

Hiperalgia inducida por opiáceos: un desafío clínico

British Journal of Anesthesia

Número: Volumen 104 (2), febrero de 2010, p 125-127

Hay un creciente cuerpo de literatura de ambos estudios de la ciencia clínica y básica en relación con la hiperalgia inducida por opiáceos (HIO). Aunque ha habido un debate sobre su relevancia clínica, es cada vez más claro que OIH presenta un desafío clínico agudo, crónico, y la configuración del dolor del cáncer. OIH es una respuesta paradójica a un agonista opiáceo, por el cual en lugar de un analgésico, o antinociceptivo efecto que ocurre, hay un aumento en la percepción del dolor. Esto puede ocurrir en el área del dolor se estén tratando o puede ser un aumento más generalizado en el dolor, a menudo con las características asociadas con el dolor neuropático, como la hiperalgia o alodinia. Es diferente de la tolerancia, donde se requiere una dosis mayor de opiáceos para obtener el efecto analgésico mismo, pero no hay un aumento en el dolor como resultado de la administración de opiáceos. A fin de abordar este problema, una mayor comprensión de los mecanismos subyacentes y más conocimiento sobre sus manifestaciones clínicas de la OIH se necesitan.

Los estudios básicos de ciencia comienzan a aclarar algunos de los mecanismos contributivos, muchos de los cuales son similares a las que subyacen en el desarrollo de la tolerancia.¹

Del laboratorio de modelos OIH, es evidente que, como en muchos estados de dolor crónico, hay periférico y central cambios en el procesamiento nociceptivo. Las alteraciones en la médula espinal son importantes, con alguna forma de sensibilización central que ocurre. Es probable que la participación de los receptores de glutamato ionotrópicos, la *N*-metil-D-aspartato (NMDA), sabe que juega un papel clave en la sensibilización central. En modelos de roedores de OIH, mediante la administración de opiáceos crónica, la potenciación de fibra de C se ha demostrado, de forma similar a la observada con la sensibilización central. Esto se puede evitar con el bloqueo del receptor NMDA y una serie de estudios han demostrado la eficacia de los antagonistas del receptor de NMDA en la prevención de OIH.^{2 3} neuronas espinales en la cultura muestran un aumento de los receptores NMDA actividad después de la administración de morfina crónica, también se observa agudamente con remifentanilo o un agonista de la dinorfina.⁴ Más evidencia de la participación del glutamato proviene del trabajo con la gabapentina, que tiene un efecto presináptico de la liberación de glutamato, disminuye la función de la dosis de fentanilo OIH repetir en ratas.⁵

Minville y colegas, [6](#) en este número de la revista *British Journal of Anesthesia*, presentar los resultados que añaden más peso a la importancia del receptor de NMDA en la OIH aguda. Su modelo tiene la ventaja de imitar más de cerca la situación clínica que algunos modelos anteriores, y como tal, sus resultados pueden ser más directamente traducible. Utilizando un modelo de fractura del ratón en combinación con depositadas intramedular, y parenteral administración intermitente de sufentanil, demostraron el desarrollo de ambos hiperalgesia mecánica y térmica, después de un efecto antinociceptivo inicial. Esta OIH fue impedida por la ketamina, que también impidió la reducción de la eficacia de la morfina postoperatoria si sufentanil ellos por separado.

Modulación de la entrada de la columna vertebral por las vías descendentes del tronco cerebral también está implicada en el desarrollo de OIH, con un cambio en el equilibrio entre el control inhibitorio descendente hacia sistemas pronociceptivo. Estos sistemas pronociceptivo puede ser más activa en ciertos estados de dolor crónico y también parece desempeñar un papel en la OIH, actuando a través de 5-HT₃ y, posiblemente, de 5-HT₂ receptores.

Ondansetrón, un ampliamente utilizado 5-HT₃ antagonista, signos bloques de OIH. Varios neuropéptidos endógenos también puede funcionar a través de las vías descendentes espinal, con aumento endógeno colecistoquinina (CCK) en el tronco del encéfalo que contribuyen a OIH, con este efecto se revirtió por la CCK-2 antagonistas. [7](#) sustancia P, que actúa por vía receptores NK-1, también pueden estar implicados, como la destrucción de NK-1, que contiene las neuronas, con la saporin toxinas, previene OIH. [8](#) [9](#) administración espinal de un antagonista de NK-1 invierte OIH, con la internalización de los receptores NK-1 aumentó en el asta dorsal detectado en OIH. [10](#) El receptor NK-1 puede también interactúan con los receptores NMDA para modificar descendente de control.

El papel de los receptores opiáceos es complejo, con evidencia mixta de estudios de laboratorio: manipulación de la actividad de los receptores opioides ya sea mediante el uso de naloxona o mu, delta, kappa o ratones knockout no alteró el desarrollo del OIH en ratones. [11](#) Se ha demostrado que la exposición crónica de opioides puede alterar la actividad de la proteína-G en relación con la activación de los receptores mu, con un aumento de G_s actividad, que se puede reducir a dosis bajas de naloxona. [12](#) Además, puede haber una diferencia entre los opioides particular- por ejemplo, D-metadona se no parece causar OIH y reduce la morfina inducida OIH, tanto con la L-metadona y la metadona racémica demostrando efectos

hiperalgésicas. Esto ha sido propuesta como causa de una acción de D-metadona en el receptor NMDA, aunque el problema de la reactividad cruzada entre diferentes opioides está lejos de ser clara.^{1 13}

receptores periféricos también desempeñar un papel en OIH, con pruebas de que el potencial de receptor transitorio (PRT)-V1 es importante en el desarrollo de la hiperalgesia. Un antagonista TRPV1 se encontró para revertir OIH, con un incremento asociado de receptores TRPV1 en los ganglios de la raíz dorsal, y una mayor respuesta a la capsaicina. TRPV1 ratones knock-out no desarrollaron bien o térmica hipersensibilidad táctil para la administración de morfina crónica.¹⁴ Hay interés en el uso de antagonistas de TRPV1 como un analgésico para el dolor de algunos estados y puede haber una clínica papel adicional en la gestión de OIH.¹⁵ Alteraciones en los niveles de citoquinas También se ha detectado en la periferia en ratones con OIH, donde los niveles más altos de IL-1beta, IL-6, G-CSF, KC, y-TNF alfa se encontraron, junto con una mayor sensibilidad mecánica.¹⁶

mecanismos intracelulares comparten algunas similitudes con la tolerancia a los opiáceos, en que el bloqueo de los canales de calcio tipo-L o el uso de antagonistas de la PKC prevenir o reducir OIH.¹⁷ sintetasa de óxido nítrico (NOS) ratones knock-out muestran muy reducido desarrollo de OIH, e inhibidores de la NOS prevenir el desarrollo de OIH.³

En resumen, la neurobiología de la OIH es compleja y susceptible de provocar más de un sistema, con probables diferencias entre los ajustes de agudos y crónicos, tanto en los niveles de pre y post-sinápticos, afectando la actividad del receptor NMDA, proteínas G, y los sistemas intracelulares.¹⁸

Si bien la definición clínica de OIH es relativamente claro-un aumento paradójico en el dolor como resultado de la administración de opioides en la práctica, la situación es mucho más compleja. La coincidencia con la toxicidad por opioides, donde se puede producir hiperalgesia y la tolerancia, que tiene muchos mecanismos similares a OIH necesita más estudio. Al igual que con el dolor neuropático, como se define la situación clínica más específica, que pueden surgir OIH representa un espectro de síndromes en los que la neurobiología subyacente varía entre los individuos.

¿Por qué algunas personas sufren de OIH mientras que otros en dosis más grandes, incluso de opioides no se entiende. Un pequeño número de estudios han analizado las características clínicas de OIH en pacientes con dolor crónico con opioides fuertes. Ambas dosis de opioides y la duración del tratamiento parecen ser factores importantes, que afectan el control inhibitorio descendente y también el dolor y la incomodidad a un estímulo

nocivo se define, en particular en las mujeres. ¹⁹ ²⁰hiperalgesia térmica se ha encontrado con la hiperalgesia térmica y la prueba de sumación temporal, que se cree ser indicativo de la sensibilización central. ²¹Pocos estudios han analizado de forma sistemática el efecto de reducir las dosis de opiáceos, aunque un estudio retrospectivo de pacientes sometidos a desintoxicación de la adicción a los opioides encontró una disminución en la alodinia, cuando los pacientes se convirtieron en-inflamatorios no esteroideos antiinflamatorios no para su dolor.²²

En la fase aguda, un gran estudio doble ciego controlado aleatorizado de pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor se encuentra sólo OIH transitoria de remifentanil durante un máximo de 2 h después de la cirugía. Los pacientes que recibieron analgesia epidural, que puede haber alteración de la respuesta central.²³Los estudios clínicos deben ser diseñados para diferenciar entre la tolerancia aguda y OIH.²⁴

Los factores genéticos también pueden desempeñar un papel en la susceptibilidad a OIH, con pruebas de estudio de las diferentes cepas de ratones que el grado de OIH depende de haplotipos particular de la *Abcb1b p* glicoproteína gen transportador de drogas y que también las variantes de los beta-2- gen del receptor adrenérgico puede ser importante en la alodinia que puede ocurrir. ²⁵Un estudio clínico en 43 voluntarios sanos con una térmica estímulo doloroso encontró que los individuos homocigotos para la *conoció* (158) polimorfismo de la catecol *O* -metil transferasa gen tenían una mayor sensibilidad al dolor después de una opioides parenterales potente.²⁶

Revisión de los estudios sobre el síndrome clínico de OIH ha puesto de relieve la falta de buena calidad y la investigación clínica en este ámbito, a pesar de las muchas pruebas de la ciencia básica con justicia. ²⁷se requieren más estudios para definir el problema clínico, a fin de desarrollar estrategias clínicas para reducir OIH. Probablemente, los objetivos se incluyen agentes que actúan sobre los sistemas de glutaminérgica, tales como antagonistas de los receptores NMDA o gabapentina, y también el uso de agentes para apuntar efectos periféricos, tales como-inflamatorios no esteroideos antiinflamatorios no, o más agentes nuevos, como TRPV1 antagonistas. Dada la compleja naturaleza del problema y los múltiples factores que pueden intervenir, incluyendo las influencias genéticas, dosis, duración, tipo y vía de administración de opiáceos, junto con el efecto del tipo de dolor en tratamiento, investigación clínica tendrá que sean las apropiadas para producir resultados significativos.

Referencias

1. N Dietis, R Guerrini, G Calo, Salvadori S, DJ Rowbotham, la Dirección General de Lambert. Orientación simultánea de múltiples receptores opioides: una estrategia para mejorar perfil de efectos secundarios. Br J Anaesth 2009; 103:38-49 [Texto completo de Ovid](#) [Enlaces bibliográfica](#) [acoplamiento del contexto](#) []
2. Haugan M, LJ Rygh, Tjolsen A. La ketamina mejora los bloques de la potenciación a largo plazo espinal en ratas tratadas con opiáceos crónica. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52:681 [Texto completo de Ovid](#) [Enlaces bibliográfica](#) [Link](#) [Contexto
3. Li X, MS Angst, JD Clark. Un modelo murino de hiperalgesia inducida por opioides. Brain Res. Mol cerebro Res 2001; 86:56-62 [Enlaces bibliográfica](#) [acoplamiento del contexto](#) []
4. M Zhao, DT Joo. Mejora de la columna N -D-aspartato función del receptor de metil-por la acción de remifentanilo en los receptores opioides delta-como un mecanismo para aguda hiperalgesia inducida por opioides o tolerancia. Anestesiología 2008; 109:308 [Ovidio Texto completo](#) [Permisos Solicitud](#) [Enlaces bibliográfica](#) [acoplamiento del contexto](#) []
5. Van AC Elstraete, Sitbon P, Mazoit JX, Benhamou D. gabapentina previene retrasado y duración a largo hiperalgesia inducida por fentanilo en ratas. Anestesiología 2008; 108:484 [Ovidio Texto completo](#) [Permisos Solicitud](#) [Enlaces bibliográfica](#) [acoplamiento del contexto](#) []
6. Minville V, O Fourcade, Girolami JP, Tack I. hiperalgesia inducida por opioides en un modelo de ratones de dolor ortopédicos: efecto preventivo de la ketamina. Br J Anaesth 2010; 104:231 [Texto completo de Ovid](#) [Enlaces bibliográfica](#) [acoplamiento del contexto](#) []
7. JY Xie, DS Herman, CO Stiller, et al. Colecistoquinina en la médula rostral ventromedial media hiperalgesia inducida por opioides y la tolerancia antinociceptiva. J Neurosci 2005; 25:409 [Enlaces bibliográfica](#) [acoplamiento del contexto](#) []
8. K Bannister, Bee LA, AH Dickenson. Preclínicos y principios de las investigaciones clínicas relacionadas con la modulación del dolor monoaminérgicos. Neuroterapéutica Imaging 2009; 6:703 [Enlaces bibliográfica](#) [acoplamiento del contexto](#) []
9. -Vera Portocarrero LP, Zhang ET, King T, et al. Espinal receptor NK-1 neuronas que expresan median la hiperalgesia inducida por opioides y la

tolerancia antinociceptiva, por la activación de las vías descendentes. Dolor 2007; 129:35-45 [Enlaces bibliográfica_acoplamiento del contexto \[\]](#)

10. T Rey, LR Gardell, Wang R, et al. Papel de NK-1 neurotransmisión en la hiperalgesia inducida por opioides. Dolor 2005; 116:276 [Enlaces bibliográficaacoplamiento del contexto \[\]](#)

11. Waxman AR, C Arout, M Caldwell, un Dahan, KEST B. aguda y crónica la administración de fentanilo provoca hiperalgesia independientemente de la actividad de los receptores opioides en ratones. Neurosci Lett 2009; 462:68-72 [Enlaces bibliográfica_Link\] \[Contexto](#)

12. HY Wang, Friedman E, MC Olmstead, Burns LH. Ultra baja dosis de naloxona suprime la tolerancia a los opioides, la dependencia y los cambios asociados en los receptores mu-proteína G de acoplamiento de opioides y Gbetagamma señalización. Neuroscience 2005; 135:247 [Enlaces bibliográfica_acoplamiento del contexto \[\]](#)

13. Holtman Jr JR, EP Wala. Caracterización de los efectos antinociceptivos y pronociceptive de metadona en las ratas. Anestesiología 2007; 106:563 [Ovidio Texto completo_Permisos Solicitud_Enlaces bibliográfica_acoplamiento del contexto \[\]](#)

14. Vardanyan A, Wang R, Vanderah TW, et al. TRPV1 de los receptores en la expresión de hiperalgesia inducida por opioides. J Dolor 2009; 10:243 [Enlaces bibliográfica_Link\] \[Contexto](#)

15. Lambert DG. La capsaicina antagonistas de los receptores: una nueva prometedor complemento a la clínica del dolor. Br J Anaesth 2009; 102:153 [Texto completo de Ovid_Enlaces bibliográfica_acoplamiento del contexto \[\]](#)

16. Liang D, Shi X, Y Qiao, MS Angst, Yeomans DC, JD Clark. La administración crónica de morfina aumenta la sensibilidad nociceptiva y la producción de citocinas locales después de la incisión. Mol Dolor 2008; 4:7 [acoplamiento del contexto \[\]](#)

17. Mahani S, N-Shimokawa Esmaeili, Javan M, et al. Dosis bajas de morfina induce hiperalgesia través de la activación de los alfas G, la proteína quinasa C, y de tipo L de Ca²⁺ canales en ratas. J Neurosci Res 2008; 86:471 [Enlaces bibliográfica_\] acoplamiento del contexto \[](#)

18. Drdla R, M Gassner, E Gingl, Sandkuhler J. Inducción de largo plazo potenciación sináptica después de la abstinencia de opiáceos. Ciencia 2009; 325:207 [Enlaces bibliográfica_acoplamiento del contexto \[\]](#)

19. SP Cohen, Christo PJ, Wang S, et al. El efecto de la dosis de opioides y la duración del tratamiento en la percepción de un estímulo doloroso clínicos

estandarizados. Anesth Dolor Reg. Med. 2008; 33:199-206 [Ovidio Texto completo](#)[Permisos Solicitud](#) [Enlaces bibliográfica_\]](#) [acoplamiento del contexto \[](#)

20. Carnero KC, E Eisenberg, M Haddad, Pud D. altera el uso de opiáceos orales DNIC, pero no la percepción del dolor frío en pacientes con dolor crónico de la nueva perspectiva de la hiperalgesia inducida por opioides. Dolor 2008; 139:431 [Enlaces bibliográfica_acoplamiento del contexto \[](#)

21. Chen L, C Malarick, L Seefeld, S Wang, M Houghton, Mao J. Alteración cuantitativa resultado de análisis sensorial en personas con tratamiento con opiáceos. Dolor 2009; 143:65-70 [Enlaces bibliográfica_acoplamiento del contexto \[](#)

22. Barón MJ, PW McDonald. Reducción significativa del dolor en pacientes con dolor crónico después de la desintoxicación de opiáceos en dosis altas. J Manag opiáceos 2006; 2:277 [Contexto\] \[Link](#)

23. EG Hansen, TH Duedahl, Romsing J, Hilsted, Dahl JB KL. Intra-operatoria de remifentanilo pueden influir en los niveles de dolor en el post-operatorio período inmediatamente después de la cirugía abdominal mayor. Acta Anaesthesiol Scand 2005; 49:1464 [Texto completo de Ovid](#)[Enlaces bibliográfica_Link\] \[Contexto](#)

24. Cortinez LI, V Brandes, HR Muñoz, ME Guerrero, M. Mur No hay evidencia clínica de la tolerancia opioide aguda tras anestesia basada en remifentanilo. Br J Anaesth 2001; 87:866 [Texto completo de Ovid](#)[Enlaces bibliográfica](#)[acoplamiento del contexto \[](#)

25. DY Liang, G Liao, Wang J, et al. Un análisis genético de la hiperalgesia inducida por opioides, en los ratones. Anestesiología 2006; 104:1054 [Ovidio](#)[Texto completo](#)[Permisos Solicitud](#) [Enlaces bibliográfica_acoplamiento del contexto \[](#)

26. Jensen KB, la tuberculosis Lonsdorf, Schalling M, Kosek E, Ingvar M. El aumento de la sensibilidad al dolor térmico después de una dosis única de opiáceos está influenciada por la COMT val (158) se reunió el polimorfismo. PLoS ONE 2009; 4: e6016 [Contexto\] Enlace](#)