

7. NEUROTOXICIDAD POR OPIOIDES

Dr. JUAN DIEGO HARRIS

● INTRODUCCIÓN

El uso de opioides para controlar el dolor ha aumentado considerablemente a nivel mundial. El resultado ha sido un mejor manejo del dolor y una mejor calidad de vida para los pacientes con cáncer. Pero también ha significado un aumento de los efectos adversos de los opioides (tabla 1), en particular los efectos neurotóxicos. Los efectos neurotóxicos son los efectos adversos de los opioides causados por acción directa en el sistema nervioso central. Los más comunes son: delirio, alucinaciones, mioclono y sedación. Este capítulo presenta un breve resumen de la etiología de la neurotoxicidad por opioides, y se enfoca en las estrategias utilizadas para su manejo, incluyendo la rotación de opioides. El uso de la metadona en la rotación de opioides también será descrito.

● ETIOLOGÍA

Los opioides pueden causar toxicidad por una o más de las siguientes razones: en dosis bajas se debe a una hipersensibilidad idiosincrática, situación poco común; a largo plazo, la acumulación de metabolitos tóxicos puede causar toxicidad. También puede ser causada por la acumulación de metabolitos tóxicos, y en altas concentraciones, pueden contribuir directamente a la neurotoxicidad. La información acerca de los receptores y metabolitos de opioides es importante para obtener un mejor entendimiento de los mecanismos relacionados con la neurotoxicidad.

1_Receptores de opioides_los opioides actúan principalmente en los receptores μ . Cada opioide tiene diferente capacidad de unirse a los receptores. Además, lo más probable es que cada individuo tenga diferentes cantidades y subtipos de receptores. Los receptores contribuyen a la analgesia, pero diferentes subtipos pueden también contribuir a los efectos adversos de los opioides. Esto explicaría el hecho de que pacientes que no toleran un opioide frecuentemente pueden tolerar otro.

*2_Metabolitos de opioides*_opioides como la morfina y la hidromorfona tienen metabolitos activos que pueden acumularse en el cuerpo tras la administración crónica de opioides, contribuyendo a la toxicidad. Opioides como la oxicodona, el fentanyl y la metadona, o no tienen metabolitos activos o no están presentes de manera clínicamente significativa (tabla 2). La deshidratación e insuficiencia renal o hepática avanzada, pueden contribuir a la acumulación de opioides y de sus metabolitos.

● **ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE LOS EFECTOS NEUROTÓXICOS DE LOS OPIOIDES**

Hay diferentes estrategias que pueden ser usadas para el manejo de los efectos adversos de los opioides. Es importante descartar otra etiología en estos efectos adversos. Hipercalcemia, deshidratación, infecciones, metastasis cerebrales y otros medicamentos como los antidepresivos tricíclicos, los esteroides, y las benzodiazepinas pueden causar efectos adversos similares. Cuando se haya confirmado que los efectos neurotóxicos son realmente causados por los opioides, se pueden seguir las siguientes estrategias:

*1_Disminuir la dosis de opioides*_Si el dolor está bien controlado, pero los efectos adversos son intolerables, la reducción gradual de la dosis entre un 25 y 50% puede resultar en la disminuir los efectos adversos, manteniendo un buen control del dolor. Si el dolor no está bien controlado, es importante considerar el uso de analgésicos coadyuvantes (ver capítulo sobre manejo del dolor) o bloqueos anestésicos regionales. La radiación, la quimioterapia y la cirugía paliativa para el tratamiento del dolor son otras estrategias que pueden reducir el uso de opioides.

*2_Cambiar la ruta de administración*_Hay evidencia de que la administración parenteral (endovenosa o subcutánea) de opioides reduce la acumulación de metabolitos tóxicos, comparada a la administración oral. Esto puede implicar una menor toxicidad. Esta estrategia puede ser atractiva cuando no hay otros opioides disponibles. Otras rutas alternativas de administración incluyen la rectal, transdérmica y a través de la mucosa oral. La administración epidural o intratecal puede también causar menos efectos adversos.

3_Administración de drogas para tratar los síntomas de los efectos secundarios de los opioides Múltiples estrategias han sido descritas para el tratamiento de los efectos adversos

de los opioides. A continuación se describe el manejo farmacológico de los efectos neurotóxicos más comunes. Las dosis específicas son presentadas en la tabla 3.

- a) **Delirio y alucinaciones**_cuando se inicia un opioide o se aumenta la dosis, es común observar fallos cognitivos leves. Estos síntomas tienden a desaparecer después de unos días si la dosis se mantiene estable. Si los síntomas persisten o se incrementan, la adición de un neuroléptico es el primer paso farmacológico. El haloperidol es usado comúnmente. En casos de agitación severa, un neuroléptico con mayor sedación, como la clorpromazina, es más efectivo. Los nuevos antipsicóticos atípicos, como la olanzepina, ofrecen la ventaja de causar menos efectos anticolinérgicos. Las benzodiazepinas también pueden ser usadas en casos severos; pero deben ser usadas con prudencia, ya que pueden agravar la sedación y el estado de confusión del paciente.
- b) **Mioclono**_consiste en contracciones musculares imprevistas, breves e involuntarias, que pueden ocurrir en diferentes partes del cuerpo. Parece que su aparición está relacionada con la dosis de opioide, pero pueden aparecer de una manera impredecible. El tratamiento con una benzodiazepina como clonazepan es recomendable. El baclofén y otros antiespasmódicos, y el ácido valproico también son efectivos.
- c) **Sedaciones**_un efecto secundario común de los opioides. Si la sedación está afectando de manera significativa la calidad de vida del paciente y se desea tratamiento, el uso de psicoestimulantes es apropiado. El metilfenidato puede disminuir la sedación y posiblemente también potenciar las propiedades analgésicas de los opioides. Otros medicamentos usados comúnmente incluyen la dextroanfetamina y la cafeína. Los psicoestimulantes pueden producir efectos adversos como la agitación, confusión, alucinaciones, disminución del apetito, tremor y taquicardia. Nuevos agentes, como modafinil, tienen menos efectos adversos, pero son costosos.

● **ROTACIÓN DE OPIOIDES**

Es la sustitución de un opioide por otro. Su efectividad se basa en la observación de que pacientes que no toleran un opioide, frecuentemente pueden tolerar otro. En algunos centros de cáncer, más del 40% de los pacientes que reciben opioides para el manejo del dolor han requerido al menos una rotación. Debe ser considerada en las siguientes situaciones: a) dolor no controlado y efectos adversos de opioides que no

son aceptables; b) tolerancia rápida de los opioides; c) síndromes dolorosos difíciles de controlar. El cambio del opioide administrado permite la eliminación de metabolitos tóxicos y del opioide responsable de la neurotoxicidad. Esto disminuye los efectos adversos, particularmente los neurotóxicos, y mejora el control del dolor. Una guía para realizar una rotación de opioides se incluye en la tabla 4. Es extremadamente importante individualizar el proceso usado para llegar a una dosis óptima, y ser conservador en la dosis inicial de la rotación, ya que:

- 1) Hay gran variación entre individuos con respecto de la farmacocinética de los opioides.
- 2) La relación de equivalencia de la dosis de conversión no siempre es la misma en ambas direcciones.
- 3) La relación de equivalencia de la conversión está relacionada con la dosis total de opioide.
- 4) Las tablas equianalgésicas no son uniformes, es decir, diferentes tablas tienen diferentes dosis de conversión. Muchas de estas tablas han sido derivadas de estudios de dosis únicas, no fiables en el uso en pacientes con cáncer tolerantes a opioides.

Es posible combinar las estrategias ya descritas para disminuir los efectos adversos de los opioides. Por ejemplo, si un paciente tiene alucinaciones y dolor fuera de control, la administración de un neuroléptico y la rotación simultánea del opioide pueden significar un mejor control del dolor y en la rápida resolución de los efectos adversos.

● **EL USO DE LA METADONA EN LA ROTACIÓN DE OPIOIDES**

En años recientes, la metadona se ha convertido en una droga atractiva para la rotación de opioides. La metadona carece de metabolitos conocidos, tiene una excelente biodisponibilidad oral y rectal, mínima excreción renal y un bajo costo. La metadona es mucho más potente de lo que se pensaba originalmente, (aproximadamente 10 veces más potente que la morfina oral), y tiene un promedio de vida largo y variable. Por esta razón la rotación a metadona debe ser hecha de una manera tradicional individualizada, y únicamente por médicos que poseen familiaridad con esta droga. Actualmente no hay un estándar establecido para la rotación. Otros beneficios de la metadona son su potencial contribución al manejo del dolor neuropático y a la disminución de la tolerancia a los opioides.

T1_Efectos adversos de los opioides

-Náusea y vómitos

-Constipación

-Efectos en el sistema nervioso central:

Sedación

Coma

Delirio

alucinaciones

Mioclono

Convulsiones

Hiperalgnesia / alodinia

Depresión respiratoria

-Otros (prurito, sudoración, retención urinaria, edema pulmonar, anafilaxia, etc.)

T2_Síntomas predominantes de los metabolitos tóxicos de opioides para el tratamiento de cáncer

| Opioide | Metabolitos activos conocidos | Toxicidad del metabolito |
|----------------|--------------------------------------|--|
| Morfina | Morfina-6-glucuronido (M6G) | Sedación, náusea y vómito, coma, depresión respiratoria |
| | Morfina-3-glucuronido (M3G) | Delirio, alucinaciones, mioclono, convulsión, hiperalgnesia |
| | Normorfina | Neurotoxicidad similar a M3G |
| Hidromorfona | Hidromorfona-6-glucuronido | Neurotoxicidad similar a M6G |
| | Hidromorfona-3-glucuronido | Neurotoxicidad similar a M3G |
| Oxicodona | Noroxicodona | Principal metabolito, pero clínicamente no es significativo |
| | Oximorfona | Potente agonista μ (μ), pero presente en cantidad no significativa |
| Fentanyl | No se conocen metabolitos activos | ---- |
| Metadona | No se conocen metabolitos activos | ---- |

T3_Manejo de los efectos neurotóxicos más comunes de los opioides

| Síntoma | Manejo farmacológico | | vía |
|-------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------|
| Delirio y alucinaciones | Neurolépticos | | |
| | Haloperidol | 0.5-5 mg bid y q4h prn | po/sc/iv/pr |
| | Clorpromazina | 15-50 mg bid prn | po/iv |
| | Risperidona | 0.5-4 mg bid | po |
| | Olanzepina | 2.5 mg qhs – 10 mg bid | po |
| | BENZODIAZEPINAS | | |
| | Lorazepam | 0.5-2 mg bid y q1h prn | po/sc/iv/pr |
| | Midazolam | 10-60 mg / 24h | sc/iv |
| Mioclono | Clonazepam | 0.5-2 mg qid prn | po |
| | Baclofén | 5-20 mg tid prn | po |
| | Ácido valproico | 125-500 mg tid | po |
| Sedación | Metilfenidato | 2.5-20 mg bid (ej.8am y 1 pm) | po |
| | Dextroanfetamina | 2.5-20 mg bid (ej. 8am y 1 pm) | po |
| | Cafeína | 100-200 mg q 4h prn | po |
| | Modafinil | 100-200 mg qd | po |

T4_Guía para realizar una rotación de opioides

- 1- Establecer la dosis equianalgésica usando la tabla de conversión en el anexo
- 2- Empezar el nuevo opioide al 50% de la dosis equianalgésica. Esto es para considerar las diferentes reacciones a diferentes opioides entre individuos y la tolerancia cruzada e incompleta de opioides. Si el dolor del paciente no está bien controlado, una rotación del 75% al 100% de la dosis equianalgésica es más apropiada.
- 3- Titular la dosis hasta obtener analgesia adecuada.
- 4- El uso de un aparato de analgesia controlada por el paciente por vía parenteral, si está disponible, es recomendado por permitir una titulación más rápida.
- 5- Cuando una analgesia satisfactoria es establecida, se recomienda un cambio de la ruta de administración a la vía oral o transdérmica.