

## Hiperalgnesia inducida por opioides (HIO)

Dr. Guillermo Aréchiga-Ornelas,\* Dr. José Emilio Mille-Loera,\*\* Dr. Alfonso Ramírez-Guerrero\*\*\*

\* Jefe de la Unidad de Dolor Perioperatorio. Departamento de Anestesiología, Hospital General de Occidente, Guadalajara, Jal.

\*\* Subdirector de Servicios Médicos. Instituto Nacional de Cancerología, México.

\*\*\* Anestesiólogo Hospital Médica Sur, México.

### INTRODUCCIÓN

Hace menos de cinco años que aparecieron las primeras revisiones sobre la hiperalgnesia inducida por opioides (HIO), relacionando a los mismos a pesar de ser la piedra angular en el manejo del dolor agudo, el dolor por cáncer y recientemente en el manejo de dolor crónico no maligno; con un raro fenómeno neuroplástico pro-nociceptivo denominado HIO. Han sido numerosos los avances para dilucidar los mecanismos de este fascinante e intrigante fenómeno partiendo desde las bases neurofisiológicas, farmacológicas, y moleculares, para acercarnos al mejor entendimiento del mismo, sin poder estigmatizar a un grupo de fármacos extraordinariamente efectivos en el manejo del dolor pero también, reconociendo que no son estos fenómenos específicos de los opioides y que son compartidos por otros fármacos, y lo que es más interesante, la participación recientemente reconocida de la neuroglia y de proteínas trans-membranales de «alarma» denominadas TRL-4 (Toll Receptor Like) asociadas a receptores opioides y a procesos de hipersensibilidad e inflamación a nivel espinal<sup>(1)</sup>.

La presente revisión será inicialmente sobre la bibliografía existente, sobre reportes bibliográficos, modelos humanos y animales; y la segunda parte incluirá los estudios recientes de investigación glial a nivel espinal.

Los pacientes quienes reciben opioides para el control de su dolor, paradójicamente pueden volverse más sensibles al dolor, resultado directo de la terapia con opioides. Es decir una espada de dos filos, inicialmente poseen un efecto analgésico y anti-hiperalgésico, pero subsecuentemente se asocian con hiperalgnesia, probablemente reflejando una sobre-regulación de vías pro-nociceptivas compensadoras.

### DEFINICIÓN DE HIO

La HIO es más ampliamente definida como un estado de sensibilización nociceptiva causado por la exposición a opioides<sup>(2)</sup>.

### HIO MANTENIMIENTO Y ABSTINENCIA

Durante la última década numerosos investigadores clínicos se han interesado en explorar la HIO como una consecuencia de retirada o abstinencia así como mantenimiento de la terapia con opioides. Un interés en HIO fue disparado por docenas de estudios de animales conducidos a inicios de los años 1970, sugiriendo que la administración de opioides pudiera incrementar la sensibilidad al dolor y potencialmente pudiera agravar el dolor pre-existente.

Tres escenarios se han evaluado como parte de estas investigaciones:

1. Adictos mantenidos con metadona o
  2. Pacientes sometidos a cirugía
  3. Voluntarios sometidos a exámenes de paradigmas de dolor
1. Los primeros adictos a opioides mantenidos con dosis estables de metadona son más sensibles a la presión del frío y dolor que los adictos no mantenidos con metadona o en sujetos control. La hiperalgnesia a la estimulación eléctrica fue menos pronunciada o no detectable en todos, sugiriendo que la HIO se desarrolla diferencialmente por diferentes tipos de dolor.
  2. Dos estudios controlados reportaron dolor postoperatorio agravado a pesar de un incremento del consumo postoperatorio de opioides en pacientes que recibie-

ron una alta más que baja dosis de opioides sistémicos durante la cirugía, estos pacientes pudieran haber experimentado tolerancia aguda a los efectos analgésicos de los opioides. Aunque se intentó especular que el dolor postoperatorio fue exacerbado a pesar del consumo alto de opioides y que apuntó hacia la HIO, no se pudo sacar una firme conclusión.

3. El efecto de opioides a corto plazo en una lesión de la piel experimental presentó hiperalgnesia antes de comenzar la infusión del fármaco. Un segundo experimento exploró los efectos de un antagonista de los opioides que precipitó abstinencia en voluntarios expuestos al dolor al frío y presión al volverlos dependiente agudos de los opioides.

Algunos investigadores observaron agravamiento de la hiperalgnesia mecánica pre-existente después de 30 a 90 minutos de infusión con un agonista opioides de acción ultracorta, remifentanilo. Este agravamiento fue reflejado en 1.4 a 2.2 veces la amplitud del área de piel hiperalgnesica comparada con las mediciones pre-infusión, y la magnitud de este efecto fue relacionado directamente a la duración de la infusión y la dosis del opioide. El agravamiento de la hiperalgnesia pre-existente fue observado por arriba de 4 horas después de suspender la infusión de remifentanilo pero no fue evidente al evaluarlo al día siguiente. Estos cambios son consistentes con un área expandida de hiperalgnesia secundaria, pensada para ser el resultado de un incremento en procesamiento de la señal nociceptiva a nivel de la médula espinal<sup>(1)</sup>.

En contraste con estos resultados obtenidos en la hiperalgnesia de la piel, la sensibilidad dolorosa al calor en la piel normal no fue diferente antes y después de la exposición a remifentanilo, lo que se traduce en que la HIO se desarrolla diferencialmente por diferentes tipos de dolor.

Dos estudios documentaron que la co-administración de ketamina, abolió el agravamiento inducido por remifentanilo de la hiperalgnesia pre-existente implicando así un mecanismo subyacente dependiente del receptor NMDA (*N-metil-D-aspartato*). Finalmente un reporte encontró que la administración conjunta de un receptor  $\alpha 2$  agonista, clonidina, atenuó la hiperalgnesia pre-existente inducida por remifentanilo.

En resumen, los estudios en humanos voluntarios que involucran la administración a corto plazo de opioides muestra la única y al parecer evidencia directa común disponible de la existencia de HIO en humanos utilizando modelos de hiperalgnesia secundaria y de dolor por frío a presión.

## ESTUDIOS EN ANIMALES

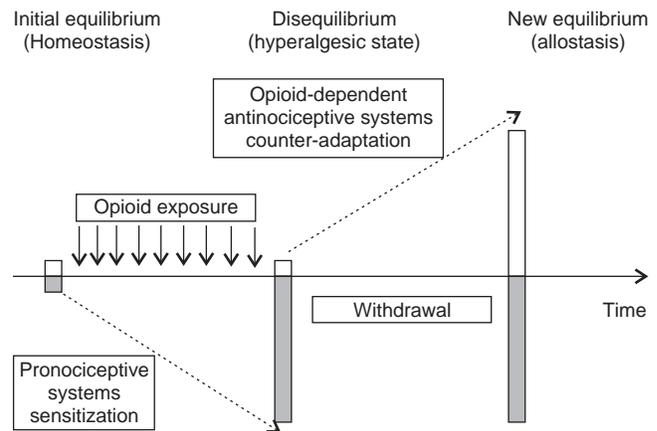
Estudios iniciales: HIO como una forma de dependencia física

Por más de tres décadas se ha reconocido que la administración sistémica de opioides a ratones, puede conducir a una

respuesta hiperalgnesica durante la abstinencia, y esto no solamente pudiera reflejar el enfoque primario de investigación en cuestiones relacionadas a la adicción más que al manejo del dolor, sino que también pudiera reflejar un uso médico más restringido de opioides para el tratamiento del dolor crónico en ese momento.

## LA EXPLORACIÓN MECANICISTA DE LA HIO

Investigaciones más recientes se han enfocado en la HIO, como un fenómeno relevante al manejo clínico del dolor. Muchos estudios en animales describen varios aspectos de la farmacología, bioquímica y neuroanatomía funcional de este fenómeno. El fenómeno de HIO como éste, es estudiado durante la administración de opioides o después de una abrupta discontinuación, puede ser descrito en términos de



**Figura 1.** Un modelo de cambios neuro-adaptativos subyacentes de expresión y recuperación de la hiperalgnesia inducida por opioides (HIO) ha sido sugerida por Celerier y cols. Los sistemas antinociceptivos (barras blancas) y pronociceptivos (barras negras) se encuentran balanceadas en un nivel bajo de actividad neuronal antes de la exposición de opioides.

Los sistemas pronociceptivos se vuelven sobre-regulados como un resultado de la exposición de opioides lo cual se refleja por el desarrollo de HIO.

La sobre-regulación de sistemas antinociceptivos está asociado con discontinuación de la exposición de opioides, el cual resulta en eliminación de la HIO. Sin embargo el la recuperación de la HIO, es el resultado de un nuevo equilibrio entre los sistemas pronociceptivos y antinociceptivos que ocurren en un nivel alto de actividad neuronal. El alto nivel de balance entre los sistemas pronociceptivos y antinociceptivos pudiera predisponer a trastornos, los cuales en el contexto clínico pudiera construir las bases de una vulnerabilidad a largo plazo al dolor. From Celerier used with permission, copyright 2001 by the Society for Neuroscience.

varias dimensiones, que incluye la modalidad nociceptiva inducida hiperalgésica, el curso de tiempo hiperalgia, el sistema opioides implicado y las estructuras neuroanatómicas y vías de señalización involucradas (Figura 1).

Numerosos estudios, tanto en animales de experimentación como en humanos, han identificado tanto sitios periféricos, administración espinal, sistémica de opioides, así como estudios con diferentes subtipos de receptores; no únicamente los  $\mu$ -agonistas, sino además otros como los  $\kappa$ -agonistas, los cuales exhiben una respuesta o anti-nociceptiva o pronociceptiva, siendo los primeros los que de manera dual, pueden, dependiendo de las dosis ambas respuestas (Figura 2). Si bien los  $\mu$ -agonistas se han bien reconocido en estudios con ratones CXBK, una cepa que expresa los receptores  $\mu$ -agonista en una muy baja densidad, no desarrollan HIO, ha sido sugerido que el sistema  $\mu$ -opioide juega un relevante rol en el desarrollo de la HIO.

Un problema adicional se plantea para poder clarificar si los estados de dolor crónico y la administración intratecal de opioides, sería el resultado de la HIO.

Aunque existen numerosas investigaciones que apoyan este sitio de desarrollo de la HIO, algunos han empezado a dilucidar no sólo el subtipo sino la participación de aminoácidos excitadores dependientes y asociados a enzimas como la proteína quinasa C, citocinas, interleucinas, y estructuralmente sitios de participación espinal, óxido nítrico sintasa entre otros. Las inyecciones esterotácticas experimentales utilizando anestésico local dentro del bulbo rostro ventromedial o lesiones quirúrgicas del fascículo dorsolateral demuestran que las vías descendentes facilitadoras juegan un rol en la génesis de la HIO. Estas vías pueden disparar la liberación de dinorfinas y del péptido gen relacionado a calcitonina a nivel de la médula espinal.

Considerando los resultados de todos estos estudios examinando los diferentes sitios anatómicos y estructuras en el involucramiento de la génesis de la HIO, es más probable que cambios relevantes ocurran en múltiples niveles del sistema nervioso que incluye los núcleos mesencefálicos, neuronas de la médula espinal, glía y neuronas aferentes primarias.

### MORFINA-3-GLUCURÓNIDO Y LAS MOLÉCULAS PROINFLAMATORIAS

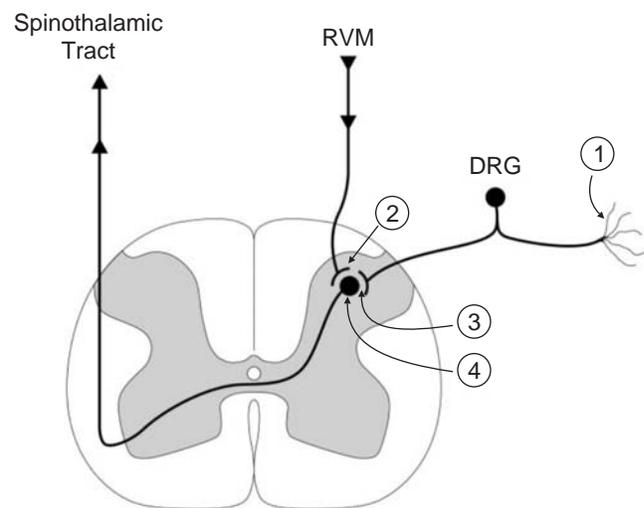
La morfina es principalmente metabolizada en el hígado, pero también metabolizada en el SNC. En humanos, 44-55% de la morfina es metabolizada a morfina-3-glucuronido (M3G), 9-15% a morfina-6-glucuronido (M6G), 8-10% excretada como morfina y el resto convertida dentro de numerosos metabolitos menores. Uno de los mayores metabolitos de la morfina, M6G, es un agonista del receptor  $\mu$ -opioide y más potente analgésico aún que la morfina. En

contraste al M6G, el M3G ha sido reportado que aumenta el dolor, aunque los mecanismos son desconocidos. A diferencia del M6G, el M3G tiene poca o nula afinidad por receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ . Hasta hoy, todos los estudios de la alodinia inducida por M3G e hiperalgia han sido vistos exclusivamente por mecanismos neuronales para explicar sus efectos.

Conductualmente la actividad inhibida del receptor NMDA o el incremento de la actividad GABA puede reducir los efectos del M3G. Sin embargo, M3G no tiene afinidad ni por NMDA o GABA receptores y *en vitro* sus efectos sobre éstos no son directos.

### GLÍA Y MOLÉCULAS PROINFLAMATORIAS

Las moléculas pro-inflamatorias liberadas por la microglia activada y otras células inmunocompetentes, incrementa la excitabilidad neuronal, la cual ha sido mostrada para incrementar la sensibilidad del dolor en varios modelos de animales. Los estudios de sulfato de morfina, indican que una respuesta pro-inflamatoria opuesta a la analgesia de morfina y los marcadores de microglia y astrocitos son sobre-regulados después de la administración repetida de morfina y esta respuesta puede estar asociada a proteínas pro-inflamatorias denominadas TRL-4 como también denominadas de alarma, lo cual sugiere que este mismo proceso inflama-



**Figura 2.** Sitios neuroanatómicos y mecanismos implicados en el desarrollo de hiperalgia inducida por opioides durante la terapia de mantenimiento y abstinencia. (1) Sensibilización de las terminales periféricas nerviosas. (2) Facilitación aumentada descendente de la transmisión nociceptiva de la señal. (3) Elevada producción y liberación así como disminuida recaptura de neurotransmisores. (4) Sensibilización de neuronas de segundo orden a los neurotransmisores nociceptivos.

torio parecido al del shock endotóxico, hipovolémico, es compartido a niveles inmunológico y no únicamente a nivel de receptores de NMDA o GABA, sino que el M3G es capaz de alterar esta situación y desencadenar este proceso inflamatorio transmembranal<sup>(3)</sup>.

### CONSIDERACIONES Y RECOMENDACIONES

Por razones prácticas, es importante considerar el trabajo que sugiere que no todos los opioides producen estados de

alodinia/hiperalgnesia cuando se dan en altas dosis. Yaksh y cols, exploraron 33 alcaloides relacionados con los opioides en ratas y concluyeron que los opioides necesitan las siguientes características estructurales para producir un estado alodínico/hiperalgésico: 1. Estructura fenantrénica, 2. Un hidrógeno en la posición 14, 3. Enlace éster, 4. Uno o sin grupo metilo en el nitrógeno y 5. Posición libre 3-OH o glucuronido/sulfato conjugado en esta posición. De hecho una estrategia válida es rotar de un grupo fenantreno (morfinona) a un grupo piperidínico (fentanilo)<sup>(1)</sup>.

### REFERENCIAS

1. Angst M, Clark J. Opioid-induced hyperalgnesia. A qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-578.
2. Larry F, Chu LF, Martin S. Opioid-induced hyperalgnesia in humans molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008;24:975-984.
3. Lewis SS, Hutchinson MR, Rezvani N, Watkins R. Evidence that intrathecal morphine-3-glucuronide may cause pain enhancement via toll-like receptor 4/md-2 and Interleukin-1- $\beta$ . *Neuroscience* 2010;165:569-583.