

### 3. Hiperalgnesia inducida por opioides/sensibilización central

Lo fundamental de este capítulo, es conseguir un correcto manejo de los opioides que empleamos en la práctica clínica habitual. No obstante, es importante matizar la forma de actuar de los opioides y cómo son ellos mismos una de las principales fuentes de sensibilización central. Hoy en día, este concepto de sensibilización central ha sido objeto de múltiples interpretaciones más o menos libres, dando a entender, en muchos casos, que el tratamiento ideal de esta sensibilización central son, precisamente, los opioides.

Por este motivo, he incluido en esta primera parte varios puntos. Los tres primeros, se resumen en el siguiente gráfico. Explican la secuencia de potenciación postsináptica, plasticidad espinal, y potenciación a largo plazo. Os animo a que los leáis, entendiendo que tienen cierta complejidad y se salen un poco de la materia de este curso. Creo que puede resultar interesante conocer todo esto, pero si os resulta complejo, los dos siguientes puntos son los realmente importantes.

La segunda parte de este epígrafe está compuesta por una nota taxonómica para explicar el concepto de dolor nociplástico y un último punto que resume un poco la hiperalgnesia mediada por opioides, y su importancia en la práctica clínica.



## Sensibilización Central y Potenciación postsináptica

Desde un punto de vista meramente electrofisiológico, Woolf definió la sensibilización central como “el proceso por el cual el estado de hiperexcitabilidad se establece (incluso podríamos decir que se perpetúa) en el sistema nervioso central, conduciendo a un procesamiento nociceptivo potenciado” (1).

Intentando esquematizar y simplificar lo máximo posible, podemos decir que los diferentes mecanismos que explicarían la sensibilización central podrían englobarse en tres grupos: 1) la alteración de la neurotransmisión glutamatérgica y la liberación del receptor NMDA; 2) la pérdida de la inhibición sináptica; 3) las interacciones entre neuronas y glía-sistema inmune (2). Los tres no son compartimentos estancos y, por ejemplo, la actuación de los mediadores inflamatorios liberados por la glía tiene mucho que ver con el aumento de la disponibilidad sináptica de glutamato.

La descarga nociceptiva mantenida en el tiempo, produce una facilitación de las descargas de las neuronas nociceptivas (“wind-up”), que explica, al menos en parte, que estas neuronas puedan disminuir su umbral de estímulo y, a su vez, los fenómenos de sensibilización central y de alodinia de causa central. Netamente, podríamos definir únicamente el wind-up como la potenciación postsináptica que explica cómo una sinapsis sensibilizada aumenta su respuesta a la llegada de los estímulos nociceptivos tras una estimulación repetitiva. También podríamos decir que precisamente fenómenos como el wind-up son los que justificarían de una manera mucho más clara la importancia del control del dolor de forma precoz, para evitar la aparición de estos fenómenos cuya manifestación principal es el aumento importante del campo doloroso.

#### Principales factores que explican el Wind-Up (potenciación postsináptica)

**Liberación del receptor NMDA (sensible a glutamato; inhibición por Ketamina)**

**Aumento de la disponibilidad sináptica de glutamato**

**Facilitación por parte de interneuronas excitatorias**

**Liberación de PGs y metabolitos de la COX (diana de los COX2 y los AINE)**

**Aumento del óxido nítrico**

Lógicamente, esta estimulación repetida se puede contrarrestar bloqueando la acción de los neurotransmisores liberados por los terminales (con los opioides, por ejemplo), bloqueando la transmisión axonal (con bloqueadores de canales de Na, como los anestésicos locales), inhibiendo la entrada de calcio a nivel del botón sináptico, principal estímulo de la liberación de vesículas (con bloqueadores de canales de Ca), y bloqueando los receptores postsinápticos (por ejemplo, con ketamina, antagonista del receptor de NMDA).

## Plasticidad Espinal

Es muy común en la práctica clínica encontrarnos con dolores nociceptivos que, tras cronificarse, adquieren ciertas “características neuropáticas” debido al daño de las terminaciones nerviosas libres que hace que este dolor, en principio nociceptivo, adquiera nuevas características:

- Dolor punzante en el territorio de todo el nervio periférico
- Alodinia táctil
- Hiperalgnesia
- Alteraciones de otros sistemas perceptivos (táctil, térmico, etc), más sutil y menos común, pero visible en la práctica clínica

Estos fenómenos explicarían la persistencia del dolor en ausencia de impulsos nociceptivos periféricos en los cuadros de dolor crónico.

**Principales mecanismos que explican un estado de dolor persistente con características neuropáticas**

**Aumento de la excitabilidad nerviosa por aumento de la expresión de determinados receptores y canales**

**Liberación del receptor de NMDA y aumento de los niveles sinápticos de Glutamato**

**Pérdida de la inhibición intrínseca GABA y Glicinérgica**

**Dinorfinas**

**Aumento de la actividad simpática**

**Aumento de la actividad glial**

**Generación de los “nuevos” terminales libres**

**Cruzamiento de fibras a nivel del ganglio de raíz**

**Reorganización en el asta dorsal**

Por su importancia en este tema, vamos a hablar específicamente del papel de las dinorfinas. La liberación excesiva de dinorfinas a nivel sináptico puede estimular las células gliales, sobre todo vía receptores Toll (TLR, Toll Like Receptor), en especial el TLR4. Esta estimulación glial actuará exactamente de la misma manera que lo haría la llegada masiva de potenciales de acción al botón presináptico y, por lo tanto, podría generar un fenómeno de sensibilización central superponible, produciendo un efecto proalgésico paradójico. De hecho, este mecanismo se ha postulado como uno de los principales que explicarían la hiperalgesia mediada por opioides exógenos (3).

## Potenciación A Largo Plazo (LTP)

Hemos hablado mucho de diferentes fenómenos pero... Cómo llegan perdurar en el tiempo? Para integrar todo lo anterior y responder esta pregunta, debemos hablar de la generación de la potenciación a largo plazo (LTP). Este ajuste en la eficacia sináptica es el proceso fisiológico que sustenta el aprendizaje y la memoria, y está estudiado sobre todo en el hipocampo.

En general, la mayor parte de la LTP depende de actividad y procede de los estímulos fuertes y duraderos transmitidos por parte de las fibras C. Otras vías frecuentes de inicio

de la LTP son la retirada repentina de opioides, así como la acción pronociceptiva de los opioides, y el estímulo del BDNF (4). Dentro de este concepto de retirada repentina de opioides, también podríamos enmarcar los intervalos de fin de dosis que se observan con los opioides de duración modificada y los picos de acción seguidos de valles pronunciados típicos de los opioides de acción ultra rápida.

Los mecanismos que inducen la LTP a largo plazo son diferentes de los que la mantienen y por tanto los anteriores no son suficientes per se para justificar un dolor crónico mantenido. Si bien al inicio no tiene porqué suceder así, para que la LTP se mantenga en el tiempo, debe generarse la activación de factores de transcripción.

El “problema” es que la LTP no se produce únicamente a nivel de cada terminal sináptico, sino que cada sinapsis “potenciada” actúa también sobre sus vecinas, produciendo un efecto en cascada, que resulta en la expansión del territorio estímulo-sensible fuera del territorio del nervio dañado o más allá del área de la lesión tisular

## Taxonomía

Llegado al final de este epígrafe creemos que es importante hacer una serie de matices fundamentales en los conceptos, sobre todo en un contexto en que la sensibilización central frecuentemente se viene empleando muchas veces como si se tratara de un diagnóstico clínico.

Ya hemos comentado que la presencia de la sensibilización central es realmente parte del proceso fisiológico del dolor (o fisiopatológico si preferís) y que, por lo tanto, podría ser en principio tratable con el propio tratamiento de la causa que lo origina.

Hemos hablado de la plasticidad neuronal y de la potenciación a largo plazo, y de cómo muchas veces esa sensibilización central puede perdurar más allá de la lesión asemejándose a un fenómeno de memoria nociceptiva.

También hemos comentado que, si bien los opioides son una herramienta fundamental para

el tratamiento del dolor, son a su vez inductores de sensibilización central. En este sentido, un buen símil para entender cómo funciona esto es pensar en ellos como una goma de borrar que empleamos sobre el trazo de un lápiz y, a fuerza de borrar una y otra vez, termina dejando un borrón que, si bien es menos intenso que el propio trazo, ocupa una zona mucho mayor que el mismo.

Llegado a este punto consideramos importante hacer un apunte taxonómico aprovechando la reciente publicación en junio de 2018 de la versión 11 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11). En ella, además de la actualización de la terminología de las distintas patologías que provocan dolor, se incluye una nueva taxonomía del dolor crónico creada por un grupo conjunto de la IASP y la propia OMS y publicada previamente en PAIN por Treede et al (5).

No pretendemos entrar a fondo en esta taxonomía (no es el lugar para hacerlo, aunque os animamos a que la conozcáis), pero sí queremos hacer unos matices basados en ella:

- El Dolor Crónico Musculoesquelético Secundario (MG30.3) se origina por “nocicepción persistente” (textualmente en la definición). Como ya hemos explicado, esta “nocicepción persistente” puede en muchas ocasiones originar sensibilización central y periférica y, por tanto, alodinia e hiperalgesia, sin que ello implique un cambio en el diagnóstico, ni tampoco en el tratamiento. El aumento del tamaño del campo doloroso es una consecuencia lógica de esa “nocicepción persistente” y de la sensibilización central, no una enfermedad diferente.
- Existe un epígrafe específico de Dolor Primario Crónico (MG30.0), dentro del cual se incluye el diagnóstico de Dolor Crónico Generalizado (MG30.01). Todos los diagnósticos de este epígrafe (MG30.0) tienen como característica fundamental la presencia de “angustia emocional significativa (ansiedad, enojo / frustración o estado de ánimo depresivo) o discapacidad funcional (interferencia en las actividades de la vida diaria y participación reducida en los roles sociales)”. En este epígrafe aparece también otro concepto fundamental que es el de **dolor**

nociplástico”, que la IASP define como “Dolor que surge de la nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o amenazado que cause la activación de nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que causa el dolor”. Si unimos las características psico-sociales, con la discapacidad y el concepto de dolor nociplástico, es lógico pensar que este concepto no tiene mucho que ver con la sensibilización central y, en caso de tenerlo, será un inductor de ella, no el mismo fenómeno.

Por lo tanto, tenemos dos conceptos diferentes que desafortunadamente hoy en día se confunden a menudo en la práctica clínica habitual: la sensibilización central y el dolor nociplástico. La sensibilización central podríamos decir que se genera fundamentalmente a nivel medular y de GRD, y que está más relacionada con una transmisión nociceptiva alterada, bien por una nocicepción persistente (nociceptivo o visceral), bien por un daño del sistema nervioso (neuropático). Por el contrario, el dolor nociplástico va a tener un origen esencialmente supramedular, aunque va a interactuar con el componente medular, y se puede asociar sobre todo a la modulación y el procesamiento (y percepción) nociceptivo alterado.

Lógicamente, crear dos conceptos estancos y no conectados no es un planteamiento totalmente real. Sin duda, un dolor persistente con una causa conocida va a tener tarde o temprano un mayor o menor componente nociplástico, ya que esos rasgos psico-sociales y de discapacidad aparecen frecuentemente en muchos dolores nociceptivos de causa conocida. Por otra parte, parece difícil no pensar que un dolor nociplástico no vaya a generar una sensibilización central que justifique parte del dolor o incluso contribuya a una percepción dolorosa mayor en otros síndromes dolorosos, por ejemplo, cuando un paciente con fibromialgia sufre un proceso artrósico.

Aunque los límites son muchas veces difusos, es fundamental entender que las características nociplásticas requieren un enfoque centrado en el procesamiento y la discapacidad y que

las de sensibilización central requieren un tratamiento enfocado a etiología o a modulación de la transmisión. El empleo de los opioides en estos escenarios está indicado y todos los usamos en la práctica clínica, pero requieren un especial cuidado con el ajuste de dosis, habida cuenta de que, si bien son efectivos analgésicos, también son inductores tanto de sensibilización central como de características nociplásticas.

## Hiperalgnesia mediada por opioides

La tolerancia se caracteriza por una falta progresiva de respuesta a los opioides que, al menos en principio, se puede superar aumentando la dosis, mientras que la hiperalgnesia es un proceso de sensibilización mediante el cual los opioides, paradójicamente, causan hipersensibilidad al dolor.

El desarrollo de la hiperalgnesia, si bien se ha estudiado más en agonistas potentes de acción corta, como el fentanilo y el remifentanilo, pero también después de agonistas de acción prolongada, como la morfina, o de opioides menores, como el tramadol (6).

Los efectos netos de los opioides se deben, en realidad, al equilibrio entre la activación predominante de los sistemas inhibidores del dolor, y la activación concomitante de los sistemas excitadores del dolor.

Como ya comentamos, gran parte de la generación de hipersensibilidad mediada por opioides, se produce a nivel espinal. Sin embargo, el desarrollo de hipersensibilidad al dolor paradójico después de la administración de opioides también se ha relacionado con la activación de las vías nociceptivas descendentes (6).

Además, los opioides son un potentísimo inductor de neuroinflamación y de activación glial, y estas, a vez, son potentes inductores de sensibilización central.

Si bien todo esto ya era conocido hace tiempo, recientemente se ha postulado que precisamente el empleo de opioides en las fases iniciales de un proceso inflamatorio (episodio de dolor), podrían condicionar per se una facilitación para la generación de dolor

crónico.

Debería esto hacernos replantear el empleo de opioides en las fases iniciales del dolor? La mayor parte de los autores concluyen, y la lógica lo apoya, que todo lo que hemos visto hasta ahora únicamente refuerza tres conceptos que serán también pilares en el uso racional de opioides:

1. El ajuste a la dosis mínima eficaz
2. La valoración de la tolerancia a opioides como parte de la evaluación de la respuesta al dolor
3. La asociación entre el aumento del consumo neto de opioides (especialmente vinculado al concepto de dolor irruptivo y al empleo de la combinación de opioides crónicos con rescates) y el incremento de la frecuencia de sensibilización central, tolerancia e hiperalgesia mediada por opioides.