



# Posibles mecanismos de la eficacia o falta de eficacia de los compuestos opioides sobre el dolor crónico por deaferentación

Francisco Brito Barrera\*

## RESUMEN

El dolor crónico por deaferentación constituye un problema clínico que se caracteriza por su persistencia y resistencia a mejorar con cualquiera de los analgésicos y neuromoduladores actuales. Una de las principales controversias en el tratamiento del dolor crónico por deaferentación es el uso de los opioides. Por este motivo, en esta revisión se hace un análisis sobre la historia de los compuestos opioides, de los péptidos opioides endógenos y de sus receptores, así como de los aspectos bioquímicos en la patología del dolor crónico por deaferentación periférico y central relacionados con la plasticidad neuronal e involucrados en la alodinia e hiperalgesia y la interacción de los compuestos opioides con el N-metil-D-aspartato (NMDA), la proteína cinasa C (CPK) y el óxido nítrico en la tolerancia a la morfina. Con el conocimiento de los eventos bioquímicos a nivel experimental se han iniciado las opciones farmacológicas en el tratamiento del dolor crónico y en un futuro aparecerán nuevos fármacos que actualmente existen en experimentación, los antagonistas NMDA (MK81 y LY274614), el antagonista de la CPK (gangliósido GM1) y el inhibidor de la enzima de la síntesis de óxido nítrico NOARG.

**Palabras clave:** Dolor crónico por deaferentación, opioides, alodinia, hiperalgesia y tolerancia.

## ABSTRACT

*Deafferentation pain is a clinical problem characterized by its persistence through time and its resistance to improve with either analgesic medication or any neuromodulator available. One of the main controversies in the treatment of chronic deafferentation pain, is the use of opioids, that is why in the article review, we do an analysis on the history of the opioid compounds, endogenous opioids peptides and its receptors, as well as the biochemistry aspects involved in the pathology of chronic deafferentation pain: central or peripheral, and which are related to neuronal plasticity, the sensory changes accompanied by pain, hyperesthesia (decrease in pain threshold) and allodynia (pain induced by a non painful stimulus), and the interaction of opioid compounds with the N-methyl-D-aspartate (NMDA), kinase protein (CPK) and the nitric oxide (NO) in the development of tolerance to morphine. With the knowledge of the biochemistry events at an experimental level, pharmacological alternatives, which are currently tested in laboratories, have been proposed and it is expected that in a future they will appear as new drugs among which are: the NMDA antagonists (MK81 and LY274614), the CPK antagonist (ganglioside GM1) and the inhibitor of the synthesis of nitric oxide (NOARG)*

**Key words:** Chronic deafferentation pain, opioids, allodynia, hyperesthesia, tolerance to pain.

## INTRODUCCIÓN

El dolor crónico por deaferentación se presenta cuando el flujo de impulsos aferentes es parcial o completamente interrumpido a lo largo de su vía

específica, ya sea a nivel periférico<sup>12,14</sup> (lesión de las fibras delta y C) o central (lesión de la vía espinotalámica) a nivel de médula espinal<sup>15,16,65</sup> tallo cerebral, diencefalo y corteza.<sup>23,34,37</sup> Se caracteriza por un dolor quemante con hiperalgesia y alodinia a estímulos que en condiciones normales no son dolorosos.

La primera descripción de este tipo de dolor fue hecha por Mitchell en 1872,<sup>44</sup> describió la causalgia

\* Unidad de Neurocirugía Funcional y Estereotaxia, Hospital General de México.

en soldados con lesión traumática de los nervios periféricos. Leriche,<sup>29</sup> en 1939, propone la hipótesis del "círculo vicioso" para explicar este fenómeno, en el cual un estímulo continuo produce una descarga neuronal que, al hacer sinapsis, produce una reverberancia de la excitación en las neuronas de la médula espinal. Después, en 1943, Livingston<sup>32</sup> amplió el concepto concibiendo la causalgia como un "encendido" anormal de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal, provocado por una sumación temporal a partir de un foco irritativo en las terminaciones nerviosas, que a su vez resulta de un bombardeo continuo de las fibras nerviosas afectadas por la lesión (teoría de la temporalidad). A más de un siglo de su descripción original, aún no conocemos exactamente la fisiopatología de la causalgia,<sup>9,13</sup> que con frecuencia es incapacitante, y la terminología de la misma es confusa. En la actualidad existen varios nombres para explicar el dolor crónico *per se*, dolor como síndrome y no como un síntoma, afectando de manera importante la esfera emocional, produciendo sufrimiento, ansiedad y depresión, afectando también a los sistemas como el endocrino y el simpático produciendo cambios a nivel circulatorio, muscular y piel caracterizados por edema, cianosis, sudoración, cambios de temperatura, además de cambios sensoriales como la respuesta alodinia (dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor) e hiperalgesia (respuesta normalmente aumentada ante un estímulo doloroso) llamado por Tasker dolor crónico por deaferentación el cual se debe a una lesión de la vía nerviosa a nivel central (infarto talámico) o periférico por lesión preganglionar o posganglionar. Esta lesión periférica, de acuerdo a su presentación clínica, se le ha llamado causalgia,<sup>44</sup> distrofia simpática refleja,<sup>21</sup> con mantenimiento simpático,<sup>30</sup> sin mantenimiento simpático,<sup>58</sup> síndrome regional complejo tipo I,<sup>6</sup> síndrome regional complejo tipo II.<sup>7</sup> Por otro lado, el tratamiento médico es habitualmente inefectivo y en la práctica clínica se han utilizado varias drogas para controlar el dolor neuropático, tales como anticonvulsivantes,<sup>71</sup> antidepressivos tricíclicos,<sup>47</sup> anestésicos locales o sistémicos<sup>15,57</sup> y agonistas de los receptores alfa 2 adrenérgicos;<sup>11</sup> a pesar de este amplio rango de drogas, el alivio del dolor es parcial o insatisfactorio.

Se han diseñado modelos experimentales, principalmente en ratas, para estudiar el dolor por deaferentación: ligadura del nervio ciático,<sup>4</sup> inyección de sustancias químicas en la piel,<sup>56</sup> etcétera,

que comparten algunas características con el fenómeno en el hombre en cuanto al mecanismo de producción, trastornos de sensibilidad cutánea (alodinia), respuesta a la simpatectomía<sup>66</sup> y a algunos fármacos como antagonistas NMDA<sup>74</sup> y agonistas GABA;<sup>54</sup> sin embargo, difieren en los cambios vasomotores inducidos y la respuesta a opioides, que es satisfactoria en los modelos animales, pero no en el hombre.

El propósito de la presente revisión es presentar el estado actual del conocimiento de la fisiopatología del dolor por deaferentación en el hombre y discutir posibles causas que lo hacen resistente a varios tratamientos farmacológicos.

En vista de la controversia suscitada por el uso de opioides en el dolor crónico por deaferentación, es importante hacer una revisión de la evidencia experimental que relaciona el dolor por deaferentación con los mecanismos analgésicos mediados por opioides endógenos. Se pretende dar una explicación de los mecanismos que hacen al dolor por deaferentación resistente al efecto de los opioides con el tiempo.

## COMPUESTOS OPIOIDES

**Historia.** El fármaco se obtiene del jugo de la amapola o adormidera (*Papaver somniferum*). La primera referencia indiscutible al jugo de amapola se encuentra en los escritos de Teofasto del siglo III a.C. Los médicos árabes utilizaron el opio y los comerciantes introdujeron el fármaco en Oriente. Se atribuye a Paracelso (1493-1541) el empleo del opio en Europa después de haber caído en desuso a causa de su toxicidad. A mediados del siglo XVI se apreciaban muchas de las aplicaciones de esta sustancia. En 1680, Sydenham describió: "De todos los remedios que se ha servido el Todopoderoso otorgar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y tan eficaz como el opio".

En 1806, Serturmer informó el aislamiento de una sustancia pura contenida en el opio a la que se denominó morfina, en referencia a Morfeo, el dios griego de los sueños. Después del descubrimiento de la morfina sobrevino pronto el de otros alcaloides del opio (la codeína por Robiquet en 1832, la papaverina por Merck en 1848). El problema de la adicción a los opioides estimuló la búsqueda de analgésicos potentes libres de inducir adicción, así aparecieron en medicina clínica compuestos sintéticos como meperidina y metadona, pero resultó que tenían la misma capaci-

dad de inducir adicción que la morfina. La nalorfina, uno de sus derivados resultó antagonista de la morfina y se empleó para corregir la intoxicación causada por ésta. Su perfil farmacológico peculiar propició la creación de nuevos fármacos, como el antagonista relativamente puro "naloxona" y los compuestos con acciones mixtas (pentazocina, butarfanol y buprenorfina).

Una de las aportaciones más importantes de las últimas décadas en las neurociencias fue la propuesta de Goldstein<sup>21</sup> sobre la existencia de sitios estereoespecíficos de unión para los opiáceos en el organismo, confirmada simultáneamente en 1973 por Terenius en Suiza<sup>73</sup> y por Pert y Snyder en Baltimore;<sup>49</sup> otra gran aportación fue la relacionada con la existencia de compuestos endógenos parecidos a la morfina, propuestos por Martín<sup>40</sup> e identificados posteriormente por Huges y colaboradores<sup>26</sup> como oligopéptidos a los que llamaron encefalinas.

**Terminología.** Los opiáceos son fármacos derivados del opio; en el grupo se encuentran la morfina, la codeína y gran variedad de congéneres semisintéticos. El término opioide es más amplio pues se aplica a todos los agonistas y antagonistas de la morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y sintéticos.

#### PEPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS

Se han identificado tres familias distintas de péptidos:

1. Proencefalina (proencefalina A). Deriva de la metencefalina.
2. Prodinorfina (proencefalina B). Deriva de las dinorfinas A y B.
3. Pro-opiomelanocortina (POMC) que se convierte en hormona estimulante del melanocito (alfa-MSG), adrenocorticotropina (ACTH) y B-lipotropina (B-LPH); ésta a su vez se convierte a B-MSG y B-endorfina.

Estudios multidisciplinarios farmacológicos, fisiológicos e inmunohistoquímicos han sido de gran utilidad en las investigaciones de la biología comparada de los péptidos y de las posibles funciones en las que participan a lo largo de la escala filogenética. Actualmente, nuestros conocimientos sugieren que el origen de éstos se inicia en organismos unicelulares como los protozoarios, y apoya el concepto de que son "proteí-

nas ancestrales" con analogía entre los sistemas neurosecretores de los invertebrados y vertebrados superiores.<sup>61</sup> Se han demostrado, en invertebrados y vertebrados, la existencia de sitios con una alta afinidad de unión estereoespecífica con propiedades similares a las encontradas en mamíferos. Estudios de enlace cruzado, en los que se comparan los receptores opioides de invertebrados y mamíferos, sugieren que los receptores opioides han permanecido estables a través de la evolución.<sup>64</sup> Los péptidos opioides tienen una distribución parecida y participan en funciones similares en organismos que representan grupos taxonómicos diferentes y distantes. La importancia de los péptidos opioides se hace evidente por la prevalencia de estas proteínas ancestrales que prácticamente no han sufrido modificaciones a lo largo de la evolución. Estas observaciones implican que hubo un desarrollo evolutivo temprano y una continuidad filogenética de estos péptidos y sus receptores.

La distribución de péptidos a partir de la POMC es relativamente limitada dentro del sistema nervioso central (SNC), con concentraciones altas en el núcleo arcuato, que se proyecta profusamente hacia las áreas límbica y del tallo cerebral y hacia la médula espinal.<sup>31</sup> La distribución de la POMC corresponde a ciertas áreas del encefalo humano en las que la estimulación eléctrica puede aliviar el dolor.<sup>50</sup> Estos péptidos también se encuentran tanto en la parte intermedia como en la parte distal de la glándula hipófisis, así como en las células insulares pancreáticas.

Los péptidos derivados de la prodinorfina y de la proencefalina se encuentran distribuidos por todo el SNC, y en muchos casos juntos, los péptidos de la proencefalina están en áreas del SNC relacionadas con las funciones más diversas como el dolor (lámina I y II de la médula espinal, núcleo trigémino espinal y sustancia gris periacueductal), la modulación de la conducta afectiva (amígdala, hipocampo, locus ceruleus y corteza cerebral), la modulación del control motor (núcleo caudado y globo pálido), la regulación del sistema nervioso autónomo (bulbo raquídeo) y de las funciones neuroendocrinas (eminencia media). Hay muy pocos fascículos de fibras encefalinérgicas largas, estos péptidos más bien se encuentran en las interneuronas con axones cortos. Los péptidos derivados de la proencefalina se hallan también en la médula suprarrenal y en los plexos nerviosos y las glándulas exocrinas de estómago e intestino.

## RECEPTORES MÚLTIPLES DE OPIOIDES

Hay cinco clases de receptores opioides Mu, Kappa, Delta, Sigma, y Epsilon; los estudios funcionales han establecido sus perfiles farmacológicos peculiares.<sup>48</sup>

**Receptores Mu.** Se definieron al principio por su afinidad con la morfina, la B-endorfina tiene gran afinidad por estos receptores así como las encefalinas, del mismo modo la dinorfina A se fija con gran avidéz a estos receptores pero más aún a los Kappa 1. La B-funaltrexamina (B-FNA) bloquea con carácter irreversible a los receptores Mu, en tanto que la naloxonazina antagoniza de manera selectiva a un subtipo de receptor Mu (Mu 1). Con el empleo de estos antagonistas en modelos animales, numerosos investigadores han establecido que la morfina produce analgesia a nivel raquídeo (Mu 2) o suprarraquídeo Mu 1; los receptores Mu 2 se encuentran también en la vía gastrointestinal. Por lo tanto, la administración sistémica de morfina puede producir depresión respiratoria por mecanismos centrales (bulbo), en tanto produce estreñimiento por un efecto directo sobre el tracto gastrointestinal.

**Receptores Kappa.** El agonista U50, 488H marca de manera selectiva a los receptores K1 y su administración raquídea produce analgesia en modelos animales, así como la dinorfina A que es el ligando endógeno del receptor K1; estos efectos son antagonizados por la NOR-BNI. Mediante estudios de fijación se han encontrado los receptores Kappa 2 y Kappa 3. Aunque no se han podido dilucidar las propiedades farmacológicas de Kappa 2, en cambio los receptores Kappa 3 alivian el dolor por medio de mecanismos suprarraquídeos.

**Receptores Delta.** Las encefalinas son los ligandos endógenos de los receptores Delta. Se han propuesto dos subclases de receptores: Delta 1 y Delta 2. Los agonistas delforfinas 1 y 2 y el DSLET (Leu5-encefalina-Thr6) se fijan de preferencia a los receptores Delta 2, en tanto que el agonista DPDPE (Pen5-encefalina) tiene mayor afinidad para los Delta 1. Los receptores Delta 1 se han localizado en la región del raquis y los Delta 2 en regiones suprarraquídeas. Los agonistas de estos receptores producen analgesia.<sup>51</sup>

Los otros dos receptores se conocen muy poco.

**Mecanismos efectores del receptor.** Al unirse el opioide a los receptores Mu, Delta, Kappa 1 y 3 de localización neuronal, se trasforma la GDP en GTP e inhibe la actividad de la adenil ciclasa<sup>25</sup> ac-

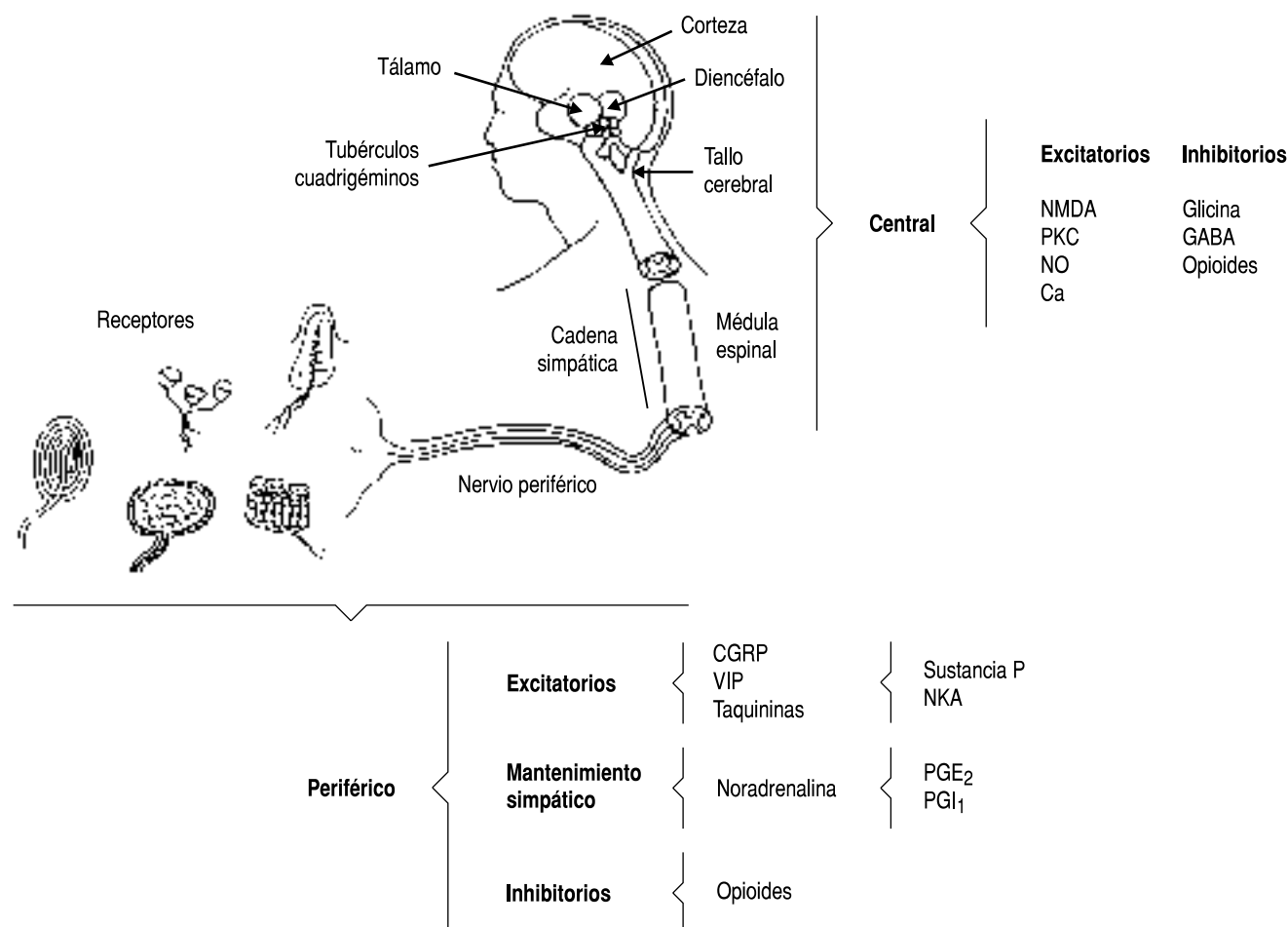
tivando las corrientes entrantes K<sup>+</sup> dependientes de voltaje y se induce una inhibición de las corrientes de Ca<sup>++</sup> dependientes de voltaje.<sup>17</sup> La hiperpolarización del potencial de membrana por la activación de corriente de K<sup>+</sup> y la limitación de la entrada de Ca<sup>++</sup>, es el mecanismo probable del bloqueo producido por los opioides sobre la descarga de neurotransmisores excitatorios con la consecuente interferencia en la trasmisión del dolor en diversas vías neuronales.

## DOLOR CRÓNICO POR DEAFERENTACIÓN

Actualmente aceptamos que el dolor crónico por deaferentación se debe a una lesión del sistema nervioso, principalmente de la vía nociceptiva. Como sabemos, la señal nociceptiva es integrada y modulada en múltiples uniones sinápticas, periférica, espinal y supraespinal y resulta de la interacción de neurotransmisores excitatorios e inhibitorios de la trasmisión sináptica. Así, cualquiera de estos sitios tiene el potencial para contribuir a las anomalías en el procesamiento de la señal nociceptiva, el cual se manifiesta como hiperalgesia (sensibilidad incrementada al estímulo nociceptivo) y alodinia (dolor en respuesta al estímulo no nociceptivo). La señal nociceptiva es modulada y transmitida en sus diferentes niveles por el balance existente entre los neurotransmisores excitatorios [ácido amino excitatorios, takininas, péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP) y péptido intestinal vasoactivo (VIP)] y los neurotransmisores inhibitorios (opiáceos, glicina y GABA). En la *figura 1* se muestran los neurotransmisores involucrados a nivel periférico (receptor cutáneo y fibra C) y central.<sup>6,20,28</sup>

Los neurotransmisores excitatorios incrementan la permeabilidad vascular, el resultado es la exudación de proteínas, tales como albúmina, proteínas cianógenas, y líquido alrededor del tejido, formándose edema y la liberación de bradicininas, uno de los más potentes estimulantes de los nociceptores. El "mantenimiento" simpático, es decir el dolor que se acompaña de alteraciones simpáticas y que ocasionalmente se asocia al dolor crónico por deaferentación, se debe a la sensibilización de cierta clase de receptores sensoriales, causada por una desregulación de adrenorreceptores sobre las fibras aferentes.<sup>30,58</sup>

La noradrenalina sensibiliza los nociceptores indirectamente y estimula los alfa 2 adrenorrecepto-



**Figura 1.** Neurotransmisores involucrados a nivel periférico y central en la modulación y transmisión de señal nociceptiva. Abreviaturas: NMDA = *N*-metil-*D*-aspartato. PKC = Proteína cinasa C. NO = Óxido nítrico. GABA = Ácido gamma butírico. VIP = Péptido intestinal vasoactivo. NKA = Neurocinina A. PGE<sub>2</sub> = Prostaglandina E2. PGI<sub>1</sub> = Prostaglandina II.

res en las terminales de las neuronas simpáticas posganglionares (PGSNs) más que las fibras nociceptivas. La activación de estos alfa 2 adrenorreceptores produce y libera prostaglandinas (PGs), en particular prostaglandinas E2 (PGE2) y prostaglandina II (PGII)<sup>22</sup> las cuales sensibilizan los nociceptores,<sup>10</sup> manteniendo una actividad anormal en las fibras C, su actividad podría sensibilizar a las neuronas espinales.<sup>53</sup> La destrucción de las terminales de PGSN o la depleción de sus neurotransmisores aliviaría la hiperalgesia.

Así, cualquier neurotransmisor que estimule estos receptores como la CGRP, las takininas (takinina A y sustancia P) y los Alfa-2 adrenérgicos produce dolor, pero a nivel periférico también se encuentran los opiáceos que producen analgesia.<sup>68</sup> Los tres tipos

de receptores (Mu, Delta, Kappa) pueden ser funcionalmente activos en el tejido periférico.<sup>2,68</sup> Los receptores opioides han sido demostrados en terminales periféricas de nervios sensoriales delgados mielinizados y no mielinizados de animales<sup>59</sup> y en humanos;<sup>60</sup> y los mensajeros de los receptores opioides, como el ácido ribonucleico, han sido detectados en el ganglio de la raíz.<sup>59</sup> Siguiendo la ocupación de estos receptores opioides por un agonista, la excitabilidad de la señal nociceptiva o la propagación de potenciales de acción es atenuada y la liberación de neuropéptidos excitatorios (CGRP y sustancia P) es inhibida. Un fenómeno interesante es el incremento de la eficacia de los opioides aplicados periféricamente. Una posible explicación es que los agonistas opioides tienen acceso más fácil a los re-

ceptores opioides porque el perineuro está lesionado.<sup>1</sup> Se ha propuesto que los receptores opioides previamente inactivos pueden sufrir cambios en el medio inflamatorio y ser reactivados, o bien que en etapas tardías del proceso inflamatorio, el transporte axonal dirigido periféricamente hacia los receptores opioides en las fibras nerviosas se incrementa.<sup>59</sup> En efecto, existe un incremento dramático en la eficacia de los opioides exógenos administrados localmente en tejidos inflamados, lo que podría estar en relación con la presencia de ligandos endógenos de receptores opioides periféricos; péptidos opioides (endorfinas, encefalinas, dinorfinas) y sus respectivos RNAm, que han sido descubiertos en los tejidos inflamados. Se ha demostrado que estos péptidos son producidos por células inmunes, incluyendo los linfocitos T y linfocitos B, monocitos y macrófagos.<sup>68</sup> Y al ser liberados interactúan con sus receptores en las neuronas nociceptivas para producir analgesia endógena. El factor de liberación de corticotropina y la interleucina-1B también estimula la liberación de estos péptidos.<sup>60</sup>

Tal efecto opioide periférico endógeno ha sido descrito tanto en animales como en el hombre. Por ejemplo Stein en 1996 demostró que los péptidos opioides han sido detectados en la sinovia inflamada después de cirugía de rodilla y tuvieron un aumento significativo del dolor con la administración intraarticular de la naloxona, antagonista opioide. Esto muestra que los opioides endógenos normalmente ejercen un potente control del dolor tónico y es interesante que estos péptidos opioides no interfieren con agonistas exógenos. Esto es sorprendente porque en el sistema nervioso central (SNC) la elevación prolongada de los opioides endógenos puede conducir a una desregulación de receptores opioides y dar lugar a un fenómeno de tolerancia, que disminuye su efecto analgésico. Así, el desarrollo de tolerancia de los compuestos opioides en el SNC y en el periférico es diferente.

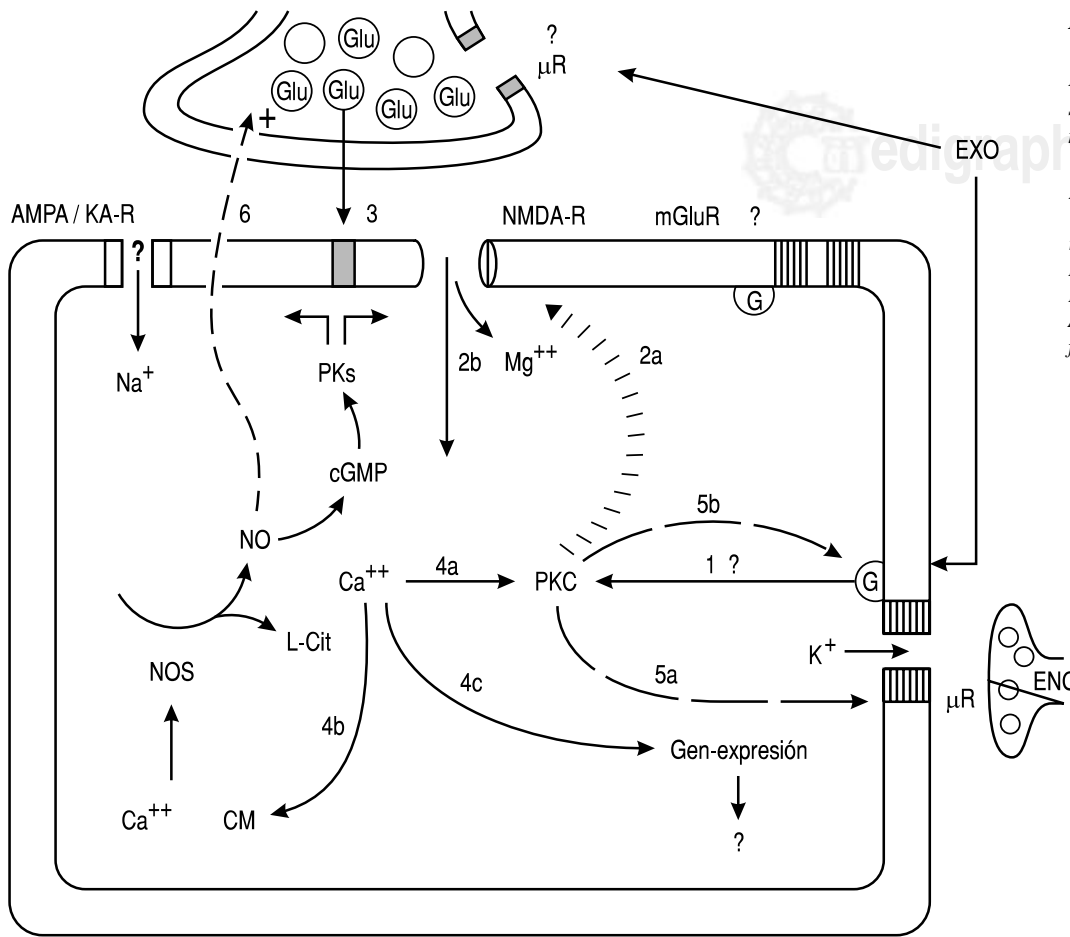
Los cambios del dolor crónico por deaferentación a nivel central pueden iniciarse por lesión del nervio periférico que producen señales tónicas frecuentes y anormales sobre las neuronas de la médula espinal,<sup>5,16</sup> el tálamo y probablemente la corteza.<sup>23,34,37</sup> Estas señales tónicas anormales producen un estado de despolarización de las neuronas espinales, que da lugar a una hiperexcitabilidad en el asta dorsal. El fenómeno se ve incrementado por influencias simpáticas aberrantes y/o sensibilización de nociceptores periféricos.<sup>27,58,63</sup> En el desarrollo y mantenimiento de este estado excitatorio central se ha in-

vocado la participación de ácido amino excitatorios (EAA) y sus receptores en una forma de plasticidad neuronal que se manifiesta como hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo.<sup>9,16,36</sup>

Investigaciones recientes indican que los eventos intracelulares y sinápticos que ocurren en la hiperexcitabilidad del dolor crónico por deaferentación, tienen semejanza a lo que ocurre en la tolerancia analgésica de la morfina (caracterizado por la disminución de la potencia del efecto analgésico de la morfina, seguido a su administración repetida). La activación de los receptores NMDA dentro de la médula espinal ha mostrado una importancia crucial en el desarrollo de tolerancia al efecto analgésico de la morfina. La coadministración de morfina con MK-801 un antagonista NMDA no competitivo, efectivamente previene el desarrollo de tolerancia a la morfina en varios modelos animales (rata, ratón y cobayo),<sup>3,39,72,76</sup> así como el LY274614, un receptor antagonista NMDA competitivo, también revierte la tolerancia del efecto antinociceptivo de la morfina en un periodo de días.<sup>75</sup> La activación de receptores EAA ionotrópicos inicia una variedad de procesos intracelulares que conducen a un número de cambios plásticos neuronales tales como un incremento continuo en la excitabilidad neuronal, como se ilustra en la *figura 2*. Estos cambios son iniciados por la apertura de los canales de  $Ca^{++}$ <sup>42,67</sup> seguida por un incremento en la concentración de calcio intracelular.<sup>42</sup> Por el otro lado, la activación de receptores EAA metabotrópicos incrementa la hidrólisis del fosfatidil inositol mediada por las proteínas que se unen a GTP (proteínas G) y la activación de la fosfolipasa C. EL subsecuente incremento del 1,4,5-trifosfato inositol (IP3) moviliza el calcio de compartimentos intracelulares; mientras que la producción del diacilglicerol (DAG), el otro producto de la hidrólisis del fosfatidil inositol, participa en la activación de la proteína cinasa C (PKC).<sup>62</sup> Una característica común de la activación de los receptores EAA ionotrópicos y metabotrópicos es el incremento intracelular de la concentración de  $Ca^{++}$  el cual inicia un número de cascadas intracelulares mediadas por segundos y terceros mensajeros.

Dos eventos intracelulares mediados por  $Ca^{++}$  (asociados al receptor NMDA) son de interés particular por su importancia en la plasticidad neuronal del SNC. 1) Traslocación y activación de la PKC sensible a  $Ca^{++}$ .<sup>46</sup> 2) La producción del óxido nítrico (NO) un mensajero neuronal recientemente descrito.<sup>7</sup> Es conocido que la activación y la traslocación del PKC regulada por  $Ca^{++}$  están asociadas con un número de





**Figura 3.**

Esquema de la teoría sobre la tolerancia a la morfina.

Abreviaturas:

mR = Receptor opioide Mu.

ENO = Endógeno.

EXO = Exógeno.

Abreviaturas restantes: ver figura 2.

tolerancia a la morfina. La administración intratecal del gangliósido GM1 atenúa el desarrollo de tolerancia al efecto a la morfina en ratas, en contraste, el incremento de los niveles de PKC en la médula espinal se acompaña de tolerancia a la morfina,<sup>45</sup> cuando el incremento ocurre en las láminas I y II del asta dorsal de la médula espinal.<sup>35,36</sup> Esta tolerancia asociada al incremento de la PKC unida a la membrana puede ser reducida con tratamiento intratecal con gangliósido GM1.<sup>41</sup> Estudios con inmunohistoquímica han demostrado que el desarrollo de tolerancia a la morfina está asociado con un incremento de inmunoreactividad de una isoforma específica de la PKC (PKC $\gamma$ ) en la lámina I y II en las neuronas del asta dorsal.<sup>38</sup> Este incremento puede ser prevenido por administración intratecal de MK-801, un antagonista de los receptores NMDA no competitivo.<sup>38</sup> El incremento de la inmunoreactividad de la PKC $\gamma$  en el asta dorsal de la médula espinal también fue vista en ratas con hiperalgesia termal inducida por lesión nerviosa. Esto sugiere una región común

para los mecanismos de la tolerancia de la morfina y la hiperalgesia, en el asta dorsal de la médula espinal. Todos estos resultados indican una clara asociación de la activación del receptor NMDA, traslocación de la PKC y la tolerancia a la morfina. La hiperalgesia termal persistente por lesión del nervio ciático<sup>4</sup> puede ser revertido por la administración del N-nitro-L-arginina metil ester (NOARG) inhibidor de la sintetasa del óxido nítrico (NO).<sup>43</sup> De manera similar, el desarrollo de tolerancia del efecto antinociceptivo de morfina puede ser prevenido por coadministración de morfina con el NOARG.<sup>18</sup> Una simple dosis de NOARG demostró retardar el desarrollo de tolerancia a la morfina por varios días, igual que el tratamiento repetido con LY274614 (un antagonista del receptor NMDA competitivo). El uso combinado de NOARG y morfina lentamente revierte la tolerancia a la morfina a pesar de la administración continua de morfina.

La reversión lenta de la tolerancia al efecto antinociceptivo de la morfina, ya sea por el LY274614 o



NOARG, sugiere que el mecanismo de tolerancia a la morfina puede estar relacionado a eventos bioquímicos intracelulares mediados por la activación del receptor NMDA y producción de óxido nítrico, conduciendo a cambios blásticos dentro del SNC. Es importante notar que la producción de óxido nítrico y la activación y traslocación de la PKC inducido por los AAE puede producir consecuencias severas excitotóxicas, incluyendo muerte neuronal dentro del SNC.<sup>19,45,78</sup>

El proceso excitotóxico está envuelto en los mecanismos del dolor inducido por lesión. Hay evidencias histológicas que muestran que la lesión del nervio periférico inducen degeneración trasináptica de neuronas superficiales del asta dorsal (láminas I y II), llamadas neuronas oscuras, las cuales han sido propuestas ser interneuronas inhibitorias,<sup>5,70</sup> indicando que el proceso excitotóxico ocurre siguiendo la lesión del nervio periférico y conduce a cambios morfológicos irreversibles. Estos cambios morfológicos reflejan un proceso patológico en el cual las respuestas centrales inducidas por la lesión resultan en un imbalance persistente de la circuitería inhibitoria-excitatoria dentro del asta dorsal de la médula espinal. Esta posibilidad es corroborada por los resultados de las pruebas sensoriales en pacientes con distrofia simpática refleja.<sup>52</sup> El estímulo mecánico no-nociceptivo derivado del movimiento gentil de un algodón sobre la piel, el cual probablemente induce inhibición mediada por fibras AB de la transmisión nociceptiva de la médula espinal en sujetos normales, produce sensación dolorosa en pacientes con dolor neuropático.<sup>52</sup> En otro estudio se ha observado que el bloqueo farmacológico del GABA y glicina en la médula espinal incrementa el desarrollo de hiperalgesia termal inducida por lesiones del nervio ciático.<sup>77</sup> Así, además a la excitación central directa que resulta de la lesión del nervio periférico, la posible desinhibición resultado de la pérdida de las interneuronas inhibitorias de la médula espinal puede también contribuir a la hiperexcitabilidad central que acompaña a la lesión del nervio periférico y a la inflamación.

#### MECANISMOS CENTRALES DE LA TOLERANCIA A LA MORFINA

La acción inhibitoria de los opioides en la médula espinal puede ser presináptica o posináptica. La acción presináptica resulta de la inhibición en la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores excitatorios (glutamato y sustancia P). La acción

opioides posináptica resulta de una interacción entre el receptor opioide Mu y el receptor NMDA, y ésta puede ocurrir en la misma neurona.<sup>8</sup> Es conocido que una etapa necesaria para la activación del receptor NMDA es evitar el bloqueo de Mg<sup>++</sup> dependiente de voltaje, el cual parece difícil bajo condiciones donde la hiperpolarización de la membrana mediada por canales de K<sup>+</sup> acoplados a proteína G existen en la misma neurona.

Dadas las interacciones entre los receptores opioides Mu, NMDA, PKC y óxido nítrico en la tolerancia de la morfina se ha propuesto la siguiente teoría (*Figura 3*): la ocupación de un receptor Mu, por un ligando exógeno tal como la morfina puede iniciar segundos mensajeros (mediado por la proteína G) activando y traslocando la PKC (etapa 1). La activación de la PKC evita el bloqueo del Mg<sup>++</sup> de los receptores NMDA, entonces pequeñas cantidades de ligandos de receptores NMDA endógenos, glutamato y aspartato son liberados de terminales sinápticas de fibras aferentes primarias, vías descendentes supraespinales, y/o interneuronas locales (etapa 3) se activan los receptores NMDA y se abren los canales de Ca<sup>++</sup>, conduciendo a un incremento de la concentración del Ca<sup>++</sup> intracelular. La elevación del Ca<sup>++</sup> intracelular activa la PKC (etapa 4a), produciendo óxido nítrico por la activación de la óxido nítrico sintetasa mediada por calmodulina-Ca (etapa 4b), y/o regulación de expresión de genes (etapa 4c). La proteína cinasa C puede entonces modular la actividad del opioide Mu, los canales de K acoplados a proteína G (5a) o receptores opioides Mu no acoplados a proteínas G (5b), resultando en una disminución de la respuesta de los receptores Mu y manifestaciones conductuales de tolerancia a la morfina.

Tal vez la actividad más importante es que el óxido nítrico difunda fuera de la neurona y produzca un incremento de la liberación de glutamato/aspartato, resultando un "feed back positivo" (retroalimentación) (etapa 6). Tal mecanismo del óxido nítrico puede entonces contrarrestar el efecto inhibitorio presináptico de los opioides sobre los neurotransmisores, por lo tanto disminuyendo el efecto analgésico de la morfina.<sup>38</sup>

En resumen, el conocimiento y entendimiento de la fisiopatología del dolor crónico, así como el efecto de los opiáceos nos da una nueva visión del tratamiento. Por ejemplo, en 1993, Sosnowky reporta una mejoría dramática en la analgesia producida por la morfina en pacientes con cáncer con resistencia a la morfina, si uno agrega dosis subanestésicas de ketamina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antonijovic I, Mousa SA, Schafer M, Stein C. Perineural defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. *J Neurosci* 1993; 15: 165-172.
2. Barber A, Gottschlich R. Opioid agonist and antagonists: An evaluation of their peripheral actions in inflammation. *Med Res Rev* 1992; 12: 523-562.
3. Ben Eliyahu S, Marek P, Vaccarino AL, Mogil JS, Stenberg WF, Liebeskind JC. The NMDA receptor antagonist MK 801 prevents long-lasting non-associative morphine tolerance in the rat. *Brain Res* 1992; 575: 304-308.
4. Bennet GJ, Xie YK. A mononeuropathy in rat that produces abnormal pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
5. Bennett GJ, Kajander KC, Sahara Y, Ladarola MJ, Sugimoto T. Neurochemical and anatomical changes in the dorsal horn of rats with an experimental painful peripheral neuropathy. In: Cervero F, Bennett GJ, Headley PM (eds). *Proc sensory information in the superficial dorsal horn of the spinal cord*. New York: Plenum Press, 1989: 463-471.
6. Blumberg H. A new clinical approach for diagnosing reflex sympathetic dystrophy. In: Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ (eds). *Pain research and clinical management*. Vol 4. Proc VIth World Congress on pain, Elsevier, Amsterdam 1991: 399-403.
7. Blumberg H, Janing W. Clinical manifestation of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain. In: Wall PD, Meizack R (eds). *Textbook of pain*, 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1994: 685-698.
8. Brain SD, Williams TJ. Interactions between the Tachykinins and calcitonin gene-related peptide is a potent Vasodilator. *Nature* 1985; 313 (5997): 54-56.
9. Brecht D, Snyder SH. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 1992; 3:11.
10. Chen L, Huang LYM. Sustained potentiation of NMDA receptor-mediated glutamate responses through activation of protein Kinase C by a Mu-opioids. *Neuron* 1991; 319-326.
- 11.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Meizack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: Review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-285.
12. Cohen RH, Perl ER. Contributions of arachidonic acid derivatives and substance P to the sensitization of cutaneous nociceptors. *J Neurophysiol* 1990; 64: 457-464.
13. Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain* 1991; 47: 309-317.
14. Devor M. The pathophysiology of damaged peripheral nerves, In: Wall PD, Meizack R (eds). *Textbook of pain*. 2nd ed. London: Churchill-Livingston, 1989: 63-81.
15. Devor M. Nerve pathophysiology and mechanisms of pain in causalgia. *J Antinum Nerv Syst* 1983; 7: 371-384.
16. Devor M. Neuropathic pain and injured nerve: peripheral mechanism. *Br Med Bull* 1991; 47: 619-630.
17. Devor M, Wal PD, Catalan N. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain* 1992; 48: 261-268.
18. Dubner R. Neuronal plasticity and pain following peripheral tissue inflammation or nerve injury, In: Bond M, Charlton E, Woolf CJ (eds). *Pain Research and Clinical Management*. Vol 5. Proc Vth World Congress on Pain. Elsevier, Amsterdam 1991<sup>a</sup>: 263-276.
19. Duggan AW, North RA. Electrophysiology of opioids. *Pharmacol Rev* 1983; 35: 219-282.
20. Elliot K, Minami N, Kolesnikoy, Inturrisi CE. The NMDA receptor antagonists, LY274614 and MK-801, and the nitric oxide synthase inhibitor, NG-nitro-1-arginine, attenuate analgesic tolerance to the Mu opioid morphine but not to kappa opioids. *Pain* 1994; 56: 69-75.
21. Evans JA. Reflex sympathetic dystrophy. *Surg Clin NA* 1946; 26: 780-790.
22. Favaron M, Manev H, Alho H, Bertolino M, Ferret B, Guidotti A, Costa E. Gangliosides prevent glutamate neurotoxicity in neuronal cultures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 7351-7355.
23. Gamse R, Sering A. Potentiation of tachykinin-induced plasma protein extravasation by calcitonin gene-related peptide. *Eur J Pharmacol* 1985; 114 (1): 61-66.
24. Goldstein A, Iownees I, Pal K. Stereospecific and non specific interactions of the morphine congener, Levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci Usci* 1971; 68: 1742-1747.
25. Gonzales R, Sherbourne CD, Goldyne ME, Levine JD. Noradrenaline-induced prostaglandin production by Sympathetic postganglionic neurons is mediated by Alfa 2-adrenergic receptors. *J Neurochem* 1991; 57: 1145-1150.
26. Guibaud G, Benoist JM, Jazat F, Gautron M. Neuronal responsiveness in the ventrobasal thalamic complex of rats with an experimental peripheral mononeuropathy. *J Neurophysiol* 1990; 64: 1537-1554.
27. Haley JE, Wilcox GL, Chapman PF. The role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. *Neuron* 1992; 8: 211-216.
28. Herz A (ed). *Handbook of experimental pharmacology*. Vol 104: opioids I. Springer.
29. Huges J, Smith HT, Kosterlitz H, Morris H. Identification of two related peptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 255: 577-579.
30. Janig W. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: In which way is the sympathetic nervous system involved? *Trends Neurosci* 1985; 8: 471-477.
31. Kajander KC, Wakisaka S, Bennett GJ. Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci Lett* 1992; 138: 225-228.
32. Karanth SS, Springali DR, Kuhn DM, Polik JM. An immunocytochemical study of cutaneous innervation and the distribution of neuropeptides and protein gene product in man and commonly employed laboratory animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 7351-7358.
33. Leriche R. *La chirurgie de la douleur*. Paris: Masson, 1939.
34. Levine JD, Taiwo YO, Collins SD, Tam JK. Noradrenaline hyperalgesia is mediated. *J Neurosci* 1993; 13: 2273-2286.
35. Lewis J, Mansour A, Akil H. Opioids and pain regulation. In: Akil H, Lewis JW (eds). *Pain and headache*. Vol 9. Neurotransmitter and pain central. S Karger Basel, 1987: 129-159.
36. Livingstone WK. *Pain mechanisms. A physiological interpretation of causalgia and its related states*. London: Mac Millan, 1943.
37. Madison DV, Malenka RC, Nicoll RA. Mechanisms underlying long-term potentiation of synaptic transmission. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14: 379-397.

38. Mao J, Price DD, Coghill RC, Mayer DJ, Hayes RL. Spatial patterns of spinal cord C-2-deoxyglucose metabolic activity in a rat model of painful peripheral mononeuropathy. *Pain* 1992c; 50: 89-100.
39. Mao J, Price DD, Mayer DJ, Hayes RL. Pain-related increases in spinal cord membrane-bound protein kinase C following peripheral nerve injury. *Brain Res* 1992e; 588: 144-149.
40. Mao J, Mayer DJ, Hayes RL, Price DD. Spatial patterns of increased spinal cord membrane-bound protein kinase C and their relation to increases in C-2 deoxyglucose metabolic activity in rats with painful peripheral mononeuropathy. *J Neurophysiol* 1993a; 70: 470-481.
41. Mao J, Price DD, Hayes RL, Lu J, Mayer DJ, Frenk H. Intrathecal treatment with dextrorphan or ketamine potently reduces pain-related behaviors in a rat model of peripheral mononeuropathy. *Brain Res* 1993c; 605c: 164-168.
42. Mao J, Price DD, Phillips LL, Lu J, Mayer DJ. Increases in protein Kinase C gamma immunoreactivity in the spinal cord of rats associated with tolerance to the analgesic effects of morphine. *Brain Res* 1995b; 677: 257-267.
43. Marek P, Ben Eliyahu S, Vaccarino AL, Liebeskind JC. Delayed application of MK-801 attenuates development of morphine tolerance in rats. *Brain Res* 1991b; 558: 163-165.
44. Martin WR. Opioid antagonist. *Pharmacol Rev* 1967; 19: 463-521.
45. Mayer DJ, Mao J, Price DD. The development of morphine tolerance and dependence is associated with translocation of protein kinase C. *Pain* 1995; 61: 365-374.
46. Mayer ML, Miller RJ. Excitatory amino acid receptors, second messengers and regulation of intracellular Ca<sup>2+</sup> in mammalian neurons. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 254-260.
47. Meller ST, Gebhart GF, Maves TJ. Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a rat model of neuropathic pain in the rat. *Neuroscience* 1992; 50: 7-10.
48. Mitchell SW. *Injuries of nerves and their consequences*. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1972: 252.
49. Moncada C, Lekieffre D, Arvin B, Meldrum B. Effect of NO synthase inhibition on NMDA-and ischaemia- induced hippocampal lesions. *Neuroreport* 1992; 3: 530-532.
50. Nishizuka Y. The family of protein kinase C for signal transduction. *J Am Med Assoc* 1989; 262: 1826-1833.
51. Onghena P, Van Houndenhoe B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain, meta-analysis of 39 placebo controlled studies. *Pain* 1992; 49: 205-220.
52. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioids analgesics. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 1-19.
53. Pent C, Snyder S. Opiate receptor demonstration in nervous tissue. *Nature* 1973; 179: 1011-1014.
54. Pilcher WH, Joseph SA. Immunocytochemical localization of pro-opiomelanocortin neurons in human brain areas subserving stimulation analgesia. *J Neurosurg* 1988; 68: 621-629.
55. Portoghen PS. Bivalent ligands and the message address concept in the design of selective opioid receptor antagonist. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 230-235.
56. Price DD, Long S, Huit C. Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992; 49: 163-174.
57. Roberts WJ. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain* 1986; 24: 297-311.
58. Roberts WJ, Kramis RC. Adrenergic mediation of SMP: via nociceptive or non-nociceptive afferents or both? *AM Pain Soc J* 1992: 12-15.
59. Roberts W, Gear, Chrstine M Phillip, H Helter, Steven M Paul. Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesic. *Pain* 1997: 25-29.
60. Rodden FA, Herbert W, Bauer BL. Gangliosides: the relevance of current research to neurosurgery. *J Neurosurg* 1991; 74: 606-619.
61. Ron C, Kupers, Chao-Chen Chen, M, Catherine Bushnell. A model of transient hyperalgesia in the behaving monkey induced by topical application of capsaicin. *Pain* 1997; 72: 269-275.
62. Rowberthman ME, Reisner-Keller LA, Fields HC. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of post-therapeutic neuralgia. *Neurology* 1991; 41: 1024-1028.
63. Sat OJ, Peri ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 1991; 251: 1608-1610.
64. Schafer M, Imai Y, Uhi GR, Stein C. Inflammation enhances peripheral Mu-opioid receptor mediated analgesia, but not Mu-opioid receptor transcription in dorsal root ganglia. *Eur J Pharmacol* 1995; 279: 165-169.
65. Schafer M, Zhang Q, Stein C. Expression of corticotropin-releasing factor in inflamed tissue is required for intrinsic peripheral opioid analgesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 6096-6100.
66. Scharrer B. Peptidergic neurons; fact and trend *Gen Comp. Endocrinol* 1978; 34: 50-62.
67. Schoepp DD, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors in brain function and pathology. *Trends pharmacol Sci* 1993; 14: 13-20.
68. Seltzer Z, Cohn S, Ginzgurg R, Berlin B. Modulation of neuropathic pain behavior in rats by spinal disinhibition and NMDA receptor blockade of injury discharge. *Pain* 1991; 45: 69-75.
69. Simantov R, Goodman R, Snyder SA. Phylogenetic distribution of morphin-like peptide "enkephalin". *Brain Res* 1976; 111: 204-211.
70. Simone DA, Sorkin LS, Chung JM, Owens C, LaMotte RH, Willis WD. Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol* 1991; 66: 228-246.
71. Shir Y, Seltzer Z. Effects of sympathectomy in a model of causalgia form pain produced by partial sciatic nerve injury in rats. *Pain* 1991; 45: 309-320.
72. Sommer B, Seeburg PH. Glutamate receptor channels: novel properties and new clones. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 291-296.
73. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Anal* 1993; 76: 182 91.
74. Sugimoto T, Bennet GJ, Kagander KC. Trans-synaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of chronic constriction, transection, and strychnine. *Pain* 1990; 42: 139-143.
75. Swerlow M. Anticovulsivants drugs and chronic pain. *Clin Neuropharm* 1984; 7: 51-82.
76. Tanganelli S, Antonelli T, Morari M, Beani L. Glutamate antagonists prevent morphine withdrawal in mice and Guinea pigs. *Neurosci Lett* 1991; 122: 270-272.
77. Terenius L. Stereospecific interactions between narcotic analgesic and simpatic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacol Toxicol* 1973; 322: 317-320.

78. Torhild Warneke, Audun Stubhaug, Ellen Jorum. Ketamine an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man; a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1997; 72: 99-106.
79. Tiseo PJ, Inturrisi CE. Attenuation and reversal of morphine tolerance by the competitive N-methyl-d-aspartate receptor antagonist. LY274614. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 1090-1096.
80. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 1991b; 251: 85-87.
81. Yamamoto T, Yaskh TL. Effects of intrathecal strychnine and bicucullinen on nerve compression-induced thermal hyperalgesia and selective antagonism by MK-801. *Pain* 1993; 54: 79-84.
82. Zhang J, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH. Nitric oxide activation of poly (ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. *Science* 1994; 263: 687-689.



*Dirección para correspondencia:*

**Dr. Francisco Brito Barrera**  
Servicio de Neurología y Neurocirugía  
Hospital General de México  
Dr. Balmis núm. 148  
Colonia Doctores  
06726 México, D.F.  
Tel: 5 5784238. Fax: 5 7616933