de Hipersensibilidad a los Opioides

Manejo Anestésico em Pacientes com Síndrome de Hipersensibilidade a Opióides
Anesthetic Management in Patients with Opioid Hypersensitivity Syndrome

RESUMO

Introdução: A hipersensibilidade a opioides representa um desafio crescente na anestesiologia moderna, podendo manifestar-se desde reações pseudoalérgicas até anafilaxia intraoperatória grave. A necessidade de protocolos seguros e individualizados tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias analgésicas alternativas e de anestesia livre de opioides. **Métodos:** Foi conduzida uma revisão sistematizada da literatura segundo as recomendações do PRISMA 2020, com busca na base PubMed (Free full text, 2020–2025). Foram incluídos artigos originais, revisões, relatos de caso e ensaios clínicos que abordassem o manejo anestésico de pacientes com hipersensibilidade, intolerância ou hiperalgesia induzida por opioides. **Resultados:** Dos 303 artigos inicialmente identificados, 13 preencheram os critérios de elegibilidade. Destes, nove apresentaram aplicabilidade direta e quatro indireta. Os estudos evidenciaram que a anestesia livre de opioides (Opioid-Free Anesthesia – OFA) com dexmedetomidina, cetamina, lidocaína EV e bloqueios periféricos oferece analgesia eficaz e estável. Casos clínicos reforçaram a importância da avaliação pré-anestésica detalhada, da identificação de reações cruzadas e da disponibilidade de suporte avançado de vida em anafilaxias. **Conclusão:** O manejo anestésico de pacientes com hipersensibilidade a opioides deve basear-se em três eixos: prevenção, substituição farmacológica e individualização analgésica. Estratégias multimodais e opioid-free reduzem riscos imunológicos e nociceptivos, promovendo maior segurança e qualidade perioperatória.

DESCRIPTORIOS: Hipersensibilidade a opioides; Anestesia livre de opioides; Hiperálgesia induzida por opioides; Anafilaxia perioperatória; Analgesia multimodal.

ABSTRACT

Introduction: Opioid hypersensitivity represents an emerging challenge in modern anesthesiology, ranging from pseudoallergic reactions to severe intraoperative anaphylaxis. The growing need for safe and individualized protocols has driven the adoption of multimodal analgesia and opioid-free anesthesia strategies. **Methods:** A systematic review was conducted following PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in PubMed (Free full text, 2020–2025), including original studies, reviews, case reports, and clinical trials addressing anesthetic management of patients with opioid hypersensitivity, intolerance, or opioid-induced hyperalgesia. **Results:** From 303 initial records, 13 studies met the eligibility criteria, nine with direct applicability and four indirect. Evidence supports that opioid-free anesthesia (OFA) using dexmedetomidine, ketamine, intravenous lidocaine, and regional blocks provides effective and hemodynamically stable analgesia. Clinical reports highlighted the importance of detailed pre-anesthetic assessment, recognition of cross-reactivity, and immediate availability of advanced life support for perioperative anaphylaxis. **Conclusion:** The anesthetic management of patients with opioid hypersensitivity should rely on three key pillars: prevention, pharmacologic substitution, and individualized analgesia. Multimodal and opioid-free approaches reduce immunologic and nociceptive risks, enhancing perioperative safety and patient outcomes.

DESCRIPTORS: Opioid hypersensitivity; Opioid-free anesthesia; Opioid-induced hyperalgesia; Perioperative anaphylaxis; Multimodal analgesia.

RESUMEN

Introducción: La hipersensibilidad a los opioides representa un desafío creciente en la anestesiología moderna, pudiendo manifestarse desde reacciones pseudoalérgicas hasta anafilaxia intraoperatoria grave. La necesidad de protocolos seguros e individualizados ha impulsado el desarrollo de estrategias analgésicas alternativas y de anestesia libre de opioides. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura según las recomendaciones de PRISMA 2020, con una búsqueda en la base de datos PubMed (texto completo gratuito, 2020–2025). Se incluyeron artículos originales, revisiones, informes de casos y ensayos clínicos que abordaban el manejo anestésico de pacientes con hipersensibilidad, intolerancia o hiperalgesia inducida por opioides. **Resultados:** De los 303 artículos identificados inicialmente, 13 cumplían los criterios de elegibilidad. De ellos, nueve presentaban aplicabilidad directa y cuatro indirecta. Los estudios demostraron que la anestesia sin opioides (Opioid-Free Anesthesia, OFA) con dexmedetomidina, cetamina, lidocaína EV y bloqueos periféricos ofrece una analgesia eficaz y estable. Los casos clínicos reforzaron la importancia de la evaluación preanestésica detallada, la identificación de reacciones cruzadas y la disponibilidad de soporte vital avanzado en casos de anafilaxia. **Conclusión:** El manejo anestésico de pacientes con hipersensibilidad a los opioides debe basarse en tres ejes: prevención, sustitución farmacológica e individualización analgésica. Las estrategias multimodales y sin opioides reducen los riesgos inmunológicos y nociceptivos, lo que promueve una mayor seguridad y calidad perioperatoria.

DESCRIPTORIOS: Hipersensibilidad a los opioides; Anestesia sin opioides; Hiperálgesia inducida por opioides; Anafilaxia perioperatoria; Analgesia multimodal.

Maria Fernanda Mazi Finamore

Universidad para el Desarrollo del Estado del Pantanal (UNIDERP)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8352-0443>

Lana Paola Almeida Santos Lima

FAMEPP- Facultad de Medicina de Presidente Prudente

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6239-4577>

Mell Mazuco Jeremias

Universidad Católica de Pelotas

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-3810-818X>

Ana Claudia Mendes Ramos Lucatelli

Universidad de Araraquara (UNIARA)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2853-8854>

Caroline da Silva Cardoso

Universidad Estatal de Rio Grande do Sul,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1687-5592>

Felipe Felix de Almeida

Universidade do Oeste Paulista (Unoeste)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0842-2438>

Gabriel Ayres Ferreira

Unión de Facultades de Grandes Lagos (UNILAGO)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1185-3575>

Heike Felipe Rangel Dias

Estudiante de posgrado en Medicina del Dolor por el Hospital Israelita Albert Einstein

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7784-4904>

Recibido en: 07/11/2025

Aprobado en: 18/11/2025

INTRODUCCIÓN

Los opioides constituyen, desde hace décadas, la base del manejo analgésico perioperatorio, debido a su eficacia en el control del dolor agudo y crónico. Sin embargo, la creciente incidencia de reacciones adversas, hipersensibilidad y fenómenos paradójicos como la hiperalgesia inducida por opioides (OIH) ha despertado una atención creciente en la anestesiología moderna [1,7-9]. Estas manifestaciones varían desde reacciones anafilactoides y pseudoalérgicas leves hasta anafilaxia grave y colapso cardiovascular intraoperatorio, lo que puede poner en riesgo la vida del paciente [3,6].

La distinción entre reacciones alérgicas verdaderas y efectos farmacológicos previsible representa un desafío diagnóstico relevante. Estudios multicéntricos indican que hasta el 10 % de los pacientes quirúrgicos presentan antecedentes de «alergia a los opioides», aunque la mayoría no tiene confirmación inmunológica [5]. Esta etiqueta incorrecta tiene un impacto negativo en el manejo anestésico, lo que lleva a evitar injustificadamente los analgésicos potentes y a limitar las opciones terapéuticas disponibles.

En los últimos años, han surgido pruebas sólidas a favor de la anestesia sin opioides (Opioid-Free Anesthesia, OFA) y de los protocolos de ahorro de opioides, que combinan agentes adyuvantes como la cetamina, la dexmedetomidina, la lidocaína intravenosa y los bloqueos periféricos [4,6-8]. Estos enfoques bus-

can reducir el riesgo inmunológico y nociceptivo, al tiempo que mantienen la estabilidad hemodinámica y una analgesia postoperatoria adecuada, lo que representa un cambio de paradigma en el manejo del dolor perioperatorio.

Los avances en la comprensión de los mecanismos neuroinmunológicos y gliales demuestran que la OIH y la hipersensibilidad a los opioides comparten vías fisiopatológicas relacionadas con la activación de los receptores NMDA, la microglía y la liberación de citocinas proinflamatorias [1,7,9]. Estos hallazgos refuerzan la importancia de las estrategias de prevención, el diagnóstico preciso y la sustitución racional de los opioides, especialmente en pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de una revisión sistemática de la literatura, de carácter descriptivo y exploratorio, desarrollada de acuerdo con las directrices de PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

El objetivo fue identificar, reunir y analizar críticamente las pruebas científicas más recientes sobre el manejo anestésico en pacientes con hipersensibilidad o intolerancia a los opioides, incluyendo manifestaciones como reacciones anafilactoides, pseudoalérgicas e hiperalgesia inducida por opioides.

Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en la base de datos PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina), utilizando el filtro «Texto completo gratuito» y el intervalo temporal de 2020 a 2025, con el fin de garantizar la inclusión de estudios contemporáneos y accesibles en su totalidad.

Se aplicaron las siguientes combinaciones de descriptores libres (en inglés), identificadas tras un refinamiento semántico y una lectura exploratoria de títulos y resúmenes:

hipersensibilidad a los opioides Y manejo de la anestesia Y perioperatorio opioid allergy AND anesthesia AND perioperative management

hiperalgesia inducida por opioides AND manejo de la anestesia

alergia a los opioides AND analgesia multimodal AND perioperatorio

Estas combinaciones abarcaron los principales términos relacionados con la hipersensibilidad y la respuesta paradójica a los opioides, con énfasis en su implicación en la práctica anestésica perioperatoria.

Criterios de inclusión

Se incluyeron los estudios que cumplieran los siguientes criterios:

Artículos originales, revisiones sistemáticas o narrativas, ensayos clínicos, informes de casos y protocolos de estudio;

Publicaciones redactadas en inglés;

Investigaciones con pacientes sometidos a anestesia general, regional o

combinada y que presentaran hipersensibilidad, alergia o hiperalgia inducida por opioides;

Disponibilidad en texto completo gratuito (Free full text).

Criterios de exclusión

Se excluyeron:

Estudios preclínicos o experimentales sin correlación directa con la práctica anestésica;

Trabajos duplicados, incompletos o sin revisión por pares;

Cartas al editor, editoriales y resúmenes de congresos sin datos clínicos detallados.

Proceso de selección y extracción de datos

La selección de los artículos se realizó en dos etapas secuenciales:

Lectura de títulos y resúmenes, con exclusión de los trabajos que no abordaban la anestesia, la hipersensibilidad

a medicamentos o el manejo perioperatorio.

Lectura íntegra de los textos elegibles, con extracción manual de los siguientes datos:

Autores y año de publicación;

Tipo y diseño del estudio;

Población y contexto clínico;

Tipo de opioide involucrado y naturaleza de la reacción adversa;

Estrategias anestésicas utilizadas (analgesia multimodal, anestesia sin opioides, adyuvantes y bloqueos);

Resultados clínicos y complicaciones notificadas.

Síntesis y clasificación de los estudios

De los 303 artículos identificados inicialmente, 13 cumplieron los criterios de inclusión tras una selección exhaustiva. De ellos, 9 presentaban una aplicabilidad directa al tema, abordando específicamente el manejo anestésico en

situaciones de alergia, hipersensibilidad o hiperalgia por opioides. Otros 4 artículos se clasificaron como de aplicabilidad indirecta, ya que trataban temas adyacentes, como estrategias no opioides para el control del dolor y el impacto de las dosis anestésicas en la respuesta nociceptiva.

Los datos se sintetizaron de forma cualitativa y descriptiva, con una categorización según:

Tipo de respuesta adversa a los opioides (inmunológica, pseudoalérgica o hiperalérgica);

Enfoque anestésico adoptado (anestesia sin opioides, analgesia multimodal, uso de adyuvantes);

Resultados clínicos y seguridad perioperatoria.

Referencias utilizadas en la muestra final

Se incluyeron los siguientes 13 estudios: Con aplicabilidad directa:

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO E CONTEXTO CLÍNICO	ESTRATÉGIA ANESTÉSICA	PRINCIPAIS OBSERVAÇÕES	CONCLUSÃO
Gregus et al., 2021	Revisão experimental e translacional	Modelos pré-clínicos e análise de dor em humanos, com enfoque em diferenças sexuais na resposta neuroimune	Uso comparativo de agonistas opioides e observação de sensibilização glial	Diferenças de sexo influenciam mecanismos gliais e neuroimunes na hipersensibilidade a opioides	O reconhecimento de variáveis neuroimunes pode otimizar o manejo anestésico e reduzir reações paradoxais
Chen et al., 2024	Ensaio clínico randomizado	120 pacientes pediátricos submetidos à laparoscopia	Comparação entre morfina e nalbufina	Nalbufina promoveu analgesia eficaz com menor incidência de efeitos adversos	Alternativas não morfínicas reduzem risco de hipersensibilidade e náusea pós-operatória
Sirohiya et al., 2025	Relato de caso	Paciente submetido à anestesia geral que apresentou anafilaxia à morfina	Suspensão imediata do agente e suporte avançado de vida	Reação anafilática grave associada à morfina intravenosa	Destaca a importância do preparo para anafilaxia em anestésias com opioides
Atlapure et al., 2025	Relato de caso	Criança com eosinofilia e múltiplas comorbidades em toracoscopia	Anestesia livre de opioides com adjuvantes multimodais	Controle adequado da dor e estabilidade hemodinâmica	Abordagem opioid-free mostrou-se segura em pacientes com risco imunológico elevado
Thomas et al., 2021	Estudo multicêntrico observacional	3.500 pacientes cirúrgicos eletivos em 5 centros do Reino Unido	Avaliação de manejo anestésico frente a rótulos de alergia medicamentosa	10% dos pacientes apresentavam "alergia a opioide" no prontuário, frequentemente sem confirmação clínica	A educação sobre rotulagem incorreta é essencial para manejo anestésico racional
Bansal et al., 2024	Relato de caso	Paciente com múltiplas hipersensibilidades medicamentosas, incluindo opioides	Analgesia multimodal e bloqueios regionais	Controle adequado da dor sem reações adversas	Estratégias combinadas permitem evitar opioides com segurança
Wilson et al., 2021	Revisão narrativa	Literatura clínica e experimental sobre OIH (opioid-induced hyperalgesia)	Comparação entre opioides e uso de adjuvantes (cetamina, dexmedetomidina, lidocaína EV)	Identificação de mecanismos NMDA e sensibilização central	Sugere protocolos preventivos e anestesia livre de opioides em pacientes predispostos

Koponen et al., 2024	Revisão sistemática e metanálise	Estudios pré-clínicos sobre hiperalgesia induzida por remifentanil	Intervenções farmacológicas alternativas (ketamina, gabapentina)	Ketamina e antagonistas NMDA reduziram a hiperalgesia em modelos experimentais	Fundamenta o uso clínico de adjuvantes não opioides para controle da dor
Martinez et al., 2022	Relato de caso	Paciente com anemia falciforme e hiperalgesia induzida por opioides	Adição de cetamina ao regime analgésico	Redução significativa da dor e da necessidade de opioides	Cetamina é eficaz como adjuvante em casos de hiperalgesia induzida por opioides

Fuente: Elaborado por los autores a partir de los datos extraídos de los artículos seleccionados en la revisión sistemática: Gregus et al. [1]; Chen et al. [2]; Sirohiya et al. [3]; Atlapure et al. [4]; Thomas et al. [5]; Bansal et al. [6]; Wilson et al. [7]; Koponen et al. [8]; Martinez et al. [9].

TABLA 1.2 – CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS (APLICABILIDAD INDIRECTA)

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDIO	POPULAÇÃO E CONTEXTO CLÍNICO	ESTRATÉGIA ANESTÉSICA	PRINCIPAIS OBSERVAÇÕES	CONCLUSÃO
Yu et al., 2025	Protocolo de ensaio clínico randomizado	Pacientes politraumatizados em emergência	Irradiação ganglionar perioperatória como adjuvante	Intervenção não farmacológica visa reduzir estresse pós-operatório	Estratégias adjuvantes podem modular resposta autonômica sem opioides
Martin-Orr & Yun, 2025	Revisão narrativa	Pacientes com transtorno por uso de opioides (OUD)	Manejo perioperatório individualizado com substitutivos	Ênfase em equilíbrio analgésico e abstinência controlada	Relevante para condutas anestésicas em pacientes dependentes, não alérgicos
Ren et al., 2022	Estudo observacional	180 pacientes submetidos à anestesia com remifentanil	Análise da relação entre dose e dor pós-operatória	Doses elevadas correlacionadas com aumento da dor e hiperalgesia	Suporta ajustes de dose para evitar OIH, embora sem enfoque imunológico
Aroke et al., 2020	Revisão de abordagem prática	Pacientes com dor crônica no pós-operatório	Protocolos multimodais com redução de opioides	Abordagem centrada na analgesia individualizada	Reforça uso racional de opioides em cirurgias de alta complexidade

Fuente: Elaborado por los autores a partir de los datos extraídos de los artículos seleccionados en la revisión sistemática: Yu et al. [10]; Martin-Orr & Yun [11]; Ren et al. [12]; Aroke et al. [13].

RESULTADOS

Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, la selección dio como resultado 13 estudios elegibles para el análisis cualitativo y cuantitativo. Los artículos seleccionados abarcaban diferentes diseños metodológicos, incluidos ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, informes de casos y estudios observacionales, que abordaban el manejo anestésico en pacientes con hipersensibilidad, alergia o hiperalgesia inducida por opioides.

La síntesis de los resultados se organizó de forma descriptiva, contemplando los principales ejes temáticos identificados durante el análisis: perfil de los estudios, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, estrategias anestésicas alternativas, mecanismos y control de la hiperalgesia inducida por opioides, factores clínicos asociados, intervenciones adyuvantes de aplicabilidad

indirecta y patrones emergentes en el manejo perioperatorio.

Esta estructura permitió integrar la evidencia clínica y experimental reciente, proporcionando una visión global sobre el papel de la anestesia libre de opioides, el uso racional de adyuvantes y las medidas preventivas en pacientes con mayor riesgo de reacciones adversas a los opioides.

3.1. Perfil de los estudios incluidos

De los 13 estudios seleccionados, nueve presentaban una aplicabilidad directa al manejo anestésico en pacientes con hipersensibilidad o respuesta paradójica a los opioides, mientras que cuatro presentaban una aplicabilidad indirecta, abordando estrategias complementarias de analgesia y reducción del consumo de opioides.

La muestra abarcó diferentes diseños metodológicos, incluyendo cuatro ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, tres informes de casos, dos estudios observacionales multicéntricos y cuatro revisiones narrativas, lo que proporcionó una visión amplia sobre los enfoques farmacológicos y no farmacológicos en el contexto perioperatorio.

Se observó un predominio de publicaciones recientes (2021-2025), lo que pone de manifiesto la creciente preocupación por el uso racional y seguro de los opioides y el avance de los protocolos de anestesia sin opioides (Opioid-Free Anesthesia, OFA) como alternativa segura en pacientes con riesgo de hipersensibilidad [1-13].

3.2. Hipersensibilidad y anafilaxia a los opioides

Los informes de Sirohiya et al. [3] y Bansal et al. [6] describieron episodios de anafilaxia intraoperatoria grave asociada a la morfina, caracterizados por colapso cardiovascular, broncoespasmo e inestabilidad hemodinámica súbita, que requirieron una intervención inmediata con adrenalina, soporte ventilatorio y suspensión del agente sospechoso.

Estos casos ilustran la rareza, pero la gravedad potencialmente letal, de las reacciones de hipersensibilidad a los opioides, especialmente cuando el diagnóstico se retrasa o se confunde con otras causas de inestabilidad intraoperatoria.

Las pruebas sugieren además la posibilidad de reactividad cruzada entre opioides

de diferentes clases estructurales, lo que refuerza la importancia de una investigación preoperatoria minuciosa. Esta evaluación debe incluir un historial detallado de exposiciones previas, la identificación del tipo de reacción (immunomediada, pseudoalérgica o farmacológica) y, cuando sea posible, pruebas específicas de alergia antes de cualquier reexposición.

Esto enfatiza la necesidad de una planificación anestésica individualizada, que contemple estrategias de analgesia multimodal y la preparación del equipo para el manejo de emergencias anafilácticas.

La disponibilidad inmediata de adrenalina, soporte vital avanzado y protocolos estandarizados de respuesta rápida es esencial para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a estas reacciones.

Por lo tanto, la prevención y el reconocimiento precoz de la hipersensibilidad a los opioides representan pasos críticos para garantizar la seguridad anestésica y la eficacia terapéutica en el contexto perioperatorio [3,6].

3.3. Estrategias anestésicas alternativas

La anestesia sin opioides (Opioid-Free Anesthesia, OFA) se ha consolidado como una estrategia segura y eficaz para pacientes con alergia comprobada, intolerancia grave o riesgo aumentado de hipersensibilidad a los opioides.

Los estudios clínicos y los informes de casos evidencian el éxito de los protocolos multimodales, basados en la asociación de dexmedetomidina, ketamina, lidocaína intravenosa y bloqueos periféricos, que proporcionan una analgesia adecuada, estabilidad hemodinámica y una reducción significativa de los efectos adversos [4,6].

Estos enfoques demuestran que la analgesia sin opioides no solo es viable, sino que también ofrece beneficios adicionales, como la reducción de la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios, una menor depresión respiratoria y una recuperación anestésica más predecible.

Además, la integración de agentes adyuvantes actúa sobre múltiples mecanismos del dolor, lo que permite un bloqueo multi-

modal de la nocicepción y una disminución de la sensibilización central, aspectos fundamentales para el control seguro del dolor en pacientes sensibles a los opioides.

La revisión de Wilson et al. [7] y el metaanálisis de Koponen et al. [8] corroboran el papel de la cetamina como adyuvante destacado, por su acción antagonista del receptor NMDA, que previene la hiperalgesia inducida por el remifentanilo y modula la respuesta neuroglial.

Estas estrategias se han asociado a una reducción consistente del dolor postoperatorio, una menor necesidad de analgésicos de rescate y una mejor recuperación funcional, lo que respalda la OFA como una alternativa eficaz, fisiológicamente equilibrada y clínicamente segura para los pacientes con contraindicaciones para el uso de opioides [4,6-8].

4. Hiperalgesia inducida por opioides (OIH)

La hiperalgesia inducida por opioides (OIH) se ha abordado en seis publicaciones [1,7-9,12], que coinciden en describir el fenómeno como una respuesta paradójica de aumento de la sensibilidad al dolor tras la exposición aguda o crónica a opioides.

Los estudios indican que la OIH está asociada a la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), a la modulación glial proinflamatoria y a la amplificación de las vías nociceptivas centrales, lo que culmina en una hipersensibilización neuronal y una reducción del umbral del dolor.

Los análisis de Gregus et al. [1] y Wilson et al. [7] destacan la participación de mecanismos neuroinmunológicos y gliales en la génesis de la OIH, evidenciando diferencias relacionadas con el sexo, el perfil hormonal y el estado inflamatorio sistémico, que pueden modular la intensidad de la respuesta hiperalgésica.

Este componente neuroinmunológico refuerza la hipótesis de que la OIH no es solo farmacológica, sino también el resultado de interacciones complejas entre los opioides, el sistema inmunitario y la plasticidad neuronal.

En el contexto clínico, las estrategias de

manejo más eficaces incluyeron la reducción gradual de la dosis de opioides, la sustitución por opioides atípicos como la nalbufrina y el tramadol, y la implementación de analgesia multimodal libre de opioides.

El uso de adyuvantes no opioides, como la ketamina, la dexmedetomidina y la lidocaína intravenosa, resultó particularmente beneficioso al inhibir la excitabilidad neuronal, modular los receptores NMDA y restablecer el equilibrio entre los neurotransmisores excitadores e inhibidores [7-9,12].

Estas intervenciones han contribuido a revertir la sensibilización central, reducir la necesidad de opioides en el postoperatorio y mejorar la calidad analgésica global, consolidándose como pilares fundamentales en la prevención y el manejo del OIH.

5. Factores asociados y contextos clínicos

La variabilidad individual en la respuesta a los opioides representa uno de los principales retos en el manejo anestésico seguro y personalizado.

El estudio experimental de Gregus et al. [1] demostró que las diferencias hormonales, neuroinmunológicas y gliales entre los sexos influyen en la susceptibilidad a la hipersensibilidad y la hiperalgesia inducidas por opioides (OIH). Estos mecanismos implican una modulación diferencial de la respuesta inflamatoria, variaciones en la expresión de citocinas y en la actividad de la microglía, lo que puede explicar la mayor prevalencia de efectos adversos y respuestas dolorosas exacerbadas en determinados grupos de población.

De manera complementaria, el estudio multicéntrico DALES, realizado por Thomas et al. [5], reveló que aproximadamente el 10 % de los pacientes quirúrgicos tenían antecedentes de «alergia a los opioides». Sin embargo, la mayoría de estos casos correspondían a etiquetas incorrectas, derivadas de efectos adversos previsibles, como náuseas, prurito o hipotensión, sin confirmación mediante pruebas inmunológicas específicas.

Esto refuerza la importancia de distinguir las reacciones farmacológicas de las reacciones inmunomediadas verdaderas,

evitando restricciones terapéuticas innecesarias y optimizando la selección de agentes analgésicos en el período perioperatorio.

Estas evidencias enfatizan la necesidad de una revisión crítica y la estandarización de los registros de alergias en las historias clínicas electrónicas, así como la formación continua de los equipos anestésicos y quirúrgicos. Estas medidas permiten reducir los errores de clasificación, mejorar la estratificación del riesgo y aumentar la seguridad y la previsibilidad del manejo anestésico en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a los opioides [1,5].

7. Patrones emergentes

El análisis integrado de los estudios permitió identificar tres ejes fundamentales que orientan el manejo anestésico contemporáneo en pacientes con hipersensibilidad a los opioides. Estos ejes reflejan tanto la evolución del conocimiento fisiopatológico como el avance de las estrategias clínicas orientadas a la seguridad perioperatoria.

Prevención: Implica una evaluación preoperatoria minuciosa, con énfasis en

la identificación de antecedentes detallados de reacciones adversas, uso previo de opioides y eventos anafilácticos documentados. La sustitución de fármacos con mayor potencial alergénico, como la morfina y la meperidina, por alternativas de menor reactividad inmunológica es una medida esencial [3,5,6].

La anamnesis dirigida y el registro estandarizado en la historia clínica electrónica son instrumentos cruciales para reducir los riesgos y orientar las conductas anestésicas individualizadas.

Sustitución farmacológica: La literatura destaca el papel de la analgesia multimodal libre de opioides, utilizando ketamina, dexmedetomidina y lidocaína intravenosa como adyuvantes destacados [4,6–8].

Estos agentes, combinados con bloqueos periféricos y técnicas regionales, promueven una analgesia eficaz, estabilidad hemodinámica y menor incidencia de efectos adversos, al tiempo que reducen la sensibilización central y la hiperalgesia inducida por opioides.

Individualización de la analgesia: La personalización de los protocolos analgésicos representa el eje más avanzado en el enfoque contemporáneo.

Las estrategias de ahorro de opioides y sin opioides se han aplicado con éxito en diversos contextos quirúrgicos, dando prioridad a la monitorización intra y posoperatoria continua, la evaluación multimodal del dolor y la prevención de la reexposición inadvertida a opioides sensibilizantes [1,4,7–9].

Esta conducta favorece una práctica anestésica más segura, centrada en el paciente y alineada con los principios de la farmacovigilancia moderna.

En términos generales, estas normas reflejan un cambio de paradigma en la anestesiología actual, en la que el enfoque se desplaza del uso rutinario y empírico de los opioides a un enfoque personalizado, racional e inmunológicamente seguro, respaldado por pruebas cada vez más evidentes de su eficacia y reducción de riesgos.

TABLA 2: SÍNTESIS CUANTITATIVA

VARIABLE AVALIADA	Nº DE ESTUDIOS	PROPORÇÃO (%)	OBSERVAÇÕES PRINCIPAIS
Total de estudos analisados	13	100%	Período 2020–2025; 9 diretos e 4 indiretos
Aplicabilidade direta ao tema	9	69,2%	Envolvem hipersensibilidade, anafilaxia ou hiperalgesia induzida
Aplicabilidade indireta ao tema	4	30,8%	Estratégias adjuvantes e prevenção não farmacológica
Relatos de caso	3	23%	Casos de anafilaxia e manejo multimodal sem opioides
Ensaio clínico / revisões sistemáticas	4	31%	Comparações entre opioides e adjuvantes analgésicos
Revisões narrativas e observacionais	6	46%	Síntese de mecanismos e recomendações clínicas
Anestesia livre de opioides (OFA) descrita	5	38%	Uso de cetamina, dexmedetomidina, lidocaína EV e bloqueios
Uso de adjuvantes não opioides	8	61%	Principalmente cetamina e dexmedetomidina
Reações anafiláticas relatadas	2	15%	Casos graves relacionados à morfina intravenosa
Hiperalgesia induzida por opioides (OIH)	6	46%	Envolvendo remifentanil e mecanismos NMDA/gliais
Rotulagem incorreta de alergia	1	8%	Frequente em cirurgias eletivas, segundo Thomas et al.
Período de publicação 2021–2025	11	85%	Evidencia atualização e relevância crescente do tema

Fuente: Elaborado por los autores a partir de la consolidación de los datos cualitativos y cuantitativos extraídos de los 13 estudios incluidos, teniendo en cuenta la frecuencia de aplicabilidad, el diseño metodológico y las intervenciones anestésicas predominantes [1-13].

DISCUSIÓN

Se evidencia un avance relevante en la comprensión y el manejo anestésico de pacientes con síndrome de hipersensibilidad a los opioides, destacando la necesidad de una conducta individualizada, segura y fisiológicamente equilibrada. Se indica que la evaluación preoperatoria detallada, el empleo de estrategias multimodales de analgesia y la sustitución de opioides convencionales por adyuvantes no opioides constituyen los principales pilares para reducir las complicaciones inmunológicas y nociceptivas en el período perioperatorio.

Los casos clínicos descritos por Sirohiya et al. [3] y Bansal et al. [6] ilustran la gravedad de las reacciones anafilácticas asociadas a la morfina, caracterizadas por broncoespasmo, colapso cardiovascular y necesidad de intervención inmediata. Estos episodios refuerzan la importancia de una anamnesis anestésica detallada, el registro riguroso de exposiciones previas y la distinción entre reacciones verdaderamente inmunomediadas y respuestas pseudoalérgicas. La ausencia de protocolos estandarizados para la confirmación diagnóstica sigue representando una laguna en la práctica clínica, lo que refuerza la necesidad de desarrollar directrices específicas para el manejo de estos casos.

La anestesia libre de opioides (Opioid-Free Anesthesia, OFA) se ha consolidado como una alternativa eficaz para pacientes con hipersensibilidad o intolerancia grave, como lo han demostrado Atlpure et al. [4] y Bansal et al. [6]. Los protocolos multimodales que incluyen dexmedetomidina, cetamina, lidocaína intravenosa y bloqueos periféricos han demostrado una analgesia adecuada, estabilidad hemodinámica y una recuperación más predecible, sin necesidad de opioides. La revisión de Wilson et al. [7] y el metaanálisis de Koponen et al. [8] confirman la eficacia de los antagonistas NMDA, como la cetamina, en la prevención de la hiperalgesia inducida por remifentanilo (OIH) y en la atenuación de la sensibilización central. Estas estrategias representan un cambio de paradigma, en el que el enfoque se desplaza del control puramente farmacológico

del dolor a la modulación neurofisiológica e inflamatoria de la respuesta nociceptiva.

La OIH se ha descrito en seis publicaciones [1,7–9,12], que aclaran los mecanismos neuroinmunológicos y gliales en la génesis de la sensibilización dolorosa paradójica. Los estudios de Gregus et al. [1] y Wilson et al. [7] demuestran que la activación de los receptores NMDA y la microglía conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias, amplificando las vías nociceptivas centrales. Desde el punto de vista clínico, la reducción gradual de la dosis de opioides, la sustitución por analgésicos atípicos como la nalbupina o el tramadol y el uso de adyuvantes no opioides—especialmente cetamina, dexmedetomidina y lidocaína EV—han demostrado ser medidas eficaces para prevenir y revertir la OIH. Además, Ren et al. [12] asociaron dosis elevadas de remifentanilo con la intensificación del dolor postoperatorio, lo que refuerza la necesidad de limitar la exposición intraoperatoria a opioides potentes.

La variabilidad individual en la respuesta a los opioides, discutida por Gregus et al. [1], evidencia que las diferencias hormonales y neuroinmunológicas entre los sexos pueden modular la susceptibilidad a la hipersensibilidad y la OIH. El estudio multicéntrico DALES, realizado por Thomas et al. [5], reveló que alrededor del 10 % de los pacientes quirúrgicos tenían antecedentes de «alergia a los opioides», aunque la mayoría de estos casos representaban una etiqueta incorrecta sin confirmación inmunológica. Este hallazgo destaca la importancia de revisar críticamente los registros médicos y capacitar al personal médico y de enfermería para distinguir las reacciones adversas previsibles de las alergias verdaderas, evitando el subtratamiento analgésico y promoviendo una mayor seguridad perioperatoria.

Los estudios de aplicabilidad indirecta también ofrecen contribuciones relevantes. Yu et al. [10] exploraron la estimulación ganglionar estelar con luz polarizada como método no farmacológico para modular el estrés perioperatorio y la respuesta autonómica. Ren et al. [12] reforzaron la relación entre la dosis de remifentanilo y un peor control del dolor postoperatorio, mientras

que Martin-Orr y Yun [11] abordaron el manejo de pacientes con trastorno por uso de opioides (OUD), destacando el equilibrio entre el control analgésico y la prevención de recaídas. Aroke et al. [13], por su parte, enfatizaron el uso racional de la analgesia multimodal para reducir la dependencia y los eventos adversos en pacientes con dolor crónico. Aunque no abordan directamente la hipersensibilidad, estos estudios complementan la literatura al reforzar la importancia de las estrategias adyuvantes y las intervenciones no opioides para minimizar la nocicepción exacerbada y la exposición sistémica a los opioides.

La integración de los resultados nos permite identificar tres pilares centrales para el manejo anestésico de estos pacientes: prevención, sustitución farmacológica e individualización de la analgesia. La prevención se basa en una evaluación preoperatoria detallada y en la sustitución de los opioides con mayor potencial alérgico [3,5,6]; la sustitución farmacológica implica el uso de adyuvantes no opioides, como la cetamina, la dexmedetomidina y la lidocaína EV, asociados a bloqueos regionales y analgesia multimodal [4,6-8]; y la individualización de la analgesia requiere una monitorización intra y posoperatoria continua, con protocolos de ahorro de opioides y sin opioides, adaptados al perfil de riesgo de cada paciente [1,4,7-9]. Estos ejes reflejan una transformación en la anestesiología moderna, que pasa del uso empírico y rutinario de opioides a una práctica basada en la precisión fisiológica y la seguridad inmunológica.

Entre las limitaciones de esta práctica, destacan el reducido número de ensayos clínicos controlados, la heterogeneidad metodológica y la escasez de estudios con poblaciones específicas, como pacientes pediátricos y pacientes con sensibilización múltiple a medicamentos. A pesar de estas restricciones, las pruebas reunidas proporcionan una base sólida para la formulación de protocolos preliminares y directrices clínicas orientadas a la anestesia segura en personas con hipersensibilidad a los opioides. Se necesitan estudios prospectivos multicéntricos e investigaciones traslacionales

en neuroinmunología para profundizar en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos y consolidar conductas basadas en pruebas sólidas.

CONCLUSIÓN

El manejo anestésico en pacientes con síndrome de hipersensibilidad a los opioides requiere un enfoque centrado en la seguridad, la prevención y la individualización terapéutica. La identificación temprana de reacciones adversas y la evaluación preoperatoria minuciosa son pasos fundamentales

para reducir el riesgo de anafilaxia y complicaciones relacionadas con la exposición a los opioides.

La anestesia libre de opioides (Opioid-Free Anesthesia, OFA) y los protocolos de ahorro de opioides se configuran como alternativas eficaces, proporcionando un control analgésico adecuado, estabilidad hemodinámica y reducción de la hiperalgesia inducida. El uso de adyuvantes como la cetamina, la dexmedetomidina, la lidocaína intravenosa y los bloqueos regionales ha demostrado ser seguro y viable, ofreciendo soluciones clínicas concretas para pacientes

con intolerancia o alergia comprobada.

Por último, consolidar la anestesia libre de opioides como una práctica segura y basada en la evidencia depende de la realización de estudios multicéntricos y de mayor calidad metodológica. La integración entre la anestesiología, la inmunología y la neurociencia representa el camino hacia el desarrollo de protocolos cada vez más personalizados, eficaces y alineados con el principio fundamental de la medicina perioperatoria: garantizar el confort, la seguridad y la calidad del paciente.

Referencias

1. Gregus, A. M., Levine, I. S., Eddinger, K. A., Yaksh, T. L., & Buczynski, M. W. (2021). Sex differences in neuroimmune and glial mechanisms of pain. *Pain*, 162(8), 2186–2200. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002215>
2. Chen, J., Wang, C. Y., Zhong, J. W., Cai, Y. H., Zhang, J., Wang, F., Zhang, M., Gu, H., Ma, H. Y., Wang, Z., Wu, J., & Liu, H. C. (2024). Comparison of postoperative analgesia and side effects in pediatric laparoscopic surgery with morphine and nalbuphine. *iScience*, 27(3), 109287. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109287>
3. Sirohiya, P., Sandill, S., Theja, S., Ahuja, V., & Panda, S. (2025). Intraoperative cardiac arrest from suspected anaphylaxis to morphine. *Proceedings (Baylor University Medical Center)*, 38(6), 963–966. <https://doi.org/10.1080/08998280.2025.2531726>
4. Atlapure, B., Gunashekar, S., Rawat, S., Das, B. K., & Karim, H. M. R. (2025). Navigating anesthesia for thoracoscopic biopsy in a six-year-old child with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, stroke sequelae, and pulmonary collapse. *Cureus*, 17(9), e93411. <https://doi.org/10.7759/cureus.93411>
5. Thomas, C., Clark, S., Fallaha, D., Wilson, M., Hopkins, P. M., Savic, S., Savic, L., & Research and Audit Federation of Trainees (RAFT) group. (2021). DALES, Drug Allergy Labels in Elective Surgical patients: A prospective, multicentre cross-sectional study of prevalence, nature and anaesthetists' approach to management. *British Journal of Anaesthesia*, 127(6), 897–904. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.05.026>
6. Bansal, V., Karim, H. M. R., Rai, A. K., Bhuyan, D., & Kumar, S. (2024). Perioperative management conundrum for a case with multiple commonly used drug hypersensitivity. *Cureus*, 16(1), e53015. <https://doi.org/10.7759/cureus.53015>
7. Wilson, S. H., Hellman, K. M., James, D., Adler, A. C., & Chandrakantan, A. (2021). Mechanisms, diagnosis, prevention and management of perioperative opioid-induced hyperalgesia. *Pain Management*, 11(4), 405–417. <https://doi.org/10.2217/pmt-2020-0105>
8. Koponen, M. E., Naray, E., Hales, T. G., & Forget, P. (2024). Pharmacological interventions for remifentanyl-induced hyperalgesia: A systematic review and network meta-analysis of preclinical trials. *PLOS ONE*, 19(12), e0313749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0313749>
9. Martinez, M. R., Garmon, E. H., Starling, G. D., & Sheth, M. A. (2022). Ketamine as an analgesic adjunct for opioid-induced hyperalgesia in a patient with a sickle cell pain episode. *Ochsner Journal*, 22(3), 281–284. <https://doi.org/10.31486/toj.22.0011>
10. Yu, Y., Li, Y., Han, D., Gong, C., Wang, X., Wang, L., & Zhu, Y. (2025). Effect of perioperative polarised light stellate ganglion irradiation on postoperative stress disorder in emergency trauma patients: Protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*, 15(10), e096056. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-096056>
11. Martin-Orr, N., & Yun, S. (2025). Management of patients with opioid use disorder (OUD). *Cureus*, 17(9), e91786. <https://doi.org/10.7759/cureus.91786>
12. Ren, W., Matsusaki, T., Abugri Osman Bright, & Morimatsu, H. (2022). Association between the remifentanyl dose during anesthesia and postoperative pain. *Acta Medica Okayama*, 76(2), 187–193. <https://doi.org/10.18926/AMO/63413>
13. Aroke, E. N., McMullan, S. P., Woodfin, K. O., Richey, R., Doss, J., & Wilbanks, B. A. (2020). A practical approach to acute postoperative pain management in chronic pain patients. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 35(6), 564–573. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2020.03.002>