

Inmunosupresión por opioides: una revisión narrativa de sus mecanismos y consecuencias clínicas

Álvaro Vallejos Narváez¹; Valeria Sánchez²; Daniel Prieto²; Rachid Elam³; Mateo Agudelo³; David Burgos³; Santiago Salamanca³; Nicolás Ferreira³; María José Cardozo³; María Mónica De la Hoz³; Jesús Andrade³; Juan Diego Cárdenas³; Julián Tellez²; Anakarina Pinto³; Jairo Cruz³; Juan Cardona²; Juan Parrado²; Santiago Mejía³; María Paula González³.

¹Médico Farmacólogo, Director de la Maestría en Farmacología Clínica y Jefe de la Cátedra de Farmacología en Pregrado y Posgrados Clínicos, Líder del Semillero de Investigación de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (Bogotá).

²Médico (a) Interno (a) de la Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (Bogotá).

³Estudiantes de la Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (Bogotá).

Presentación

Los opioides son medicamentos utilizados muy frecuentemente de manera lícita para el manejo del dolor, pero también en circunstancias ilícitas de consumo; lo cual ha ocasionado una epidemia de farmacodependencia a nivel global; generando riesgos significativos con su uso adecuado o inadecuado, como son las diferentes reacciones adversas asociadas a estos fármacos. Entre esas se encuentra la inmunosupresión que pueden ocasionar algunos de los opioides, llevando finalmente a complicaciones de tipo infeccioso desde moderadas hasta muy graves como neumonías y sepsis entre otras. Por lo antes mencionado es importante conocer a profundidad los mecanismos de inmunosupresión de los opioides.

Resumen

Los opioides, aunque eficaces para el tratamiento del dolor crónico y paliativo, representan un problema de salud pública debido al aumento en su prescripción en los últimos 15 años, lo que ha elevado los índices de morbilidad y mortalidad. Se clasifican en uso médico, no médico e ilícito, y son la segunda sustancia psicoactiva más consumida a nivel mundial, con más de 60 millones de usuarios anuales. Su uso prolongado puede provocar efectos adversos significativos, en particular inmunosupresión, lo que incrementa la susceptibilidad a infecciones. Esto se debe a la activación sostenida de los receptores opioides μ , κ y δ en células del sistema inmunitario como macrófagos, neutrófilos y linfocitos T, afectando la inmunidad innata y adaptativa. Estudios han relacionado el uso crónico y en altas dosis de opioides con una mayor vulnerabilidad a patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, lo que conlleva un mayor riesgo de infecciones respiratorias, gastrointestinales, musculoesqueléticas, del sistema nervioso central y sepsis. Esta revisión destaca la necesidad de un enfoque clínico integral, individualizado y preventivo que contemple una vigilancia estrecha y el uso racional de opioides para mitigar sus efectos adversos sobre la salud, especialmente en lo que respecta a las infecciones.

Palabras clave

Analgésicos opioides, Reacción adversa, Sistema inmune, Infecciones.

Summary

Opioids, widely used in pain management, represent a global public health concern due to the significant increase in their prescription over the past 15 years, leading to higher associated morbidity and mortality. Their use patterns are classified as medical, non-medical, and illicit, positioning them as the second most consumed psychoactive substance worldwide, with over 60 million annual users. While effective for chronic and palliative pain treatment, their addictive potential has become a public health issue, necessitating strict regulation and the prioritization of alternative therapeutic strategies. Among their numerous adverse effects, immunosuppressive properties are particularly notable, increasing susceptibility to both invasive and non-invasive infections. This phenomenon results from prolonged activation of μ (μ), κ (κ), and δ (δ) opioid receptors in immune cells including macrophages, neutrophils, and T lymphocytes, thereby compromising both innate and adaptive immune responses. Several studies have associated chronic high-dose opioid use with increased host vulnerability to pathogens such as *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli*.

Key words

Analgesics, Opioid, Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions, Immune System, Infections.

Introducción

El manejo del dolor es fundamental en la práctica médica e involucra diversos grupos farmacológicos, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides, neuromoduladores y opioides. La Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó los opioides para el manejo del dolor oncológico y cuidados paliativos desde 1.977. En los últimos años, estos fármacos han adquirido especial relevancia debido a su potente efecto analgésico, amplia disponibilidad clínica y su extensión a contextos no médicos. (1,2)

La crisis de opioides en Estados Unidos ha evolucionado desde el consumo oral de opioides prescritos hasta la administración intravenosa de opioides sintéticos ilícitos. Según datos de 2017, las sustancias más implicadas en muertes por sobredosis fueron fentanilo (38,9%), heroína (22,8%), cocaína (21,3%) y metanfetamina (13,3%). A nivel global, el consumo de opiáceos ha aumentado debido a múltiples factores que incluyen la prescripción médica y el uso ilícito. (2,3).

En Colombia, los medicamentos opioides utilizados para el manejo del dolor están sujetos a vigilancia y control por parte del Ministerio de Salud. Según el Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas (2013), el 1,07% de la población reportó consumo de opioides sin prescripción médica. Entre 2016 - 2019 se registraron 1.452 casos de intoxicación por opioides, muchos con desenlace fatal, y desde 2013 - 2023 se documentaron 30 muertes relacionadas con fentanilo. (4)

La evidencia científica reciente demuestra que el incremento en la prescripción de opioides para dolor crónico no oncológico produce efectos inmunosupresores como reducción de quimiotaxis neutrofílica y macrofágica, inhibición del sistema del complemento, y disminución de la actividad de células Natural Killer (NK) y capacidad fagocítica.

Uso de los Opioides en el mundo y en Colombia

Los patrones de uso de opioides se clasifican en tres categorías ampliamente reconocidas: uso médico (prescrito para analgesia o tratamiento de dependencia a opioides), uso no médico (consumo sin prescripción, aunque con posible indicación médica subyacente) e uso ilícito (empleo de sustancias opioides no farmacéuticas con fines no médicos) (3).

El Reporte Mundial de Drogas 2024 de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) estima un incremento aproximado del 20% en el consumo de sustancias psicoactivas, alcanzando un total de 292 millones de consumidores en 2022, con los opioides posicionados como el segundo grupo más consumido (60 millones de usuarios anuales) (5). Aunque los opioides son fundamentales en el manejo del dolor agudo, crónico y paliativo, actualmente representan un problema de salud pública debido al aumento del trastorno por consumo de opioides, considerado una epidemia.

Un estudio publicado en Oxford Academic demostró que los opioides con propiedades inmunosupresoras (p. ej., morfina, fentanilo y metadona) se asociaron con un mayor riesgo de infecciones (neumonía, bacteriemia, sepsis,

pielonefritis, meningitis, encefalitis, osteomielitis, artritis séptica, endocarditis e infecciones cutáneas) en comparación con pacientes tratados con opioides sin dichas propiedades (oxicodona, oximorfona, tramadol). Por su parte, el New England Journal of Medicine reportó un aumento en las muertes relacionadas con opioides debido a sobredosis, pasando de 41.364 casos en el año 2000 a 110.749 en 2018 en Estados Unidos (lo que representó el 40% de todas las muertes en ese país).

Estudios recientes de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2022) indicaron un aumento del 4% en muertes por opioides sintéticos, con un promedio de 224 muertes diarias por sobredosis. En Colombia, un estudio realizado en Pereira evidenció que el uso exclusivo de opioides débiles incrementa el riesgo de progresión hacia opioides potentes (HR: 4,46; IC 95%: 4,07 – 4,89), exacerbado por factores como edad avanzada, polifarmacia y uso concomitante de psicofármacos, lo que resalta la necesidad de enfoques individualizados.

En Colombia, los medicamentos para el manejo del dolor son vigilados por el Ministerio de Salud. Según el Estudio Nacional de Consumo (2013), el 1,07% de los encuestados reportó uso sin prescripción médica. Entre 2016 y 2019 se regis-

traron 1.452 casos de intoxicación, varios fatales. Además, entre 2013 y 2023 se documentaron 30 muertes por fentanilo, asociadas al uso concomitante de otras sustancias de control especial, situación que ha alertado a las agencias regulatorias del país. (5)

En los últimos 15 años, la prescripción de opioides ha aumentado junto con la morbilidad y mortalidad asociadas. En EE. UU., se estiman 130 muertes diarias por sobredosis. El perfil típico del consumidor corresponde a mujeres entre 25 y 54 años, con comorbilidades como depresión, dolor crónico no oncológico y antecedentes de abuso de sustancias, con o sin uso concomitante de benzodiacepinas, antidepresivos, antipsicóticos o gabapentinoides.

Estos datos refuerzan la importancia de evaluar los factores de riesgo al prescribir opioides, considerando la molécula utilizada, la dosis diaria, la duración del tratamiento y el uso concomitante de depresores del SNC. Entre los opioides potentes más prescritos destacan la oxicodona, hidrocodona e hidromorfona; entre los menos potentes, la codeína y el tramadol. Se recomienda restringir su uso como primera línea, reservándolos para casos específicos bajo un enfoque de minimización de riesgos. (6)

Generalidades de los opioides

Los opioides son sustancias endógenas sintetizadas principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y en células inmunitarias, conformando el sistema opioide endógeno, esencial en la modulación del dolor, el estado emocional y la respuesta al estrés. Este sistema incluye péptidos como las β -endorfinas, metencefalinas, leu-enkefalinas y dinorfinas, que actúan como neurotransmisores y neuromoduladores al activar los receptores μ (mu), δ (delta) y κ (kappa) en el SNC y el sistema nervioso periférico (SNP). Su unión inhibe los canales de calcio y activa los de potasio, reduciendo la excitabilidad neuronal, lo que genera analgesia, modula emociones y regula la respuesta al estrés (7,8).

Receptores de los opioides y sus efectos fisiológicos

Los efectos de los opioides endógenos dependen del tipo de receptor activado en el SNC y el SNP. La activación de estos receptores genera respuestas específicas: los receptores μ inducen analgesia y euforia, mientras que los δ y κ modulan el ánimo y producen sedación, como se muestra en la Tabla 1.(8)

Los receptores opioides se clasifican en receptores clásicos que incluyen los subtipos μ (mu), δ

Tabla 1. Descripción de las funciones de los receptores opioides		
Receptor	Localización	Efecto
μ	Cerebro: (Tálamo, núcleo caudado, amígdala, núcleos del rafe, sustancia gris, hipocampo), Médula espinal: astas dorsales, terminales periféricas. Intestino delgado.	Analgesia espinal, supra espinal, sedación, inhibición de la respiración, disminución de la excreción de agua y electrolitos, regulación de la secreción de hormonas y neurotransmisores, disminución del tránsito gastrointestinal.
δ	Cerebro (corteza, amígdala, hipotálamo, mesencéfalo), médula espinal	Analgesia supra espinal y espinal, disminución de la excreción de agua y electrolitos, regulación de la secreción de hormonas y neurotransmisores.
κ	Cerebro (corteza, tálamo, hipotálamo, sustancia gris, sustancia negra, núcleo caudado y putamen)	Analgesia supra espinal y espinal, efectos psicomiméticos, disminución del tránsito gastrointestinal.
NOP	Cerebro (hipocampo, tálamo, hipotálamo, tronco encefálico y el sistema límbico), médula espinal, ganglios periféricos (ganglios de la raíz dorsal, ganglios simpáticos cervicales)	Analgesia espinal, dolor crónico, desarrollo de tolerancia a los opioides, regulan la liberación de glutamato y GABA.
μ : mu, δ : delta y κ : kappa, NOP: Receptor de péptidos opioides nociceptina/orfana FQ.		
Adaptado de Galligan JJ, Sternini C. Insights into the Role of Opioid Receptors in the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. Handb Exp Pharmacol. 2017;239:363-378. Y Toll L, Bruchas MR, Calo' G, Cox BM, Zaveri NT. Nociceptin/orphanin FQ receptor structure, signaling, ligands, functions, and interactions with opioid systems. Pharmacol Rev [Internet]. 2016;68(2):419-57. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1124/pr.114.009209		

(delta) y κ (kappa) y receptores no clásicos. Los receptores clásicos muestran alta afinidad por los opioides endógenos y exógenos y pueden ser bloqueados por antagonistas opioides como la naloxona, mientras que los no clásicos no responden a estos antagonistas de forma típica y presentan funciones menos comprendidas (9).

Estos receptores desempeñan roles esenciales en la modulación del sistema nervioso central y periférico, principalmente en las vías de transmisión nociceptiva (analgesia), el sistema nervioso autónomo, la regulación de funciones inmunológicas y en la mediación de procesos inflamatorios. Se ha descrito la participación de los opioides en procesos de oncogénesis, donde pueden influir en la proliferación celular y la angiogénesis tumoral. La amplia distribución de estos receptores en tejidos y células no neuronales, como linfocitos y macrófagos, permite que los opioides regulen funciones inmunosupresoras. Los mecanismos de inmunosupresión están particularmente asociados con la activación de los receptores MOR y NOR, los cuales inducen cambios en la liberación de interleuquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, afectando así la respuesta inmune.

Sin embargo, la interacción de estos sistemas es compleja y multifactorial, influenciada por diversos factores contextuales y moleculares. (8)

Farmacología de los opioides

El término opiáceo se refiere a compuestos derivados del opio, mientras que el concepto de opioides engloba un grupo de medicamentos utilizados en el manejo del dolor. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha emanado directrices para el manejo escalonado del dolor, según este enfoque, los opioides tienen un rol predominante en el tratamiento del dolor moderado y severo (10).

Las directrices de la OMS y las guías del Formulario Nacional Británico (BNF) clasifican a los opioides en fuertes y débiles, según su potencia e interacción con receptores opioides. Los opioides fuertes incluyen fármacos como morfina y metadona, mientras que los opioides débiles comprenden fármacos como codeína y tramadol. Las características farmacológicas

Tabla 2. Clasificación de los principales opioides de interés clínico en función a su potencia en el manejo del dolor

Característica Farmacológica	Opioides Fuertes	Opioides Débiles
Fármaco	Morfina, metadona, petidina, meperidina, buprenorfina, hidromorfona, tapentadol, levorfanol, oxicodona, fentanilo, remifentanilo y sufentanilo	Codeína, tramadol, dextropropoxifeno, dihidrocodeína y meptazinol
Eficacia	Considerado como agonistas opioides puros	Menor eficacia como agonista parcial o agonista-antagonista
Predisposición a los síntomas de abstinencia a opioides	La interrupción de cualquier opioide después de un ciclo puede predisponer a los síntomas de abstinencia y requerir una reducción gradual de la dosis o una terapia con agonistas opioides.	
Predisposición a la dependencia/trastorno del uso de opioides	Todos los opioides inducen dependencia. La oxicodona, codeína, tramadol y la hidrocodona causan adicción en orden decreciente Opioides débiles están asociados con una mayor incidencia de dependencia y abuso de opioides fuertes	
Predisposición a muerte	Generalmente se considera como mayor	Percibida como menor, más sin embargo en 2020 en Inglaterra y Gales los opioides débiles causaron el 26% de todas las muertes relacionadas a opioides. Dihidrocodeína genera una mayor predisposición a generar envenenamiento de forma intencional

Adaptado de: Crush J, Levy N, Knaggs D, Lobo D. (2022). Misappropriation of the 1986 WHO analgesic ladder: the pitfalls of labelling opioids as weak or strong. ELSEVIER. British Journal of Anaesthesia, 129 (2): 137e142 (2022) DOI: 10.1016/j.bja.2022.03.004

de estos grupos y agentes se detallan en la Tabla 2 (11).

En el ámbito clínico, los opioides se emplean principalmente para el manejo del dolor agudo (postoperatorio o secundario a trauma) y del dolor crónico (especialmente en pacientes oncológicos o con dolor neuropático). Otras indicaciones médicas incluyen el tratamiento de la tos (codeína) y la diarrea (loperamida, un opioide que no atraviesa la barrera hematoencefálica). A pesar de su eficacia analgésica, estos fármacos presentan efectos adversos significativos, siendo particularmente relevante su efecto inmunosupresor. Este fenómeno incrementa el riesgo de infecciones, lo cual adquiere especial importancia en pacientes oncológicos y poblaciones pediátricas, donde el sistema inmunológico puede estar comprometido tanto por la patología de base como por los tratamientos agresivos empleados (12,13).

Los opioides se asocian con diversos efectos adversos de consideración clínica. Entre los más graves se destaca la depresión respiratoria, que puede llegar a ser fatal. El estreñimiento constituye un efecto adverso frecuente que a menudo requiere tratamiento preventivo. Otros efectos incluyen náuseas, vómitos, sedación y disfunción sexual, manifestándose esta última como disminución de la libido o disfunción eréctil. (12,14)

A nivel cardiovascular, la intoxicación por opioides produce efectos adversos significativos como bradiarritmias, consecuencia de la activación de receptores μ , que se evidencia en el electrocardiograma, y regurgitación tricúspidea que puede provocar dificultad respiratoria. La intoxicación aguda también se asocia con elevación marcada de enzimas cardíacas, particularmente la CK-MB (15).

El potencial inmunosupresor de los opioides, aunque variable en su impacto clínico, sugiere que los pacientes en tratamiento prolongado podrían presentar mayor riesgo de infecciones debido a alteraciones en la respuesta inmune. Esta consideración resulta particularmente crítica en pacientes oncológicos y pediátricos, donde el sistema inmunológico puede estar comprometido tanto por la enfermedad como por las terapias empleadas. (16)

El uso prolongado de opioides conlleva un riesgo considerable de desarrollar farmacodependencia y tolerancia. La activación crónica de receptores μ induce cambios neuroadaptativos que generan la necesidad de incrementar progresivamente las dosis para mantener el efecto analgésico, pudiendo desembocar en adicción. La dependencia física y el síndrome de abstinencia constituyen complicaciones frecuentes en tratamientos prolongados, lo que subraya la importancia de un

manejo clínico riguroso con monitorización constante (12,14).

Mecanismo de acción inmunosupresora de los opioides

La capacidad inmunosupresora de los opioides ha sido ampliamente caracterizada tanto en estudios in vivo como in vitro. Se han identificado dos mecanismos fundamentales: uno que implica la acción directa sobre receptores opioides expresados en células del sistema inmunitario, y otro que involucra vías indirectas mediadas por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la modulación del sistema nervioso simpático. (17–19)

Esta combinación de efectos, tanto directos sobre los receptores en células inmunes como indirectos a través de sistemas neuroendocrinos, contribuye a una respuesta inmune deficiente ante desafíos infecciosos (20).

Mecanismos directos

La acción directa de los opioides implica su interacción con receptores μ (MOR), predominantemente expresados en diversas células inmunitarias como linfocitos T, macrófagos y células NK. Esta activación inhibe funciones inmunológicas clave, incluyendo la proliferación linfocitaria, la secreción de interleuquinas proinflamatorias y la citotoxicidad mediada por células NK. A nivel molecular, el uso prolongado de opioides inhibe la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR, fundamental para el crecimiento y proliferación celular. (17) (18)

En la inmunidad innata, “los opioides interfieren con la función de los macrófagos reduciendo su capacidad fagocítica, de opsonización y eliminación de patógenos. La morfina disminuye específicamente la producción de superóxido en macrófagos, comprometiendo su capacidad bactericida. Además, alteran la migración neutrofílica hacia los focos inflamatorios, y su uso crónico reduce la efectividad de estas células en la respuesta a infecciones bacterianas. (17)

Los neutrófilos, que secretan péptidos opioides endógenos, participan en la inhibición de la transmisión nociceptiva a través de receptores neuromoduladores en neuronas sensoriales periféricas. La expresión de receptores opioides en neutrófilos permite que la morfina atenúe su migración hacia sitios inflamatorios e inhiba su acción bactericida. Los mastocitos, que también expresan receptores opioides, son activados diferencialmente por estos compuestos: mientras

la morfina (con menor afinidad por MOR) induce su activación, agonistas potentes como la naloxona no ejercen este efecto. (17)

Estudios recientes han explorado estrategias terapéuticas para contrarrestar la inmunosupresión opioide-inducida. En modelos murinos de inmunodepresión por morfina, el compuesto 511 (una formulación herbolaria) ha demostrado mejorar la función inmune al restaurar el equilibrio entre poblaciones Th1/Th2 y Th17/Treg mediante regulación de la vía PI3K/AKT/mTOR. Esta intervención ha mostrado reducir la susceptibilidad a infecciones graves como neumonía por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), sugiriendo posibles abordajes terapéuticos. (17)

En la inmunidad adaptativa, opioides como la morfina alteran la diferenciación de linfocitos Th, afectando particularmente los subtipos Th1, Th2, Th17 y células T reguladoras (Treg). Esta alteración compromete la respuesta adaptativa ante infecciones, aumentando la susceptibilidad a patógenos oportunistas en pacientes inmunocomprometidos. Estas modificaciones se asocian con disminución en la producción de interleuquinas, factor de necrosis tumoral (TNF), interferón gamma (IFN- γ) y otras citocinas proinflamatorias. Paralelamente, se observan alteraciones en la actividad de linfocitos B, con reducción en la producción de anticuerpos y factores de proliferación, afectando la eficiencia de la respuesta humoral (9,22).

Los linfocitos T expresan tres tipos de receptores opioides (μ , δ y κ) en su superficie. La administración aguda de morfina induce la expresión de citocinas como IL-2 e IL-6, aumentando simultáneamente la expresión de ARNm del receptor μ -opioide (MOR) en estas células, sugiriendo que los opioides ejercen sus efectos a través de múltiples subtipos de receptores. Sin embargo, el tratamiento crónico con opioides inhibe la función de células Th17, lo que podría explicar parte de su supresión inmunológica. Además, el uso prolongado altera el sistema inmune, afectando células NK y la producción de IL-1 mediante estimulación de receptores tipo Toll (TLR)(17)

Los efectos inmunológicos varían según el receptor opioide involucrado. En linfocitos B (que expresan MOR, DOR y KOR), los agonistas de MOR aumentan la producción de IgM e IgG, mientras que los agonistas de DOR ejercen el efecto contrario. Los macrófagos, que también expresan receptores opioides, ven regulada su función (incluyendo producción de óxido nítrico y fagocitosis) tras la activación de MOR por morfina, efectos modulados por citocinas como IL-1, IL-4, IL-6, TNF e IFN- γ (22,23).

Otros efectos inmunosupresores directos se manifiestan a nivel molecular mediante la inhibición de la función fagocítica a través de los macrófagos. La morfina, a concentraciones nanomolares, reduce la expresión de CD11b (proteína crucial en la fagocitosis de células tumorales y patógenos), efecto mediado por MOR. Esta disminución en CD11b y la consecuente reducción en capacidad fagocítica podrían favorecer la progresión tumoral y aumentar la susceptibilidad a infecciones. Sin embargo, este efecto puede atenuarse mediante adyuvantes inmunoestimulantes como el timopentín (TP5), que restaura la función de CD11b y potencia la respuesta inmune macrófagica. (13)

Mecanismos indirectos

A nivel indirecto, los opioides activan el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) y el sistema nervioso simpático, incrementando la liberación de corticosteroides (glucocorticoides) y catecolaminas. Estos mediadores hormonales suprimen la producción de interleuquinas proinflamatorias mientras favorecen la secreción de interleuquinas antiinflamatorias como TGF- β e IL-10 (25), contribuyendo al estado inmunosupresor. “Adicionalmente, la estimulación adrenal y el aumento del estrés oxidativo inducido por opioides son factores relevantes para mutagénesis maligna y daño al ADN, incrementando la vulnerabilidad para infecciones y progresión tumoral. La combinación de efectos directos sobre receptores en células inmunitarias y efectos indirectos mediados por sistemas neuroendocrinos deteriora significativamente la respuesta inmune ante desafíos infecciosos (20,24).

Efectos de los opioides en el tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal está expuesto continuamente a antígenos y microorganismos alimentarios, requiriendo una comunicación constante entre enterocitos y células inmunitarias para mantener el equilibrio entre tolerancia a bacterias comensales y capacidad de respuesta inflamatoria ante patógenos. Las vesículas extracelulares han demostrado mediar interacciones entre células epiteliales intestinales y el sistema inmunológico, donde microARNs (como LET-7) juegan un papel crucial en la regulación de la respuesta inmune (18).

Los opioides interfieren con este entorno inmunológico intestinal, alterando la homeostasis mediada por vesículas extracelulares. Estudios en modelos murinos y células humanas han de-

mostrado que la morfina disminuye significativamente la respuesta inmune, evidenciándose una reducción drástica en los niveles de ARNm de interleuquinas proinflamatorias. Análisis posteriores de proteínas como IL-6 y TNF- α confirmaron niveles disminuidos de estas citocinas (18).

Opioides y modulación de células inmunitarias

Los opioides (endógenos y exógenos) actúan sobre el sistema inmunológico a través de múl-

tiples receptores, incluyendo μ (MOR), κ (KOR), δ (DOR) y el receptor de nociceptina (NOP), así como receptores Toll-like (TLR) y NMDA. MOR se expresa en macrófagos, células mononucleares periféricas, linfocitos T y B, y células NK. DOR está presente en esplenocitos, linfocitos T y B, polimorfonucleares (PMN) y células NK. KOR se localiza en células tímicas, macrófagos, esplenocitos, PMN, linfocitos T y B, y células NK. La interacción con estos receptores regula y suprime respuestas inmunológicas, modulando la función de diversas poblaciones celulares inmunitarias (23,25,26) (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Efectos de los opioides comunes en la respuesta inmune

Fármaco	MOR	DOR	KOR	NK	Respuesta mitógeno	Producción de Ab	Apoptosis	Fagocitosis	Producción de interleuquinas	Ligandos de quimioquinas	Receptores de quimioquinas
Buprenorfina	↑		↓	←							
				→							
Codeína	↑	↑			←						
					→						
Fentanilo	↑			↓	↓				↓		
Hidrocodona	↑			←					←		
				→					→		
Hidromorfona	↑	↑			←						
					→						
Metadona	↑							↓			
Meperidina	↑	↑									
Morfina	↑			↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↑
Naloxona	↓	↓	↓								
Naltrexona	↓	↓	↓	←		←		←			
				→		→		→			
Oxicodona	↑			←	←				←		
				→	→				→		
Oximorfona	↑	↑	↑								
Tramadol	↑			↑							

Sistema inmunitario innato

Los opioides, particularmente la morfina, ejercen efectos supresores significativos sobre componentes esenciales del sistema inmunitario innato. Estos efectos incluyen: reducción en la producción de macrófagos, disminución en la síntesis de interleuquinas proinflamatorias y miRNAs inflamatorias, e inhibición de la quimiotaxis celular, lo que en conjunto promueve un estado de inmunosupresión. (27)

A nivel molecular, se ha demostrado que la morfina reduce la expresión de CD11b en macrófagos a concentraciones nanomolares mediante la activación específica del receptor μ -opioide (MOR). Esta disminución en CD11b compromete significativamente la capacidad fagocítica de los macrófagos frente a patógenos y células tumorales. Es importante destacar que este efecto puede ser contrarrestado mediante el uso de agentes inmunoestimulantes como el timopentín (TP5), el cual restaura los niveles de CD11b y, consecuentemente, la función fagocítica. (16)

Los estudios han revelado que la morfina afecta diversos aspectos de la respuesta inmune innata: compromete la fagocitosis alveolar de *Streptococcus pneumoniae*, reduce la actividad antifúngica de los macrófagos, inhibe la producción de citocinas clave, altera la migración celular, y

disminuye la expresión de miRNAs inflamatorios". El uso crónico de morfina, especialmente por vía intravenosa, se asocia con un incremento notable en el riesgo de desarrollar infecciones cutáneas, respiratorias, endovasculares y musculoesqueléticas. Particularmente, los usuarios de drogas inyectables presentan mayor susceptibilidad a endocarditis causadas por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas spp.* (28)

Sistema inmunitario adaptativo

“Los opioides ejercen efectos inhibitorios sobre múltiples componentes del sistema inmunitario adaptativo: suprimen la proliferación de linfocitos, disminuyen la secreción de interleuquinas, y reducen la citotoxicidad de las células NK. En los linfocitos T, especialmente en las subpoblaciones Th, interfieren con los procesos de regulación de los subtipos inmunorreactivos (Th1, Th2, Th17). Estos efectos están mediados principalmente por la modulación de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR, fundamental para la proliferación y el ciclo celular. (17,21)

La morfina altera significativamente la función de los linfocitos T a través de su acción sobre los receptores opioides presentes en estas células, tanto en modelos in vitro como in vivo. “Además: reduce la secreción de anticuerpos por parte de las células B, disminuye los niveles de IgA específica contra la

Tabla 4. Efectos de los distintos opioides en las células inmunológicas

Población de células inmunitarias	Morfina	Oxicodona	Fentanilo	Tramadol	Buprenorfina
Sistema Inmunitario Innato					
Células NK	↑↓ Actividad (Dosis dependiente)	NA	↓ Actividad	↑ Actividad	NA
Macrófagos	↑ Apoptosis ↓ TNF α ↓↑ NF- κ B (Dosis dependiente)	NR	NA	NA	NA
Células dendríticas	↓ IL-23	NR	NR	NR	NR
Sistema Inmunitario Adaptativo					
Linfocitos T	↓ Proliferación ↓ IFN- γ ↓ IL-2	NR	↓ Proliferación	NA	NA
Linfocitos B	↓ Proliferación ↓ Presentación de antígenos	NR	↓ Proliferación	NR	NR
Nk: Natural Killer, NA: Ninguna Alteración NR: No reportado, TNF: factor de necrosis tumoral, IFN: interferón, NF: factor nuclear, IL: interleuquina.					
Adaptado de Khosrow-Khavar F et al Opioids and the Risk of Infection: A Critical Appraisal of the Pharmacologic and Clinical Evidence. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019 Jul;15(7):565-575.					

toxina colérica y el toxoide tetánico, y induce apoptosis en monocitos a través de mecanismos dependientes del óxido nítrico. (27)

Estudios adicionales han documentado otros efectos relevantes: destrucción esplénica, disminución en la población de macrófagos en médula ósea, y reducción significativa en las poblaciones de células CD4+/CD8+ en el timo, junto con disminución en los linfocitos B (24). Estos hallazgos subrayan el profundo impacto de los opioides sobre la inmunidad adaptativa y la importancia de considerar estos efectos en el manejo clínico de pacientes que requieren terapia prolongada con estos fármacos.

Los opioides facilitan la invasión bacteriana

La activación prolongada de los receptores opioides μ (MOR), κ (KOR) y δ (DOR) en células inmunitarias induce un estado de inmunosupresión que compromete significativamente la respuesta contra patógenos bacterianos. Este fenómeno se manifiesta a través de múltiples mecanismos: reducción de la capacidad fagocítica de macrófagos, disminución de la actividad citotóxica de células NK y alteración en la producción de mediadores inflamatorios esenciales. Como consecuencia, se crea un ambiente favorable para la proliferación y diseminación de bacterias como *Streptococcus pneumoniae*. (4)

A nivel de inmunidad innata, los opioides reducen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6 en macrófagos, limitando así la señalización inflamatoria necesaria para la contención inicial de la infección. En el sistema inmunitario adaptativo, inhiben la proliferación de linfocitos T y la secreción de interleuquinas clave, afectando tanto la respuesta celular como humoral. Adicionalmente, los opioides pueden alterar la integridad de las barreras epiteliales, facilitando la diseminación bacteriana hacia el torrente sanguíneo y aumentando el riesgo de complicaciones graves como sepsis o meningitis. (4)

Este efecto inmunosupresor no se limita a *Streptococcus pneumoniae*, sino que también incrementa la susceptibilidad a otros patógenos oportunistas como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, particularmente en pacientes con uso crónico de altas dosis de opioides o tratamientos prolongados. (4)

Relación entre la frecuencia de uso y la inmunosupresión

El uso crónico de opioides, especialmente por vía intravenosa, se asocia con un incremento

significativo en el riesgo de infecciones. Los datos epidemiológicos muestran un OR de 1,95 (IC 1,57 - 2,31) para desenlaces clínicos graves y una tasa de incidencia de infecciones de 1,39 (IC 1,19 - 1,62) durante el uso de estos fármacos. Las infecciones más frecuentes afectan piel, tejidos blandos, vías respiratorias, sistema endovascular y estructuras musculoesqueléticas. (27,30)

Los usuarios de drogas inyectables presentan mayor incidencia de endocarditis por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas spp*, así como mayor susceptibilidad a patógenos respiratorios como *Klebsiella pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Estos efectos se explican por la acción de los opioides sobre diversos componentes del sistema inmunológico: alteración de la función de linfocitos T, B y NK, cambios en la regulación de subtipos linfocitarios (Th1, Th2, Th17) y activación de señales neuroinflamatorias a través de receptores TLR, particularmente TLR4. (31)

Wiese et al. documentaron que pacientes con artritis reumatoide bajo tratamiento con opioides presentaban mayor riesgo de infecciones graves, particularmente por *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Los opioides de acción prolongada presentaron mayor riesgo (RR 2.81; IC 95%: 2.14-3.69) que los de acción corta (RR 1.66; IC 95%: 1.43-1.94), con un gradiente claro según la dosis diaria equivalente de morfina.

La inmunosupresión se hace más evidente después de los 6 meses de uso continuo, observándose cambios paradójicos en los niveles de citocinas: disminución de IL-6 pero aumento de IL-1 β e IL-2 a través de la activación de TLR2, TLR4 y TLR7. Estos hallazgos sustentan la recomendación de considerar alternativas analgésicas en pacientes críticos o con alto riesgo de infección, como acetaminofén, ketamina o fármacos neuropáticos. (27,32,33)

Relación en la dosis y la inmunosupresión

Los efectos inmunomoduladores de los opioides presentan una clara relación dosis-dependiente y varían según el tipo de fármaco. El fentanilo muestra un patrón característico: a dosis bajas (1-5 $\mu\text{g/kg}$) produce una reducción transitoria en la citotoxicidad de células NK con posterior recuperación, mientras que a dosis altas (75-100 $\mu\text{g/kg}$) induce una supresión más prolongada y significativa. (32)

La oxycodona presenta un perfil más favorable, sin afectar significativamente la fagocitosis ni la actividad de células NK, aunque reduce moderadamente los niveles de IL-6. Este comportamiento podría explicar su menor asociación con

infecciones en pacientes oncológicos en comparación con la morfina. La metadona, por su parte, no afecta la capacidad fagocítica y ha demostrado capacidad para restaurar el equilibrio Th1/Th2 en consumidores de heroína. (32)

La buprenorfina muestra un impacto inmunológico limitado, aunque reduce la quimiotaxis de monocitos CD14+CD16+, efecto que podría ser beneficioso en la prevención de neuroinflamación en pacientes con VIH/SIDA. El remifentanilo presenta un claro gradiente dosis-respuesta: no altera la citotoxicidad NK a bajas dosis (0,02 - 0,04 $\mu\text{g/kg/min}$), pero suprime IL-6 y TNF- α sin afectar IL-10 a dosis más elevadas (0,3 - 0,6 $\mu\text{g/kg/min}$). (32)

Entre los opioides estudiados, el tramadol destaca por su perfil más favorable, sin efectos negativos significativos sobre la función de neutrófilos y con mejor recuperación inmunológica postquirúrgica en comparación con la morfina. Estas diferencias farmacológicas sustentan la importancia de seleccionar cuidadosamente el opioide y la dosis según el perfil inmunológico del paciente. (32)

Evidencia experimental en inmunosupresión inducida por opioides

Los modelos animales han proporcionado evidencia consistente sobre los mecanismos de inmunosupresión inducida por opioides. La administración crónica de morfina compromete significativamente la función de linfocitos B, reduciendo su capacidad de presentación antigénica y afectando la activación de células T, lo que deteriora la respuesta inmune adaptativa. Estos efectos son particularmente evidentes en la disminución de la actividad de células Th17, asociada con mayor susceptibilidad a infecciones como neumonía bacteriana. (17)

Los estudios in vitro e in vivo con morfina y fentanilo demuestran una supresión multifacética de la respuesta inmune: inhibición de la proliferación linfocitaria frente a mitógenos, reducción en la producción de anticuerpos, disminución de la actividad fagocítica y microbicida de neutrófilos y macrófagos, así como menor producción de citocinas por parte de macrófagos, microglía y astrocitos. El receptor μ -opioide (MOR) emerge como el principal mediador de estos efectos inmunosupresores (32,34).

Tabla 5. Efectos de los opioides en las funciones inmunes in vitro.

Función	Especie
Supresión de la actividad de los NK	Ratón in vivo Rata in vivo Humano in vivo
Supresión de células responsables de mitógenos	Ratón Rata Humano
Depresión de producción de anticuerpos	Ratón in vivo
Depresión de la actividad adaptativa por linfocitos T	Ratón in vivo Ratón in vitro
Depresión de celularidad	Ratón in vivo
Inducción de apoptosis	Ratón in vivo Ratón in vitro Humano in vitro
Inhibición de crecimiento celular	Ratón in vivo Ratón in vitro humano in vitro Mono in vivo
Supresión de fagocitosis	Ratón in vivo Ratón in vitro.
Regulación a la baja de citocinas y otros factores proinflamatorios	Ratón in vivo Ratón in vitro Rata in no in vivo
Adaptado de Eisenstein TK. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. Front Immunol. 2019 Dec 20;10.	

Estos hallazgos experimentales se resumen en la Tabla 5, que presenta de manera comparativa los efectos inmunomoduladores de los diferentes opioides y sus mecanismos moleculares subyacentes. La evidencia acumulada resalta la importancia de considerar el balance riesgo-beneficio al prescribir opioides, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o con riesgo elevado de infecciones (19,27,31,32).

Qi Chen et al. (2022) realizaron un estudio *in vitro* mediante PCR en monocitos de pacientes con consumo crónico de morfina, observando una disminución significativa de miRNA-582-5p ($p = 0,0119$) y miR-590-5p ($p < 0,0001$). Estos cambios se asociaron con inmunosupresión, evidenciada por una reducción en la producción de TNF- α y fosfo-NF- κ B p65, junto con un aumento en IL-10, indicando una respuesta antiinflamatoria ante exposición prolongada a opioides (35).

Estudios preclínicos muestran efectos inmunomoduladores variables según el opioide. La morfina y el fentanilo inhiben la citotoxicidad de células NK y la producción de TNF de manera dosis-dependiente. Sin embargo, el fentanilo mantiene su eficacia analgésica en estados de tolerancia inmunológica, lo que lo hace clínicamente ventajoso. La oxicodona, por su estructura química, evita efectos inmunosupresores significativos, mientras que la buprenorfina no altera la función de células NK, T ni macrófagos, y puede proteger frente a la inmunosupresión tumoral (32).

El remifentanilo reduce notablemente la actividad NK y la proliferación linfocitaria, posicionándose como uno de los opioides más inmunosupresores. En contraste, el tramadol, gracias a su actividad serotoninérgica, preserva la función inmune tras cirugía. La metadona, con acción sobre MOR y NMDA, no incrementa la susceptibilidad a infecciones bacterianas y modula favorablemente citoquinas proinflamatorias (32).

Asimismo, los opioides alteran la homeostasis inmune al modificar la barrera intestinal. En ratones tratados con morfina se detectaron bacterias comensales en órganos sistémicos y aumento de permeabilidad intestinal, efecto mediado por TLR4. La eliminación genética de TLR4 evitó estos efectos (33). Modelos animales deficientes en MOR mostraron resistencia a infecciones letales por *Salmonella spp.*, confirmando que la inmunosupresión inducida por morfina es mediada principalmente por este receptor (34).

Otros mecanismos por los cuales el uso de opioides puede generar infección

Infecciones respiratorias secundarias a opioides por broncoaspiración

Se evaluaron a pacientes con sobredosis de opioides y diagnóstico de neumonía por aspiración confirmado dentro de las primeras 48 horas tras el evento. Las variables analizadas incluyeron el estado de conciencia al ingreso, la adecuación de los regímenes antibióticos administrados (particularmente en relación con la selección y dosificación del tratamiento), y el desenlace clínico. Los opioides más frecuentemente involucrados fueron metadona (60,4%) y opio (17%). Entre los tratamientos antimicrobianos utilizados, los regímenes “ceftriaxona + clindamicina” (54,7%) y “meropenem + vancomicina” (9,5%) fueron los más comunes. En cuanto a los resultados, el 67,9% de los pacientes fueron dados de alta en condiciones estables, mientras que se reportó una mortalidad del 3,8%. El estudio reveló deficiencias en la selección de los regímenes antimicrobianos, sugiriendo la necesidad de estrategias dirigidas a optimizar los patrones de prescripción de antibióticos en esta población específica (9).

Infecciones del tracto urinario secundarias a opioides por incontinencia urinaria

La micción es un proceso complejo que involucra una precisa coordinación entre la señalización aferente y eferente entre la vejiga y la uretra. Varios fármacos pueden alterar este mecanismo, contribuyendo a la incontinencia urinaria o a la retención urinaria. “Este último fenómeno puede ser mediado por diversos mecanismos, incluyendo la estimulación de receptores adrenérgicos alfa-1, provocando la contracción del esfínter uretral interno y alterando el flujo urinario, favoreciendo la retención urinaria y aumentando el riesgo de infecciones del tracto urinario (36).

En el caso específico de los opioides, la retención urinaria se produce principalmente debido al bloqueo de los receptores μ -opioides (μ) presentes en la vejiga. Este bloqueo interfiere con el reflejo miccional, disminuyendo la percepción de plenitud vesical y de la sobre distensión normal de la vejiga. A su vez, los opioides pueden inducir un aumento del tono del esfínter vesical, mediado por una estimulación simpática excesiva. Este fenómeno restringe la salida de orina y favorece la retención urinaria. La acumulación de orina residual facilita la colonización bacteriana de la vejiga, al reducir la eficacia del chorro de orina en la eliminación de bacterias, lo que incrementa el riesgo de infecciones del tracto

urinario. Además, la alteración del tono vesical y la disfunción de la micción contribuyen al desarrollo de complicaciones urinarias, destacándose entre ellas la retención urinaria crónica y las infecciones recurrentes del tracto urinario (36).

Endocarditis asociada a inmunosupresión por opioides

El uso de opioides inyectables está asociado con inmunosupresión y un aumento en el riesgo de endocarditis infecciosa, particularmente en las válvulas del corazón derecho, como la tricúspide. A nivel molecular, la inmunosupresión inducida por opioides afecta la función de células inmunes innatas, como los neutrófilos y macrófagos, reduciendo su capacidad para eliminar microorganismos.

La endocarditis infecciosa, predominante en usuarios de opioides inyectados, se desarrolla por la introducción de *Staphylococcus aureus* directamente al torrente sanguíneo, lo que resulta en bacteriemia. Este microorganismo tiene una alta afinidad por adherirse al endotelio valvular alterado. El daño al endotelio valvular es promovido por las sustancias contaminantes inyectadas y por los efectos vasoconstrictores locales de los opioides, que generan estrés hemodinámico y lesiones microendoteliales. A nivel molecular, las endotoxinas bacterianas interactúan con receptores tipo Toll (TLR), especialmente TLR2, presentes en las células endoteliales. Esta interacción activa cascadas intracelulares que inducen la expresión de moléculas de adhesión, como la selectina E, facilitando la adherencia de *Staphylococcus aureus*. La translocación bacteriana ocurre mediante la unión de adhesinas bacterianas específicas, como la proteína A y los factores de adhesión a fibrinógeno, que interaccionan con componentes de la matriz extracelular y promueven la formación de vegetaciones valvulares (37).

En el contexto de la válvula tricúspide, el flujo sanguíneo de baja presión y las características anatómicas del corazón derecho favorecen la colonización bacteriana y el desarrollo de vegetaciones. Estos procesos son exacerbados por la inmunosupresión sistémica, que limita la capacidad del huésped para controlar la infección. (37)

Consumo de opioides y consecuencias clínicas por inmunosupresión

El estudio de Alrawashdeh M. et al. revisó la epidemiología, los resultados y las tendencias de la sepsis asociada a hospitalizaciones relaciona-

das con el uso de opioides, utilizando datos de hospitales representativos en Estados Unidos. Se analizó una cohorte retrospectiva que incluyó a pacientes adultos ingresados entre enero de 2009 y septiembre de 2015 en 373 hospitales académicos y comunitarios. De los 6.715.286 pacientes hospitalizados, el 5,6% presentó sepsis y el 1,9% hospitalizaciones relacionadas con opioides. Del total, el 0,1% de los pacientes presentó tanto sepsis como hospitalización relacionada con opioides. Los pacientes en esta última categoría presentaron tasas más altas de infecciones pulmonares (54,2% vs 47,8%), de piel y tejidos blandos (13,5% vs 10,1%), infecciones óseas y articulares (4% vs 2,8%) y endocarditis (4,7% vs 0,8%), en comparación con aquellos sin hospitalización relacionada con opioides. Se observó menor incidencia de infecciones genitourinarias (23,5% vs 32,4%) e intraabdominales (9,5% vs 14%). Los pacientes con sepsis relacionada con opioides tuvieron mayor ingreso en UCI (64% vs 51,7%) y mayor duración de la estancia hospitalaria (13,4 vs 11,9 días). Además, presentaron una mayor tasa de mortalidad por sepsis (OR ajustado 0,73, IC 95%: 0,60-0,79. P valor = 0,01). El consumo de opioides fue un factor clave en el aumento de hospitalizaciones por sepsis y muertes asociadas entre los pacientes más jóvenes (38).

El uso crónico de opioides, especialmente los intravenosos, incrementa el riesgo de infecciones en piel, tejidos blandos, respiratorias, endovasculares y musculoesqueléticas. Además, estos pacientes tienen mayor susceptibilidad a patógenos respiratorios como *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Mycobacterium spp.*, y *Haemophilus spp.* Los usuarios de drogas intravenosas presentan mayor riesgo de endocarditis, frecuentemente causada por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas spp.* (27)

Opioides y asociación con sepsis

La sepsis es otra complicación relacionada con el uso de opioides, como se discute en el estudio de Abu Y et al. Los opioides inducen disbiosis y aumento de la permeabilidad intestinal, facilitando la translocación bacteriana y generando una respuesta inmunitaria desregulada. Se ha identificado que la morfina atenúa la expresión de miR-146a, un regulador clave de la respuesta inflamatoria, lo que contribuye a la progresión de la sepsis y predispone a infecciones oportunistas. Estudios en modelos murinos han mostrado que el uso de opioides promueve una mayor progresión de la sepsis y aumenta la mortalidad (39).

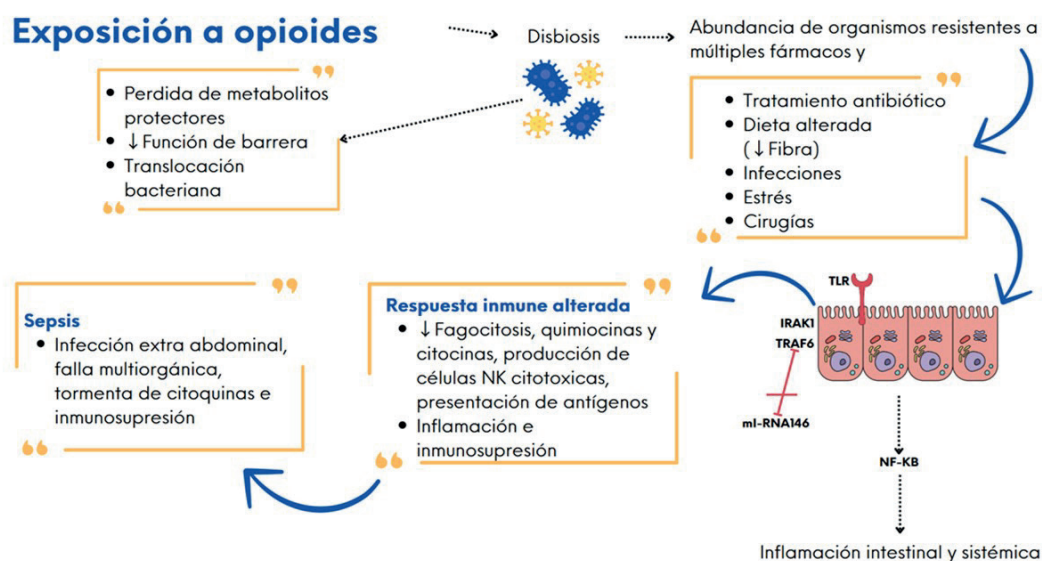


Figura 1. Mecanismo de inmunosupresión por opioides en sepsis

Adaptada de: Abu, Y., Vitari, N., Yan, Y., & Roy, S. (2022). Opioids and sepsis: Elucidating the role of the microbiome and microRNA-146. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1097. <https://doi.org/10.3390/ijms23031097>.

Neumonía asociada al uso de Opioides

Los estudios epidemiológicos han demostrado consistentemente una asociación entre el uso de opioides y un mayor riesgo de neumonía. El análisis de datos poblacionales revela que el uso reciente de opioides se asocia con un odds ratio de 3.24 para el desarrollo de neumonía, mientras que el uso crónico muestra un odds ratio de 1.27. Un estudio retrospectivo anidado de casos y controles encontró que el uso actual de opioides se asoció con un 62% más de riesgo de enfermedad neumocócica invasiva, con variaciones significativas según las características del opioide utilizado. Los mayores riesgos se observaron con opioides de acción prolongada en comparación con los de acción corta, con opioides clasificados como inmunosupresores versus no inmunosupresores, y a dosis más altas (7).

Neumonía adquirida en la comunidad

El estudio de Catherin S. et al. (2020) realizó una revisión sistemática que incluyó 8 estudios con un total de 567.472 pacientes, encontrando un OR combinado de 1,57 (IC 95%: 0,70 - 1,84) para neumonía adquirida en la comunidad en usuarios de opioides. Los análisis por subgrupos revelaron diferencias importantes: los pacientes que recibieron opioides con propiedades inmunosupresoras (codeína, morfina, metadona

y fentanilo) mostraron un OR de 1,80 (IC 95%: 1,42 - 2,05), mientras que aquellos que usaron opioides no inmunosupresores (principalmente buprenorfina) presentaron un OR de 1,45 (IC 95%: 1,79). Los estudios individuales incluidos en este metaanálisis identificaron patrones consistentes: Wiese et al. reportaron mayor riesgo con dosis altas y opioides de larga acción; Dublin et al. encontraron mayor riesgo en los primeros 14 días de tratamiento con dosis medias; Edelman et al. destacaron el riesgo aumentado con opioides inmunosupresores; y Hamina demostró mayor riesgo en los primeros 2 meses de tratamiento con dosis altas (40).

Enfermedades neumocócicas invasivas (ENI)

La investigación de Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W et al. proporcionó evidencia sólida sobre la asociación entre el uso de opioides y la enfermedad neumocócica invasiva. En su estudio de casos y controles, el 25.2% de los casos eran usuarios actuales de opioides, comparado con solo 14.4% en el grupo control. El análisis ajustado mostró una razón de probabilidades de 1.62 (IC 95%: 1.36-1.92), confirmando la asociación independiente. Los análisis estratificados revelaron patrones importantes: los opioides de acción prolongada mostraron un OR de 1.87 (IC 95%: 1.24-2.82), los de alta potencia un OR de 1.72 (IC 95%: 1.32-2.25), y las dosis altas (50-

90 mg/día y ≥ 90 mg/día) mostraron ORs de 1.71 y 1.75 respectivamente. Específicamente para neumonía neumocócica, el OR fue de 1.54 (IC 95%: 1.26-1.88), destacando el impacto particular en las infecciones respiratorias (4).

Situaciones especiales relacionadas con inmunosupresión asociada al uso de opioides

En este apartado se abordarán diversas patologías en las que la literatura ha identificado una posible asociación con el uso de opioides, debido a sus efectos sobre sistemas fisiológicos clave. Entre estas se encuentra el COVID-19(41,42), patología cuyo pronóstico puede empeorar si el paciente ha sido tratado con opioides. Las infecciones del tracto urinario donde los opioides pueden aumentar la susceptibilidad a infecciones (25,37). Asimismo, en infecciones gastrointestinales, los opioides alteran la microbiota, favoreciendo la proliferación bacteriana (10,11,45) (2, 10, 11), generando adicionalmente impacto en la motilidad intestinal que predispone a los pacientes a infecciones (46,47).

COVID-19

La pandemia de COVID-19 ha revelado interacciones importantes entre el uso de opioides y los resultados de la infección por SARS-CoV-2. Una revisión sistemática y metaanálisis encontró que los usuarios de opioides tuvieron un riesgo significativamente mayor de ingreso a UCI (OR = 5,41; IC 95%: 1,85 - 15,79; P = 0,002) y de mortalidad (OR = 2,74; IC 95%: 1,34 - 5,62; P = 0,034) en comparación con no usuarios. Estos hallazgos sugieren que los efectos combinados de la depresión respiratoria inducida por opioides, la inmunosupresión y las comorbilidades asociadas contribuyen a peores resultados en esta población (41,42).

Infección Urinaria

Los estudios epidemiológicos han documentado consistentemente una asociación entre el uso de opioides y el riesgo de infecciones urinarias. Un estudio de cohorte encontró que los pacientes expuestos a opioides tenían un HR de 1.62 (IC 95%: 1.10-2.32, P = 0.01) para desarrollar infección urinaria, en comparación con aquellos que no recibieron estos fármacos. Este riesgo es atribuible principalmente a dos mecanismos fisiopatológicos: el bloqueo de los receptores μ -opioides en la vejiga, que disminuye la percepción de plenitud vesical, y el aumento del tono del esfínter uretral mediado por estimulación simpática excesiva. Estos cambios funcionales promueven la retención urinaria y la colonización bacteriana (43,44).

Infecciones gastrointestinales

El uso crónico de opioides se ha asociado con un perfil de riesgo particular para infecciones gastrointestinales, especialmente colitis por *Clostridium difficile*. Los mecanismos subyacentes incluyen la hipomotilidad intestinal inducida por opioides, que favorece la proliferación bacteriana patógena y la esporulación, junto con alteraciones en la microbiota intestinal. Estas alteraciones no solo modifican la presentación clínica, retrasando la progresión de síntomas, sino que también se asocian con complicaciones graves como CID, mayor duración de la hospitalización, aumento en las tasas de readmisión y mayor mortalidad hospitalaria (46)(48).

Infección por VIH

La relación entre el VIH y el uso de opioides es bidireccional y compleja. A nivel epidemiológico, aproximadamente el 12% de los nuevos diagnósticos de VIH ocurren en personas que se inyectan drogas, mientras que se estima que el 18% de los usuarios de opioides inyectables viven con VIH. Los estudios moleculares han identificado múltiples mecanismos por los cuales los opioides favorecen la progresión del VIH: la morfina actúa sobre los receptores μ -opioides inhibiendo la producción de interferones tipo I y III y la expresión de genes antivirales como APOBEC3, mientras que el fentanilo aumenta la expresión de los correceptores CCR5 y CXCR4, facilitando la entrada viral. Además, ambos opioides promueven la disfunción de los reservorios virales mediante la inducción de inflamación persistente.(49–51).

Riesgo de infección postoperatorio relacionada con la inmunosupresión por opioides

El estudio realizado en el Hospital de Kentucky (2020) que evaluó 234 casos de reparación de hernia ventral encontró que los pacientes con uso preoperatorio de opioides (n=113) tuvieron una tasa significativamente mayor de infecciones superficiales del sitio quirúrgico (27% vs 8%; P < 0,001; OR 2,9 IC 95%: 1,2-6,7) en comparación con los no usuarios. Aunque las infecciones profundas fueron similares entre grupos (3% vs 2%), los usuarios de opioides mostraron una recuperación más lenta de la función intestinal (4 vs 3 días) y estancias hospitalarias más prolongadas (5 vs 4 días) (45).

El estudio prospectivo del Musashikosugi Hospital (N = 286) comparó remifentanilo versus fentanilo en cirugía colorrectal, encontrando una mayor prevalencia de infecciones del sitio operatorio con remifentanilo tanto antes (17 vs 3 ca-

sos; $p = 0,03$) como después (10 vs 2 casos; $p = 0,029$) del emparejamiento por pares. El grupo de remifentanilo mostró reducciones significativas en el recuento de leucocitos ($p = 0,002$ día 0) y neutrófilos ($p = 0,004$ día 0), sugiriendo mayor inmunosupresión. (48).

El metaanálisis de Chen L. (2021) que incluyó 10 estudios encontró que el consumo preoperatorio de opioides se asoció con un aumento de 1.54 veces (IC 95%: 1,29-1,85) en la tasa de infección postquirúrgica en artroplastias de cadera y rodilla. Además, se observaron mayores tasas de cirugías de revisión (OR: 1,54; IC 95%: 1,29-1,85) y readmisiones hospitalarias (OR: 1,54; IC 95%: 1,46-1,63) en este grupo de pacientes. (53).

Infecciones relacionadas con el uso de opioides por mecanismos diferentes a la inmunosupresión (forma de administración)

En el contexto específico de la fascitis necrotizante, se han documentado casos recurrentes asociados a la administración de inyecciones de heroína y fentanilo. En estas situaciones, la disrupción de la barrera cutánea facilita la entrada de microorganismos atípicos como *Streptococcus anginosus*, *Prevotella buccae* y *Bilophila wadsworthia*. Estos patógenos generan un microambiente caracterizado por esclerosis vascular, aumento de temperatura local e hipoxia tisular, condiciones que favorecen un proceso necrótico continuo y resultan en el desarrollo de fascitis necrotizante recidivante, una condición clínica particularmente grave y poco común. (54)

El desarrollo de endocarditis infecciosa presenta características epidemiológicas peculiares en los usuarios de opioides intravenosos. Esta complicación afecta predominantemente a individuos jóvenes con pocas comorbilidades asociadas, mostrando una prevalencia de endocarditis invasiva cercana al 43% en esta población. Desde el punto de vista anatómico, la inoculación bacteriana ocurre con mayor frecuencia en el lado derecho del corazón, afectando principalmente las válvulas tricúspide y pulmonar, debido a que estas estructuras representan el primer territorio vascular alcanzado por la sangre venosa contaminada. (55).

Conclusiones

1. Los opioides, aunque efectivos para el manejo del dolor, representan un riesgo significativo para la salud pública debido a sus múltiples efectos adversos, entre ellos los de inmunosupresión. Su uso crónico y/o en

dosis altas compromete tanto la inmunidad innata como la adaptativa, aumentando la susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales y fúngicas, con desenlaces clínicos más graves.

2. La inmunosupresión inducida por opioides es un proceso multifactorial, mediado por mecanismos directos e indirectos. Estos mecanismos incluyen la activación de receptores μ -opioides en células inmunitarias como los linfocitos Th, linfocitos NK, macrófagos y neutrófilos; así como en la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo cual impacta negativamente en la producción de citocinas proinflamatorias y la actividad de las células defensoras.
3. Existe una clara relación dosis-dependiente y según el tipo de opioide en los efectos inmunosupresores de estos. Opioides como morfina, codeína, fentanilo y metadona al actuar sobre los receptores tienen un mayor potencial inmunosupresor comparado con tramadol o buprenorfina; dosis más altas o formulaciones de acción prolongada aumentan el riesgo de infecciones severas como neumonía, sepsis y endocarditis.
4. El uso de opioides está relacionado con múltiples complicaciones infecciosas, tales como infecciones respiratorias por broncoaspiración, infecciones urinarias por retención vesical, y enfermedades gastrointestinales por alteración de la microbiota, las cuales pueden estar potenciadas por la disfunción inmunológica inducida por estos fármacos.
5. Se requiere un manejo clínico integral y cauteloso en el uso de opioides para mitigar sus riesgos de inmunosupresión. Esto implica monitoreo estrecho, prescripción racional, usar preferiblemente opioides con menor impacto inmunológico y considerar tratamientos alternativos para el manejo del dolor, especialmente en pacientes vulnerables o inmunocomprometidos.

Conflicto de intereses

Declaramos no poseer ningún conflicto de interés, todos los autores de esta revisión de la literatura.

Referencias

- Ju C, Wei L, Man KKC, Wang Z, Ma TT, Chan AYL, et al. Global, regional, and national trends in opioid analgesic consumption from 2015 to 2019: a longitudinal study. *Lancet Public Health*. 2022 Apr;7(4):e335–46.
- Hedegaard H, Bastian BA, Trinidad JP, Spencer MR, Warner M. Regional Differences in the Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2017. *Natl Vital Stat Rep*. 2019;68(12):1–16.
- Degenhardt L, Grebely J, Stone J, Hickman M, Vickerman P, Marshall BDL, et al. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *The Lancet*. 2019 Oct;394(10208):1560–79.
- Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, Stein CM, Greevy RA, Mitchel EF, et al. Opioid Analgesic Use and Risk for Invasive Pneumococcal Diseases. *Ann Intern Med*. 2018 Mar 20;168(6):396.
- ALERTA INFORMATIVA ACERCA DEL USO DE SUSTANCIAS Y PREPARADOS CON ACTIVIDAD PSICOACTIVA UTILIZADAS PARA EL MANEJO DEL DOLOR (OPIOIDES). Min. Salud. Col. . 2019.
- Jani M, Girard N, Bates DW, Buckeridge DL, Sheppard T, Li J, et al. Opioid prescribing among new users for non-cancer pain in the USA, Canada, UK, and Taiwan: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2021 Nov 1;18(11):e1003829.
- Khosrow-Khavar F, Kurteva S, Cui Y, Filion KB, Douros A. Opioids and the Risk of Infection: A Critical Appraisal of the Pharmacologic and Clinical Evidence. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2019 Jul 3;15(7):565–75.
- Galligan JJ, Sternini C. Insights into the Role of Opioid Receptors in the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. In 2016. p. 363–78.
- Kosciuczuk U, Knapp P, Lotowska-Cwiklewska AM. Opioid-induced immunosuppression and carcinogenesis promotion theories create the newest trend in acute and chronic pain pharmacotherapy. *Clinics*. 2020;75:e1554.
- Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S: Dolor iatrogénico. . *Oncología (Barc)*. 2005 Mar;28(3):33–7.
- Crush J, Levy N, Knaggs RD, Lobo DN. Misappropriation of the 1986 WHO analgesic ladder: the pitfalls of labelling opioids as weak or strong. *British Journal of Anaesthesia*. 2022 Aug;129(2):137–42.
- Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, Biggs CM, Blumenthal K, Brennan PJ, et al. Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020 Oct;8(9):S16–116.
- Yu PC, Hao CY, Fan YZ, Liu D, Qiao YF, Yao JB, et al. Altered Membrane Expression and Function of CD11b Play a Role in the Immunosuppressive Effects of Morphine on Macrophages at the Nanomolar Level. *Pharmaceuticals*. 2023 Feb 13;16(2):282.
- Camilleri M, Lembo A, Katzka DA. Opioids in Gastroenterology: Treating Adverse Effects and Creating Therapeutic Benefits. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Sep;15(9):1338–49.
- Sayed HY, Ghaly RM, Mostafa AA, Hemeda MS. Cardiovascular effects and clinical outcomes in acute opioid toxicity: A case-control study from Port Said and Damietta Governorates Egypt. *Toxicology Reports*. 2024 Dec 1;13.
- Yu PC, Hao CY, Fan YZ, Liu D, Qiao YF, Yao JB, et al. Altered Membrane Expression and Function of CD11b Play a Role in the Immunosuppressive Effects of Morphine on Macrophages at the Nanomolar Level. *Pharmaceuticals*. 2023 Feb 1;16(2).
- Li Z, Sun Q, Liu Q, Mu X, Wang H, Zhang H, et al. Compound 511 ameliorates MRSA-induced lung injury by attenuating morphine-induced immunosuppression in mice via PI3K/AKT/mTOR pathway. *Phytomedicine*. 2023 Jan;108:154475.
- Zhang Y, Yan Y, Meng J, Girotra M, Ramakrishnan S, Roy S. Immune modulation mediated by extracellular vesicles of intestinal organoids is disrupted by opioids. *Mucosal immunology* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Nov 21];14(4):887–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33854193/>
- Bettinger JJ, Friedman BC. Opioids and Immunosuppression: Clinical Evidence, Mechanisms of Action, and Potential Therapies. *Palliative Medicine Reports*. 2024 Feb 1;5(1):70–80.
- Bettinger JJ, Friedman BC. Opioids and Immunosuppression: Clinical Evidence, Mechanisms of Action, and Potential Therapies. *Palliat Med Rep*. 2024 Feb 1;5(1):70–80.
- Bettinger JJ, Friedman BC. Opioids and Immunosuppression: Clinical Evidence, Mechanisms of Action, and Potential Therapies. *Palliat Med Rep*. 2024 Feb 1;5(1):70–80.
- Malafoglia V, Ilari S, Vitiello L, Tenti M, Balzani E, Muscoli C, et al. The Interplay between Chronic Pain, Opioids, and the Immune System. *The Neuroscientist*. 2022 Dec 16;28(6):613–27.
- Mefford B, Donaldson JC, Bissell BD. The immunomodulatory effects of opioids and implications for intensive care unit populations. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2021 Aug;41(8):668–75.
- Zhang Y, Yan Y, Meng J, Girotra M, Ramakrishnan S, Roy S. Immune modulation mediated by extracellular vesicles of intestinal organoids is disrupted by opioids. *Mucosal Immunol*. 2021 Jul;14(4):887–98.
- Amaram-Davila J, Davis M, Reddy A. Opioids and Cancer Mortality. *Current Treatment Options in Oncology*. 2020 Mar 20;21(3):22.
- Khosrow-Khavar F, Kurteva S, Cui Y, Filion KB, Douros A. Opioids and the Risk of Infection: A Critical Appraisal of the Pharmacologic and Clinical Evidence. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019 Jul 3;15(7):565–75.
- Mefford B, Donaldson JC, Bissell BD. The immunomodulatory effects of opioids and implications for intensive care unit populations. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2021 Aug;41(8):668–75.
- Diasso PDK, Birke H, Nielsen SD, Main KM, Højsted J, Sjøgren P, et al. The effects of long-term opioid treatment on the immune system in chronic non-cancer pain patients: A systematic review. Vol. 24, *European Journal of Pain (United Kingdom)*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 481–96.
- Wiese AD, Griffin MR, Schaffner W, Stein CM, Greevy RA, Mitchel EF, et al. Opioid Analgesic Use and Risk for Invasive Pneumococcal Diseases. *Annals of Internal Medicine*. 2018 Mar 20;168(6):396.
- Li Z, Sun Q, Liu Q, Mu X, Wang H, Zhang H, et al. Compound 511 ameliorates MRSA-induced lung injury by attenuating morphine-induced immunosuppression in mice via PI3K/AKT/mTOR pathway. *Phytomedicine*. 2023 Jan;108:154475.

31. Abu Y, Vitari N, Yan Y, Roy S. Opioids and Sepsis: Elucidating the Role of the Microbiome and microRNA-146. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
32. Franchi S, Moschetti G, Amodeo G, Sacerdote P. Do All Opioid Drugs Share the Same Immunomodulatory Properties? A Review From Animal and Human Studies. Vol. 10, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2019.
33. Diasso PDK, Birke H, Nielsen SD, Main KM, Højsted J, Sjøgren P, et al. The effects of long-term opioid treatment on the immune system in chronic non-cancer pain patients: A systematic review. European Journal of Pain. 2020 Mar 4;24(3):481–96.
34. Eisenstein TK. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. Frontiers in Immunology. 2019 Dec 20;10.
35. Long X, Li Y, Qiu S, Liu J, He L, Peng Y. MiR-582-5p/miR-590-5p targeted CREB1/CREB5–NF-κB signaling and caused opioid-induced immunosuppression in human monocytes. Translational Psychiatry. 2016 Mar 15;6(3):e757–e757.
36. Dobrek L. Lower Urinary Tract Disorders as Adverse Drug Reactions—A Literature Review. Pharmaceuticals. 2023 Jul 20;16(7):1031.
37. Johnstone R, Khalil N, Shojaei E, Puka K, Bondy L, Koivu S, et al. Different drugs, different sides: injection use of opioids alone, and not stimulants alone, predisposes to right-sided endocarditis. Open Heart. 2022 Jul 25;9(2):e001930.
38. Alrawashdeh M, Klompas M, Kimmel S, Larochelle MR, Gokhale RH, Dantes RB, et al. Epidemiology, Outcomes, and Trends of Patients With Sepsis and Opioid-Related Hospitalizations in U.S. Hospitals*. Crit Care Med. 2021 Dec 23;49(12):2102–11.
39. Abu Y, Vitari N, Yan Y, Roy S. Opioids and Sepsis: Elucidating the Role of the Microbiome and microRNA-146. Int J Mol Sci. 2022 Jan 20;23(3):1097.
40. Steffens C, Sung M, Bastian LA, Edelman EJ, Brackett A, Gunderson CG. The Association Between Prescribed Opioid Receipt and Community-Acquired Pneumonia in Adults: a Systematic Review and Meta-analysis. J Gen Intern Med. 2020 Nov 3;35(11):3315–22.
41. Ao G, Li T, Wang Y, Li J, Tran C, Chen M, et al. Opioid usage and COVID-19 prognosis: A systematic review and meta-analysis. American Journal of Emergency Medicine. 2022 Jun 1;56:51–6.
42. Schimmel J, Manini AF. Opioid Use Disorder and COVID-19: Biological Plausibility for Worsened Outcomes. Substance Use and Misuse. 2020;1900–1.
43. Dobrek L. Lower Urinary Tract Disorders as Adverse Drug Reactions—A Literature Review. Pharmaceuticals. 2023 Jul 20;16(7):1031.
44. Strassle PD, Sickbert-Bennett EE, Klompas M, Lund JL, Stewart PW, Marx AH, et al. Incidence and risk factors of non-device-associated urinary tract infections in an acute-care hospital. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2019 Nov 1;40(11):1242–7.
45. Hedegaard H, Bastian BA, Trinidad JP, Spencer MR, Warner M. Regional Differences in the Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2017. Natl Vital Stat Rep. 2019;68(12):1–16.
46. Lichtbroun M, Jafri F, Chaudhary RS, Batool S, Ahmed J, Lim SH. High incidence of healthcare facility-acquired *Clostridium difficile* infections in chronic opioid users. Journal of Internal Medicine. 2021 Jan 23;289(1):129–30.
47. Dutta D, Jafri F, Stuhr D, Knoll BM, Lim SH. A contemporary review of *Clostridioides difficile* infections in patients with haematologic diseases. Journal of Internal Medicine. 2021 Mar 25;289(3):293–308.
48. Inagi T, Suzuki M, Osumi M, Bito H. Remifentanyl-based anaesthesia increases the incidence of postoperative surgical site infection. Journal of Hospital Infection. 2015 Jan;89(1):61–8.
49. Wang Y, Wang X, Ye L, Li J, Song L, Fulambarkar N, et al. Morphine suppresses IFN signaling pathway and enhances AIDS virus infection. PLoS ONE. 2012 Feb 16;7(2).
50. Madhuravasal Krishnan J, Kong L, Karns R, Medvedovic M, Sherman KE, Blackard JT. The Synthetic Opioid Fentanyl Increases HIV Replication and Chemokine Co-Receptor Expression in Lymphocyte Cell Lines. Viruses. 2023 Apr 1;15(4).
51. Trunfio M, Chaillon A, Beliakova-Bethell N, Deiss R, Letendre SL, Riggs PK, et al. Beyond the Syndemic of Opioid Use Disorders and HIV: The Impact of Opioids on Viral Reservoirs. Vol. 15, Viruses. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
52. Hassan Z, Nisiewicz MJ, Ueland W, Plymale MA, Plymale MC, Davenport DL, et al. Preoperative opioid use and incidence of surgical site infection after repair of ventral and incisional hernias. In: Surgery (United States). Mosby Inc.; 2020. p. 921–5.
53. Chen L, Wang Q, Li D, Chen C, Li Q, Kang P. Meta-analysis of retrospective studies suggests that the pre-operative opioid use is associated with an increased risk of adverse outcomes in total hip and or knee arthroplasty. Int Orthop. 2021 Aug 16;45(8):1923–32.
54. Narayan M, Juprasert J, Finn C, Barie PS. Recurrent Necrotizing Soft Tissue Infections with Atypical Pathogens after Injection Drug Abuse: Another Manifestation of the Opioid Crisis. In: Surgical Infections. Mary Ann Liebert Inc.; 2020. p. 411–5.
55. Sredl M, Fleischauer AT, Moore Z, Rosen DL, Schranz AJ. Not just endocarditis: Hospitalizations for selected invasive infections among persons with opioid and stimulant use diagnoses—North Carolina, 2010–2018. Vol. 222, Journal of Infectious Diseases. Oxford University Press; 2020. p. S458–64.