



FORMACIÓN MÉDICA

Hiperalgnesia Inducida por Opioides

Jiménez Salazar A.

Hospital General de Manresa, Fundación Althaia.

Resumen

Los opioides producen analgesia a través de un efecto inhibitorio sobre el sistema nociceptivo principalmente. Hasta la fecha, los opioides siguen siendo los analgésicos más potentes para el manejo de dolor moderado a severo.

La Asociación Internacional del Estudio del Dolor (IASP, en inglés) define hiperalgnesia como "un aumento de la respuesta a un estímulo que normalmente es doloroso". En contraste, está bien establecido que la terapia crónica con opioides se asocia con el desarrollo de tolerancia que se refiere a "una disminución de la susceptibilidad a los efectos de los opioides debido a su administración continua".

La analgesia mediada por opioides causa una reducción e incluso una inversión de la sensación dolorosa, lo cual desempeña un papel importante para la integridad del cuerpo humano.

El mecanismo de las diferencias en respuesta a diferentes tipos de estímulos es desconocida, pero se sugiere una implicación de las neuronas que llevan diferentes señales para diferentes tipos de nocicepción. El dolor mecánico por presión se cree que es llevado por fibras A β , las fibras A δ pueden ser responsables de la detección de frío. Este podría ser el argumento de porqué la hiperalgnesia inducida por opioides puede tener efectos selectivos sobre neuronas diferentes.

Además de muchos efectos secundarios conocidos de los analgésicos opioides, como la sedación y el estreñimiento, la exposición crónica a opioides se asocia con el desarrollo de tolerancia. Este proceso es en gran parte debido a un cambio de adaptación del sistema analgésico opioide que conduce a la desensibilización de los receptores opioides y las correspondientes cascadas intracelulares.

Introducción

Los opioides producen analgesia a través de un efecto inhibitorio sobre el sistema nociceptivo principalmente. Hasta la fecha, los opioides siguen siendo los analgésicos más potentes para el manejo de dolor moderado a severo.

La Asociación Internacional del Estudio del Dolor (IASP, en inglés) define hiperalgnesia como "un aumento de la respuesta a un estímulo que normalmente es doloroso". En contraste, está bien establecido que la terapia crónica con opioides se asocia con el desarrollo de tolerancia que se refiere a "una disminución de la susceptibilidad a los efectos de los

opioides debido a su administración continua".



La analgesia mediada por opioides causa una reducción e incluso una inversión de la sensación dolorosa, lo cual desempeña un papel importante para la integridad del cuerpo humano.

El mecanismo de las diferencias en respuesta a diferentes tipos de estímulos es desconocida, pero se sugiere una implicación de las neuronas que llevan diferentes señales para diferentes tipos

de nocicepción. El **dolor mecánico por presión** se cree que es llevado por fibras $A\beta$, las fibras $A\delta$ pueden ser responsables de la **detección de frío**. Este podría ser el argumento de porqué la hiperalgesia inducida por opioides puede tener efectos selectivos sobre neuronas diferentes.

Además de muchos efectos secundarios conocidos de los analgésicos opioides, como la sedación y el estreñimiento, la exposición crónica a opioides se asocia con el desarrollo de tolerancia. Este proceso es en gran parte debido a un cambio de adaptación del sistema analgésico opioide que conduce a la desensibilización de los receptores opioides y las correspondientes cascadas intracelulares.

Otra consecuencia de la exposición crónica a opioides es el desarrollo de dependencia. Una característica notable de la dependencia de opioides es que la hiperalgesia (respuesta exacerbada dolorosa a estímulos nocivos) se produce durante la abstinencia de opioides. En los últimos 15 años ha habido evidencia preclínica convincente, lo que indica que la hiperalgesia también se produce después de la administración de opioides. La exposición a opioides también conduce a un proceso de sensibilización dentro del sistema nervioso central que es pronociceptiva incluso en presencia de los analgésicos opioides.

El proceso de desensibilización reduce la eficacia clínica de los analgésicos opioides, mientras que facilita el proceso de sensibilización, nocicepción, contrarrestando así el efecto analgésico de los opioides. Tanto la desensibilización como procesos de sensibilización pronociceptiva contribuyen a una aparente tolerancia clínica opioide, es decir, mayor necesidad de dosis de opioides para

mantener el efecto analgésico. Dado que el sistema nociceptivo es una defensa primitiva y vital del organismo, el desarrollo de tolerancia analgésica e hiperalgesia en respuesta a la exposición crónica con opioides ayuda a contrarrestar el impacto de analgésicos en el embotamiento de la respuesta nociceptiva, como una señal de advertencia importante.

La evidencia preclínica de la hiperalgesia inducida por opioides

Los estudios preclínicos de tolerancia a los opioides evalúan los cambios de la antinocicepción, la eficacia antes y después de bolos de opioides o la administración continua de opioides.

Uno de los métodos más comúnmente utilizados en los estudios preclínicos es una prueba del movimiento rápido que se utiliza para evaluar los efectos antinociceptivos de los opioides. Por ejemplo, el efecto antinociceptivo de opioides es visto como el aumento de línea de base del umbral nociceptivo en una prueba de sacudidas. A la inversa, una disminución en la línea de base del umbral nociceptivo es una indicación de la respuesta hiperalgésica.

Estos resultados indican que la administración repetida de opioides conduce a una progresiva y duradera reducción del umbral basal nociceptivo, lo que se conoce como "*hiperalgesia inducida por opioides*".

En conjunto, estos datos apoyan la noción de que un tratamiento prolongado con opioides no sólo se traduce en la pérdida del efecto antinociceptivo de los opioides, sino en un signo negativo de la adaptación del sistema de desensibilización.

También conduce a la activación de un sistema pronociceptivo, que se manifiesta como la reducción del

umbral nociceptivo, un signo positivo de adaptación del sistema (sensibilización).

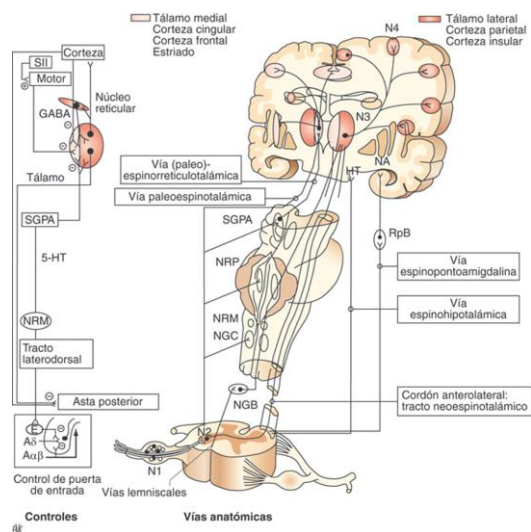
Mecanismos neurales y celulares que subyacen a la hiperalgesia inducida por opioides

Si el principal efecto de los opioides es inhibitorio en varios lugares de las vías nociceptivas, ¿cómo la exposición crónica de opioides puede conducir a la sensibilización del sistema nervioso central?

Tanto la tolerancia a los opioides como la hiperalgesia inducida por opioides se inician por la administración de opioides. Sería difícil diferenciar entre estos 2 resultados de los cambios inducidos por los opioides, si el punto final de la evaluación es un cambio de los opioides, según curvas de dosis-respuesta antinociceptiva en estudios con animales, o un cambio en la demanda de dosis de opioides en el ámbito clínico.

Sin embargo, estos 2 resultados implican 2 mecanismos celulares opuestos, es decir, un proceso de desensibilización frente un proceso de sensibilización. Debido a la participación de 2 procesos celulares opuestos, los criterios clínicos para la resolución de tolerancia a los opioides y la hiperalgesia deben ser diferentes. Este respecto es importante para entender los posibles mecanismos celulares y neurales que subyacen al desarrollo de la hiperalgesia inducida por opioides y su interacción con el mecanismo de tolerancia a los opioides.

Hasta la fecha, se han planteado varias posibilidades en relación con los mecanismos de la hiperalgesia inducida por los opioides.



El papel de la dinorfina espinal

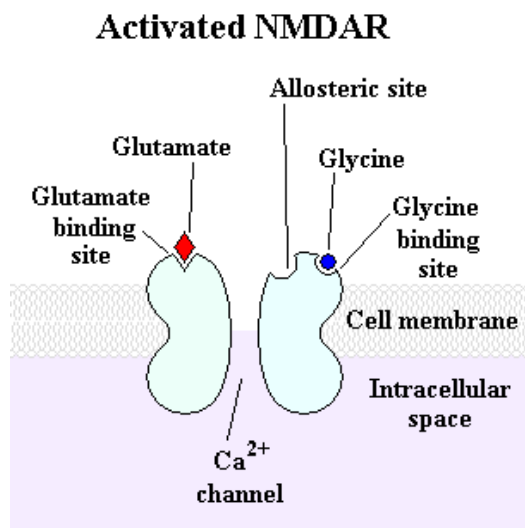
Se ha indicado que la dinorfina espinal juega un papel importante en la expresión de tolerancia a los opioides y la sensibilidad anormal del dolor. Es importante tener en cuenta que la dinorfina espinal aumenta después de un período de infusión continua con un agonista de los receptores μ . Además, existe un aumento en la liberación evocada de los neuropéptidos excitatorios espinales en aferentes primarios de animales tratados con morfina, tales como el gen relacionado con el péptido de calcitonina, que requiere la actividad de la dinorfina espinal. Estas observaciones apoyan el concepto de que la administración de opioides induce un proceso pronociceptivo, en parte, mediante el aumento de la síntesis de neuropéptidos excitatorios y facilita su liberación a la estimulación periférica.

El papel de la facilitación descendente

Evidencia adicional para la participación de un proceso de sensibilización tras la administración de opioides viene de un grupo de estudios que indican la influencia descendente de la facilitación de la sensibilidad al dolor inducido por opioides. En primer lugar, los subconjuntos de las neuronas

(células “on-off”) dentro de la médula rostral ventromedial (MRV) tienen patrones característicos de respuesta a los opioides. Sus actividades pueden contribuir a los mecanismos de facilitación descendente que influyen a nivel espinal al procesamiento nociceptivo. En segundo lugar, las células “on” dentro del MRV aumentan en asociación, manifestando hiperalgesia precipitada por la naloxona. En tercer lugar, lesiones bilaterales del funículo dorsolateral, una vía anatómica que conecta el tronco del encéfalo y la médula espinal, bloquean el aumento espinal de neuropéptidos excitatorios en los animales tratados con opioides, lo que sugiere que la facilitación descendente puede funcionar, en parte, a través de la modulación de neuropéptidos en la médula espinal.

El papel del sistema glutamatérgico central



La activación de receptores de aminoácidos excitadores, tales como el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA-R) ha sido implicado en los mecanismos farmacológicos de tolerancia a los opioides. Posteriormente, el NMDA-R ha demostrado ser crítico a los mecanismos celulares de la hiperalgesia inducida por opioides. Los datos actuales sugieren que la

desensibilización inducida por opioides (tolerancia farmacológica) y la sensibilización (hiperalgesia inducida por opioides) pueden tener muchos elementos en común con los procesos celulares que están vinculados a la activación del sistema glutamatérgico.

En primer lugar, la inhibición de la NMDA-R impide el desarrollo de ambos, la tolerancia farmacológica y la hiperalgesia inducida por opioides. En segundo lugar, la perturbación de la actividad del transportador de glutamato espinal, que regula disponibilidad extracelular de glutamato, modula el desarrollo de tolerancia a la morfina y la sensibilidad al dolor asociado. En tercer lugar, el Ca²⁺ regula la proteína quinasa C (PKC) intracelular, que probablemente sea un enlace intracelular entre mecanismos de tolerancia y la hiperalgesia inducida por opioides. En cuarto lugar, conexiones entre los mecanismos neurales de la tolerancia a los opioides y el dolor patológico pueden existir y contribuir a la reducción del dolor exacerbado y la eficacia analgésica de los opioides en tales circunstancias. En quinto lugar, la administración prolongada de morfina induce neurotoxicidad mediada por el receptor NMDA, generando apoptosis y muerte celular, que es, al menos en parte, lo que contribuye a la tolerancia a la morfina y la sensibilidad anormal al dolor.

Los receptores opioides (por ejemplo, los receptores μ) están presentes a nivel presináptico, postsináptico y en las células gliales. El receptor de NMDA es un receptor complejo de los canales de Ca²⁺, conduciendo su activación a la apertura del canal de Ca²⁺. Profundamente en el interior del canal está el Mg²⁺ bloqueándolo y es normalmente eliminado a través de la despolarización parcial de la membrana celular. Esta despolarización parcial se lleva a cabo mediante la activación de

otros receptores que coexisten, tales como los receptores de glutamato no-NMDA y los receptores de neuroquinina (por ejemplo, NK-1).

En conclusión

Numerosos informes demuestran que existe hiperalgesia inducida por opioides y esta se ha observado tanto en modelos experimentales animales como en humanos. Con base en la observación de que los opioides pueden activar los sistemas inhibitorios y los sistemas de facilitación del dolor, la predominio de los mecanismos pronociceptivos.

La desensibilización aguda del receptor a través del desacoplamiento de los receptores de las proteínas G, sobre regulación de la vía cAMP, la activación del sistema receptor N-metil-D-aspartato (*NMDA-R*), así como la facilitación descendente, se han propuesto como posibles mecanismos subyacentes en la hiperalgesia inducida por los opioides.

La exposición breve a los agonistas del receptor μ induce efectos a largo plazo para la hiperalgesia en los roedores y también en seres humanos. Con dosis altas de agonistas de los receptores opioides en el intraoperatorio (principalmente remifentanilo) se encontró que aumentaba el dolor postoperatorio y el consumo de morfina. Además, el uso prolongado de opioides en los pacientes a menudo se asocia con un requisito de dosis cada vez mayor y el desarrollo de dolor anormal.

Las estrategias exitosas que pueden disminuir o prevenir la hiperalgesia inducida por opioides incluyen la

administración concomitante de fármacos como los antagonistas del NMDA, $\alpha 2$ -agonistas, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), la rotación de opioides o una combinación de opioides con selectividad de receptor diferente.

Bibliografía

- 1.- K.-H. Konopka and M. van Wijhe. Opioid-induced hyperalgesia: pain hurts? Editorial, BJA 105 (5): 555-7 (2010). ([PubMed](#)) ([pdf](#))
- 2.- Wolfgang Koppert. Opioid-induced hyperalgesia pathophysiology and clinical relevance. Acute Pain (2007) 9, 21-34. ([PubMed](#))

También puede ser de interés



(Click en la imagen para acceder a la información)

Hiperalgesia inducida por opioides (HIO)

Correspondencia al autor

Andrés Jiménez Salazar
andresjimenezs1@hotmail.com
 Anestesiólogo Adjunto.
 Hospital General de Manresa, Fundación Althaia.

[Publicado en AnestesiaR el 8 de abril de 2013](#)