

RITMICIDAD CIRCADIANA DEL SISTEMA OPIOIDE ENDOGENO Y OTROS SISTEMAS RELACIONADOS EN LA FUNCION ANTINOCICEPTIVA

*RAÚL CASTAÑEDA

**RICARDO SÁNCHEZ

*ANGELA DÁVILA

*ANTONIO CASTELLANOS

RESUMEN

Se describen las variaciones diarias y anuales que tiene la actividad de cuatro sistemas de neorreguladores centrales que reconocidamente participan en el mecanismo antinociceptivo, estableciendo una correlación cronoanatomofuncional en las diferentes estructuras que comprende el sistema descendente inhibitorio del dolor. Así mismo, se plantea una serie de consideraciones cronofarmacológicas de los fármacos que directa o indirectamente modifican la actividad de estos sistemas. Se concluye que hay un tiempo del día y del año en que se logra una mejor interacción entre la actividad de los diferentes sistemas de neorreguladores que participan en el proceso antinociceptivo y la efectividad de los agonistas y antagonistas específicos de dichos sistemas.

Palabras clave: Dolor Analgesia. Cronobiología. Cronofarmacología. Ritmo circadiano.

SUMMARY

The daily and annual activity variations of four central neuroregulator systems are described, these systems are widely recognized as active participants in the antinociceptive mechanism, establishing an chronoanatomical-functional relationship upon the various different structures comprising the pain inhibiting descending system. By the same token, several chronopharmacological considerations of the drugs that either directly or indirectly modified the activity of these systems are planned. It is concluded that there exists a time of day and the year in which a better interaction among the activity of the different neuroregulator systems that participate in the antinociceptive process and the effectivity of the specific agonist and antagonist of the cited systems.

Key words: Pain-analgesia. Circadian rhythm. Chronobiology. Chronopharmacology.

La cronobiología es la disciplina que estudia las características y naturaleza de la ritmicidad circadiana (de "circa", aproximadamente y "dies", día) de las diferentes funciones de los seres vivos; y una de sus subdisciplinas, la cronofarmacología, relaciona la influencia del tiempo con la farmacología y ha establecido que la efectividad y toxicidad de los fármacos guarda relación con el tiempo del día y del año en que se administran. Por otro lado, a partir de 1977 un número de estudios¹⁻⁶ ha demostrado variaciones diarias y

anuales en la percepción dolorosa y los efectos analgésicos e hiperalgésicos de la morfina y naloxona respectivamente. Estudios más recientes⁷⁻¹⁴ establecieron que dichos efectos guardaban relación con variaciones paralelas en los niveles de péptidos opioides y número de receptores opiáceos.

Existen reportes aislados sobre las variaciones circadianas que tienen los diferentes componentes del sistema opioide endógeno (SOE) y otros sistemas de neorreguladores relacionados en el mecanismo antinocicep-

*Médico Anestesiólogo.

**Médico Jefe de Departamento.

Trabajo recibido del Departamento de Anestesiología y Terapia Respiratoria. Hospital General. Centro Médico Nacional.

Recibido: 30 de noviembre de 1986. Aceptado: 12 de diciembre de 1986.

Sobretiros: Raúl Castañeda. Pastorelas núm. 14, Colina del Sur, México 01430, D.F.

tivo; sin embargo, no se ha intentado sistematizar e integrar estos conocimientos para la mejor comprensión y manejo del estado analgésico.

El presente trabajo tiene por objeto: (1) describir las variaciones diarias y anuales en la actividad del SOE y otros sistemas de neorreguladores que intervienen para el estado analgésico; (2) integrar tales variaciones en el mecanismo antinociceptivo que opera en el tallo cerebral y; (3) establecer algunas implicaciones cronofarmacológicas de los fármacos que directa o indirectamente activan uno o más de estos sistemas.

DESCRIPCION

Varios estudios han demostrado que la actividad de los diferentes sistemas de neorreguladores centrales que participan en la función antinociceptiva sigue ritmos diarios y anuales bien definidos que dan por resultado fluctuaciones en el estado analgésico; y entre estos sistemas tienen particular importancia el opioidérgico, serotonérgico, noradrenérgico y colinérgico, cuya influencia en el mecanismo antinociceptivo está bien establecida.

SISTEMA OPIOIDERGICO. Varios autores han demostrado la existencia de un ritmo diario en la respuesta a estímulos nociceptivos en el hombre y en diferentes especies de animales. Así, Davis y col.¹ encontraron que la naloxona disminuye la variación diaria en la sensibilidad dolorosa y potenciales evocados somatosensoriales, concluyendo que los sujetos normales son significativamente menos sensibles al dolor en la mañana que en la tarde. Este ritmo diario en la respuesta a estímulos nociceptivos también lo demuestran Frederickson y col.² y Oliverio y col.³ en ratones, reportando que los ritmos en la sensibilidad dolorosa y efectos analgésicos de la morfina son paralelos, de tal forma que cuando la sensibilidad dolorosa está aumentada la morfina muestra el más bajo nivel analgésico. Por otro lado, Buckett⁴ y Puglisi-Allegra y col.⁵ encontraron que la analgesia estimulo-producida es mayor durante la fase de luz que durante la fase oscura, y en los meses del invierno que en los otros meses del año; Kavaliers y Hirst⁶ apoyan estos resultados y encuentran que la sensibilidad al dolor también es influenciada por la edad, de manera que los ratones viejos son más sensibles al dolor que los jóvenes.

Las variaciones circadianas y anuales en la respuesta a estímulos nociceptivos están en relación a su vez con variaciones paralelas en los niveles de péptidos opioides y número de receptores opiáceos. Así, Wesche y Frederickson^{7, 8} y otros⁹ reportan variaciones diarias en los niveles de met-encefalina y leu-encefalina en el cerebro de la rata, encontrando niveles más altos en la tarde que en la mañana; Kerdelhue y col.¹⁰ encontraron que la concentración de beta-endorfina sigue un ritmo diario bien establecido en la pituitaria, hipotálamo basal medial y otros núcleos cerebrales de la rata; así mismo

Dent y col.¹¹ y otros^{12, 13} demostraron variaciones circadianas en la concentración plasmática de beta-endorfina en el hombre, con niveles más altos en la mañana (04:00 a 10:00 H) y más bajos en la noche (22:00 a 03:30 h); y Przewlocki y col.¹⁴ reportan variaciones circadianas en los niveles de dinorfina del hipotálamo y lóbulo neurointermedio de la pituitaria de la rata, con niveles más bajos en el hipotálamo y más altos en la pituitaria durante el día, y más altos en el hipotálamo y más bajos en la pituitaria durante la noche.

SISTEMA SEROTONERGICO. El sistema serotoninérgico al igual que el opioidérgico presenta variaciones circadianas en los niveles cerebrales de serotonina y en la actividad de las enzimas que participan en el movimiento serotoninérgico. Así, Brammer y Binkley¹⁵ reportan un ritmo diario en los niveles de serotonina de la glándula pineal del pollo, con niveles más altos en la etapa de luz y más bajos en la etapa oscura; este ritmo también existe en el puente y médula, núcleos supraquiasmáticos e hipotálamo del ratón.¹⁶ Por otro lado, Natali y col.^{17, 18} encontraron variaciones diarias en la actividad de las enzimas involucradas en el movimiento serotoninérgico en el rafe dorsal del ratón, aunque Brammer y Binkley¹⁵ demostraron que la actividad de la N-acetiltransferasa es mayor en la etapa oscura que en la etapa de luz, por lo que el ritmo en los niveles de serotonina no depende principalmente de la actividad de esta enzima.

SISTEMA NORADRENERGICO. En varios estudios se apoya la ritmidad circadiana y anual de la actividad del sistema noradrenérgico central. Johansson y Martinsson¹⁹ observaron que la administración de adrenalina ocasiona mayor hipertensión arterial durante el día que durante la noche. Más tarde, Wirz-Justice y col.²⁰ demostraron la existencia de ritmos circadianos bien establecidos en la unión de los receptores alfa- y beta-adrenérgicos en el cerebro de la rata, con diferentes formas de onda, así como diferentes fases. La fase del receptor alfa-adrenérgico ocurre en la etapa de luz, aproximadamente a las 02:00 H; mientras que la del receptor beta-adrenérgico se presenta aproximadamente a las 06:00 h, también en la etapa de luz. El análisis de Scatchard mostró que los cambios en la unión en diferentes tiempos eran debidos a cambios en el número de receptores y no a cambios en la afinidad. Estos resultados fueron confirmados por Kafka y col.²¹ quienes además encontraron que la forma de la onda y la fase del ritmo también cambia durante el año.

SISTEMA COLINERGICO. Al igual que en los otros sistemas se han demostrado variaciones circadianas y anuales en el número de receptores colinérgicos, niveles de acetilcolina y actividad de las enzimas colinérgicas. Kafka y col.²² demuestran la existencia de un ritmo circadiano y anual bien definido en el número de receptores muscarínicos y nicotínicos de la acetilcolina en el cerebro anterior de la rata, con un pico mayor entre las

22:00 y 02:00 h, y un segundo pico menor durante la etapa de luz. Así mismo, Mohan y Radha²³ describen la existencia de ritmos circadianos bien definidos en los diferentes componentes del sistema colinérgico central de la rata (niveles de acetilcolina, actividad de la acetiltransferasa y colina acetilasa) desde el nacimiento y los cambios que ocasiona la edad. Al nacimiento los ritmos están bien definidos pero no hay sincronización entre las diferentes estructuras que comprende el sistema colinérgico, lo cual se relaciona con inmadurez. Después llega el tiempo en que hay buena sincronización entre las diferentes regiones, lo cual equivale a madurez. Conforme avanza la edad, llega el tiempo en que se pierde esta sincronización, lo cual nos habla de envejecimiento. El envejecimiento del sistema colinérgico central se manifiesta por una caída en los niveles de acetilcolina, lo cual puede deberse a una alteración de las propiedades cinéticas de las enzimas colinérgicas (declina la actividad de la colina acetilasa).

COMENTARIO

De acuerdo con la descripción anterior existe una sincronización en la fase (máxima actividad) de los ritmos de actividad de los diferentes componentes de los sistemas de neorreguladores que participan en el mecanismo nociceptivo, de tal forma que podemos plantear una correlación cronoanatomofuncional en las estructuras que comprende el sistema descendente inhibitorio del dolor.

SISTEMA DESCENDENTE ANTINOCICEPTIVO. Las neuronas del asta dorsal (láminas I, II y V) que median información nociceptiva a sitios supraespinales son moduladas a su vez por la actividad de varias vías que descienden desde sitios supraespinales. Estas vías descendentes incluyen, pero no se limitan a: una vía corticospinal desde la corteza sensorimotora (colinérgica), una vía refleja spinal desde el rafe medular y núcleos vecinos (serotonérgica), una vía ceruloespinal desde el locus ceruleus pontino (adrenérgica), y otras vías reticuloespinales desde otros sitios del tallo cerebral. Estas vías se encuentran intimamente relacionadas y mantienen conexiones reciprocas con la sustancia gris periacueductal, hipotálamo y sistema límbico; estructuras ricas en receptores opiáceos. De tal forma que la actividad de estas vías descendentes depende a su vez de la actividad del SOE, el cual actúa como sistema sincronizador de la actividad de los otros sistemas de neorreguladores implicados en la función antinociceptiva.^{24, 25}

IMPLICACIONES CRONOFARMACOLOGICAS. Con base en la ritmicidad que presenta la actividad de los diferentes sistemas de neorreguladores implicados en la regulación del dolor y la capacidad de algunos fármacos de modificar tal actividad, se han demostrado varias condiciones cronofarmacológicas.

Un número de estudios ha mostrado que la actividad agonista y antagonista de los morfínicos, guarda relación con la hora del día en que se administran. Así, Frederickson y col.² y otros^{3, 5} reportan que la actividad analgésica de la morfina es mayor cuando se administra durante la fase del ritmo circadiano del SOE. Por otro lado, de acuerdo con los resultados de Davis y col.¹ los efectos hiperalgésicos de la naloxona se manifiestan sólo cuando la actividad del SOE está en la fase de su ritmo diario. Probablemente ésta es la razón por la que la naloxona no tiene un efecto consistente y unidireccional sobre el umbral nociceptivo en todos los casos; mientras que Levine y col.²⁷ y Velasco y col.^{28, 29} encontraron que la naloxona tiene un efecto hiperalgésico propio con aumento en la amplitud de los potenciales evocados somatosensoriales. El-Sobky y col.³⁰ y otros^{31, 32} reportan que la naloxona no modifica la percepción del dolor ni las características de los potenciales evocados.

El comportamiento de los agonistas y antagonistas morfínicos en relación con el tiempo de administración, se puede extender a todos los analgésicos y anestésicos que directa o indirectamente activan el SOE, como son la ketamina, óxido nitroso, agentes halogenados, benzodiazepinas, acupuntura, etc.^{33, 34}

La actividad analgésica de la serotonina y otros agonistas del sistema serotoninérgico también sufre variaciones diarias paralelas al ritmo de los diferentes componentes de este sistema. Por otro lado, el aumento del umbral nociceptivo ocasionado por la administración intratecal de agonistas serotoninérgicos solamente se previene o revierte con antagonistas específicos de este sistema, pero no con naloxona. El efecto de los antagonistas de este sistema también varía de acuerdo con el tiempo de administración.^{35, 36}

Los efectos de la noradrenalina y otros agonistas y antagonistas alfa-adrenérgicos sobre el umbral nociceptivo también varía con el tiempo de administración.^{37, 38} Por otro lado, Farsang y col.¹⁵ encontraron que la noradrenalina y agonistas alfa-adrenérgicos (clonidina) aumentan la liberación de beta-endorfina desde algunas regiones del tallo cerebral, lo cual no habla de un posible papel adrenérgico en la secreción de beta-endorfina. La ritmicidad circadiana en la actividad de los componentes del sistema colinérgico también repercute en la efectividad de los agonistas y antagonistas de este sistema. Así, Mohan y Radha²³ reportan que la eserina tiene un efecto inhibitorio sostenido sobre la actividad de la acetilcolinesterasa en todas las edades, mientras que la inhibición o activación producida por la neostigmina y epinefrina depende de la dosis, edad y tiempo de administración, produciendo una mayor inhibición durante la fase del ritmo de actividad de esta enzima. Por otro lado, Sitaran y col.³⁹ reportan que la fisostigmina aumenta el umbral nociceptivo y disminuye la amplitud

de la respuesta evocada sensorial al dolor, mientras que Weinstock y col.⁴⁰ encontraron que la analgesia inducida por la morfina se aumenta cuando se administra fisostigmina. Los efectos de la fisostigmina sobre el dolor, los relacionan con la activación del sistema reticular activador y una vía corticoespinal que se ha identificado como colinérgica.

De acuerdo con la descripción anterior podemos apoyar las siguientes conclusiones:

- La actividad del SOE y otros sistemas de neuroreguladores centrales está temporalmente organizada. De tal forma que el estado analgésico resulta de la sincronización en la actividad de tales sistemas.

El SOE actúa como sistema sincronizador de los otros sistemas relacionados para el estado analgésico.

Los fármacos agonistas y antagonistas del SOE manifiestan más sus efectos cuando se administran durante la fase del ritmo de actividad de dicho sistema, ya

que en este caso se logra un sinergismo entre su actividad endógena y exógena.

Este efecto cronofarmacológico se extiende a todos los analgésicos y anestésicos que activan directa o indirectamente el SOE, como son la ketamina, óxido nitroso, agentes halogenados, benzodiazepinas, acupuntura, etc.

De acuerdo con lo anterior hay un tiempo del día y del año en que se logra una mejor correlación entre la actividad de los diferentes sistemas de neuroreguladores que participan en el proceso antinociceptivo y la efectividad de los agonistas y antagonistas específicos de dichos sistemas.

Según las acciones e interacciones de estos sistemas, existe la posibilidad de manejar el estado analgésico con una diversidad de agonistas y antagonistas, con lo cual se evitaría la dependencia a los analgésicos habituales.

REFERENCIAS

- DAVIS C G, BUCHSBAUM S M, BUNNEY E W. *Naloxone decreases diurnal variation in pain sensitivity and somatosensory evoked potentials*. Life Sci 1978; 23:1449-1460.
- FREDERICKSON A C R, BURGIS V, EDWARDS D J. *Hyperalgesia induced by naloxone follows diurnal rhythm in responsiveness to painful stimuli*. Science 1977; 198:756-758.
- OLIVERIO A, CASTELLANO C, PUGLISI ALLEGRA S. *Opiate analgesia: Evidence for circadian rhythms in mice*. Brain Research 1982; 249:265-270.
- BUCKETT R W. *Circadian and seasonal rhythm in stimulation-produced analgesia*. Experientia 1981; 37:878-879.
- PUGLISI ALLEGRA S, CASTELLANO C, OLIVERIO A. *Circadian variations in stress-induced analgesia*. Brain Research 1982; 252:373-376.
- KAVALIERS M, HIRSI M. *Daily rhythms of analgesia in mice: effects of age and photoperiod*. Brain Research 1983; 279:387-393.
- WESCHE L D, FREDERICKSON A C R. *Diurnal differences in opioid peptide levels correlated with nociceptive sensitivity*. Life Sci 1979; 24:1861-1868.
- WESCHE L D, FREDERICKSON A C R. *The role of the pituitary in the diurnal variation in tolerance to painful stimuli and brain enkephalin levels*. Life Sci 1981; 29:2199-2205.
- SHANKS F M, CLEMENT JONES V, LINSLEY J C. *A study of 24-hour profiles of plasma met-enkephalin in man*. Brain Research 1981; 212:403-409.
- KERDELHUE B, KARTESZI M, PASQUALINI C. *Circadian variations in B-endorphin concentrations in pituitary and in some brain nuclei of the adult male rat*. Brain Research 1983; 261:243-248.
- DENT M R R, GUILLEMINAULT C, ALBERT H L. *Diurnal rhythm of plasma immunoreactive B-endorphin and its relationship to sleep stages and plasma rhythms of cortisol and prolactin*. J Clin Endocrinol Metab 1981; 52:942-947.
- KREEK J M, WARDLAW L S, HARTMAN N. *Circadian rhythms and levels of B-endorphin, ACTH, and cortisol during chronic methadone maintenance treatment in humans*. Life Sci 1983; 33:409-411.
- FARSANG C, VAJDA L, KAPOCSI J. *Diurnal rhythm of beta endorphin in normotensive and hypertensive patients: the effect of clo-*
- nidine*. J Clin Endocrinol Metab 1983; 56:865-867.
- PRZEWLOCKI R, LASON W, KONECKA M A. *The opioid peptide dynorphin, circadian rhythms, and starvation*. Science 1983; 219:71-73.
- BRAMMER M, BINKLEY S. *Daily rhythms of serotonin and N-acetyltransferase in chicks*. Comp Biochem Physiol 1979; 63C: 305-307.
- KEMPF E, MANDEL P, OLIVERIO A, PUGLISI ALLEGRA S. *Circadian variations of noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and dopamine in specific brain areas of C57B1/6 and BALB/c mice*. Brain Research 1982; 232:472-478.
- NATALI J P, MCRAE DEGUEURCE A, CHOUVEL G, PUJOL J F. *Genetic studies of daily variations of first step enzymes of monoamines metabolism in the brain of inbred strains of mice and hybrids I. Daily variations of tryptophan hydroxylase activity in the nuclei raphe dorsalis, raphe centralis and in the striatum*. Brain Research 1980; 192:191-203.
- NATALI J P, MCRAE DEGUEURCE A, KEANE P, DEBILLY G, PUJOL J F. *Genetic studies of daily variations of first-step enzymes of monoamines metabolism in the brain of inbred strains of mice and hybrids. II. Daily variations of tyrosine hydroxylase activity in the locus coeruleus*. Brain Research 1980; 191:205-213.
- JOHANSSON B B, MARTINSSON L. *The blood-brain barrier in adrenaline-induced hypertension. Circadian variations and modification by beta-adrenoceptor antagonists*. Acta neurol scand 1980; 62:96-102.
- WIRZ JUSTICE A, KAFKA S M, NABER D, WEHR A T. *Circadian rhythms in rat brain alpha- and beta-adrenergic receptors are modified by chronic imipramine*. Life Sci 1980; 27:341-347.
- KAFKA S M, WIRZ JUSTICE A, NABER D. *Circadian and seasonal rhythms in alpha- and beta-adrenergic receptors in the rat brain*. Brain Research 1981; 207:409-419.
- KAFKA S M, WIRZ JUSTICE A, NABER D, WEHR A T. *Circadian acetylcholine receptor rhythm in rat brain and its modification by imipramine*. Neuropharmacology 1981; 20:421-425.
- MOHAN C, RADHA E. *Circadian rhythms in acetylcholinesterase activity during aging of the central nervous system*. Life Sci 1974; 15:231-237.

24. KITAHATA M L, COLLINS G J, ROBINSON J C. *Narcotic effects on the nervous system*. En: Kitahata M L. Narcotic analgesics in anesthesiology. Baltimore. Williams and Wilkins. 1983 Pp 57-89.
25. BISHO B. *Somatic sensory systems including pain*. En: Basic neurophysiology. New York. Medical Examination Publishing Co. Inc., 1982. Pp 126-154.
26. GEBHART F G. *Opiate and opioid peptide effects on brain stem neurons: relevance to nociception and antinociception mechanisms*. Pain 1982; 12:93-140.
27. LEVINE D J, GORDON C J, JONES T R, FIELDS L H. *The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain*. Nature 1978; 272:826-827.
28. VELASCO M, VELASCO F, CASTAÑEDA R, SÁNCHEZ R. *Effect of fentanyl and naloxone on human somatic and auditory evoked potential components*. Neuropharmacology 1984; 23:359-366.
29. VELASCO M, VELASCO F, CASTAÑEDA R, LEE M. *Effect of fentanyl and naloxone on the P300 auditory potential*. Neuropharmacology 1984; 23:931-938.
30. EL-SOBKY A, DOSTROVSKY O J, WALL D P. *Lack of effect of naloxone on pain perception in humans*. Nature 1976; 263:783-784.
31. GREVERT P, GOLDSTEIN A. *Endorphins: naloxone fails to alter experimental pain or mood in humans*. Science 1978; 199:1093-1095.
32. MOHS C R, DAVIS M B, ROSENBERG S G. *Naloxone does not affect pain sensitivity, mood or cognition in patients with high levels of beta-endorphin in plasma*. Life Sci 1982; 30:1827-1833.
33. CASTAÑEDA R, SUÁREZ F J, ALCANTARA C. *Antagonismo de los efectos disociativos de la ketamina con naloxona*. Rev Mex Anest 1986; 9:155-158.
34. SAWYNOK J, PINSKY C, LABELLA S F. *Minireview on the specificity of naloxone as an opiate antagonist*. Life Sci 1979; 25:1621-1632.
35. HODGE C J, WOODS C I, DELATIZKY J. *Noradrenalin, serotonin, and the dorsal horn*. J Neurosurg 1980; 52:674-685.
36. WANG J K. *Antinociceptive effect of intrathecally administered serotonin*. Anesthesiology 1977; 47:269-271.
37. YAKSH T L, WILSON P R. *Spinal serotonin terminal system mediates antinociception*. J Pharmacol Exp Ther 1979; 208:446-453.
38. REDDY S V R, MADERDRUT J L, YAKSH T L. *Spinal cord pharmacology of adrenergic agonist-mediated antinociception*. J Pharmacol Exp Ther 1980; 213:525-533.
39. SITARAM N, BUCHSBAUM S M, GILLIN C J. *Physostigmine analgesia and somatosensory evoked responses in man*. Eur J Pharmacol 1977; 42:285-290.
40. WEINSTOCK M, DAVIDSON J T, ROSIN A J, SCHINIEDEN A. *The effects of physostigmine on postoperative pain induced by morphine*. Br J Anaesth 1982; 54:429-432.