

Rev. Soc. Esp. Dolor
8: 521-526; 2008

Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO).

M. L. Cid

Cid M. L.

Opioid induced-neurotoxicity syndrome (OIN)

ABSTRACT

The opioid induced neurotoxicity (OIN) is an adverse effect for opioids use, described in the last years. Because the accumulation of toxic metabolites, especially M3 Glucuronide of morphine, cause neuronal hiperexcitability, patients can develop cognitive failure, delirium, hallucinations, myoclonus, seizures and hyperalgesia. The most vulnerable patients are old people, patients with dehydration and renal failure.

Its treatment include prevention, with the management of trigger factors, decrease or change opioids and symptomatic management, trying to keep the good control of pain.

Key words: neurotoxicity, opioids, delirium, hallucinations, hyperalgesia.

RESUMEN

El síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO) es uno de los efectos adversos del uso de estos fármacos descrito en los últimos años. Su aparición debe a la acumulación de metabolitos tóxicos, principalmente el M3 Glucurónido de la morfina; los cuáles pueden provocar hiperexcitabilidad neuronal, con desarrollo de alteraciones cognitivas, delirium, alucinaciones, mioclonias, convulsiones e hiperalgesia. Especialmente vulnerables a estos efectos son los pacientes mayores o con factores de riesgo como insuficiencia renal o deshidratación.

Neuróloga-Especialista en Dolor
Unidad de Tratamiento del Dolor-Hospital Militar de Santiago
Chile

Recibido: 17/08/2008
Aceptado: 06/09/2008

Su manejo incluye principalmente la prevención de su aparición, con el manejo de factores precipitantes; disminución o rotación de opioides y manejo sintomático, intentando mantener siempre un buen control del dolor.

Palabras claves: neurotoxicidad, opioides, delirium, alucinaciones, hiperalgesia.

INTRODUCCION

El uso de opioides ha aumentado en forma importante en los últimos años, ya sea por la aparición de nuevos opioides y nuevas formulaciones de uso, como por un mejor conocimiento de sus indicaciones, tanto en dolor oncológico como en dolor crónico benigno (1). A esto también ha contribuido la creciente evidencia en favor de los opioides como parte del manejo del dolor neuropático (2-5).

Con el mayor uso de los opioides también ha aumentado la aparición de efectos secundarios, describiéndose con cada vez mayor frecuencia síntomas del ámbito neurológico, desde trastornos cognitivos hasta convulsiones, que han ido constituyendo lo que en el último tiempo se ha denominado "síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides (NIO)", el cuál es causado por la acumulación de ciertos metabolitos tóxicos de los opioides.

El presente estudio tiene por objetivo revisar este síndrome, sus causas, su cuadro clínico y principalmente su manejo.

Metabolismo de los opioides

Se conoce por estudios en animales y experiencias clínicas que los opioides están relacionados con la

producción de efectos adversos tóxicos, ya sea en forma directa o a través de sus metabolitos (6).

La morfina ha sido el opioide más estudiado, la cuál, como la mayoría de éstos, sufre metabolización hepática. Se conjuga en el hígado con ácido glucurónico, y entre otros, produce dos de sus metabolitos más conocidos y estudiados: morfina 3 glucuronido (M3G) y morfina 6 glucuronido (M6G) (6-9).

El M6G tiene gran afinidad por receptores μ y es responsable de los efectos secundarios clásicos de los opioides (náuseas, vómitos, constipación, depresión respiratoria) (6,7).

El M3G tiene menos afinidad por receptores opioides, pero sí por receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA), receptores activados por glutamato, aminoácido excitatorio que actúa en los centros de control del dolor(10). Este metabolito produciría hiperexcitabilidad neuronal y por tanto pareciera ser el responsable de los efectos de neurotoxicidad (6,7,9).

Cuadro clínico de NIO

El síndrome de neurotoxicidad incluye alteraciones cognitivas, delirio, alucinaciones, mioclonías, convulsiones e hiperalgesia (6,7).

Existen ciertas condiciones o factores de riesgo para desencadenar este cuadro, que son importantes de tener en consideración al indicar opioides (7,11):

- dosis altas de opioides.
- rápida escalada de dosis.
- pacientes en terapia prolongada con opioides.
- edad avanzada.
- deterioro orgánico cerebral.
- deshidratación.
- insuficiencia renal.
- uso concomitante de otros fármacos de acción central como antidepresivos, benzodiacepinas, anticolinérgicos.

Los síntomas de neurotoxicidad que se presentan se describen a continuación:

- 1. Alteraciones cognitivas:** como confusión, sedación, déficit de atención y cálculo, que pueden ser fluctuantes.
- 2. Delirium:** que corresponde a una disfunción reversible del sistema nervioso central, de curso agudo o subagudo, secundario a alguna al-

teración médica, metabólica o farmacológica. Se caracteriza por (DSM IV) (12):

- Alteración del nivel de conciencia y dificultad para mantener y dirigir la atención.
- Alteraciones cognitivas (memoria, orientación, lenguaje) no explicados por demencia previa.
- Evolución rápida y fluctuante durante el día.
- Evidencia de un proceso patológico subyacente.

3. Alucinaciones: son alteraciones de la percepción, ya sean visual, auditiva o táctil. Pueden ser parte del delirio.

4. Mioclonías y convulsiones: las mioclonías son movimientos repentinos, breves e involuntarios de uno o varios grupos musculares (multifocales), siendo estas últimas las más frecuentemente asociadas a uso de opioides. Pueden ser de inicio nocturno y progresar luego durante el día. Su presencia se ha asociado al uso de opioides junto con antidepresivos y antipsicóticos, y a daño renal (6,7). Eventualmente pueden evolucionar a convulsiones tónico clónicas generalizadas (6,9). La aparición de convulsiones se ha visto mayormente relacionada al aumento brusco de dosis o a dosis altas de opioides (7,13). Pacientes más vulnerables parecen ser aquellos que usan otros fármacos que disminuyan el umbral convulsivante (14) o pacientes epilépticos. Se debe tener precaución con el uso de meperidina, ya que la acumulación de uno de sus metabolitos, la normeperidina, de vida media larga, se ha visto muy relacionada con la aparición de crisis convulsivas generalizadas, por lo que el uso crónico de este opioide debe ser evitado (15,16). Se han postulado muchas causas sobre el origen de las mioclonías y convulsiones secundarias a opioides, el M-3-glucuronido, a través de su acción en receptores NMDA, parece ser el principal responsables de esta hiperexcitabilidad central (17), pero hay estudios que describen una acción directa de la morfina en dosis altas, en los subtipos de receptores opioides μ y κ en el hipocampo, con desinhibición de ciertos grupos neuronales(18). Pero todavía faltan más estudios sobre el tema.

5. Hiperalgesia y alodinia: la sensibilidad anor-

mal al dolor ocurre en cuadros de dolor de tipo neuropático, que se manifiesta por hiperalgesia, que es la respuesta exagerada o desproporcionada ante un estímulo doloroso, y por la alodinia que corresponde a una respuesta dolorosa ante un estímulo inocuo. El uso de opioides, especialmente en forma crónica, puede también asociarse al desarrollo de hipersensibilidad al dolor, compartiendo mecanismos celulares involucrados en el dolor neuropático (1). Su aparición podría estar relacionada con el metabolito de la morfina M3G, el cual activa de manera indirecta receptores NMDA, localizados tanto a nivel espinal como supraespinal, permitiendo (al igual que al activarse por glutamato) la entrada masiva de calcio en el interior de las neuronas, con elevación del NO intracelular, lo que lleva a una depolarización celular mantenida y a un estado de hiperexcitabilidad, que favorecen la aparición de los fenómenos de hiperalgesia y alodinia (7,19,20).

Manejo del síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides

Ante la sospecha de NIO, siempre se debe descartar otras etiologías que por sí solas sean responsable de los síntomas, como encefalopatías tóxico metabólicas por falla renal o hepática, infecciones (infecciones del tracto urinario especialmente en pacientes mayores), alteraciones hidroelectrolíticas, hipercalcemia, aparición de metástasis cerebrales, efectos adversos de fármacos como benzodiazepinas, anticolinérgicos, dosis altas de corticoides, síndrome de abstinencia, etc.

Si se confirma que los síntomas son secundarios al uso de opioides se recomienda el siguiente manejo:

- 1. Hidratación:** para favorecer la rápida eliminación de los metabolitos responsables de la NIO (21,22).
- 2. Disminuir las dosis de opioides:** si el dolor está controlado se recomienda disminuir entre el 25-50% de la dosis, con la disminución de los efectos adversos y manteniendo buen control del dolor. Considerar el uso de analgésicos coadyuvantes y bloqueos anestésicos regionales (22).
- 3. Cambiar ruta de administración del opioide:** hay evidencias de que la administración par-

enteral podría reducir la acumulación de metabolitos tóxicos versus la vía oral. Otras vías deben tenerse en cuenta como la transdérmica, e incluso la epidural (22).

- 4. Rotación de opioides:** la rotación de opioides es una estrategia importante en el manejo de la NIO por dos motivos. Primero, permite retirar el opioide responsable de los síntomas, eliminando sus metabolitos tóxicos, manteniendo un buen control del dolor (7). Para esto tradicionalmente se ha usado como segundo opioide aquellos que no presente metabolitos clínicamente significativos, como Oxycodona, Metadona y Fentanyl, con resultados exitosos en remisión de los síntomas en diversas publicaciones (23-26). Sin embargo hay algunos reportes sobre neurotoxicidad asociada al uso de Fentanyl (27) y metadona (28). Es probable que la suma de factores de riesgo (especialmente insuficiencia renal), el uso de dosis altas de opioides más una variabilidad genética sean responsables de la respuesta de un individuo a determinado opioide.

En segundo lugar la rotación de opioides permite disminuir las dosis equivalentes usadas del nuevo opioide; ya que se sabe que la administración repetida de un opioide lleva a desarrollar fenómenos de tolerancia, con necesidad de incrementar las dosis para mantener la misma potencia analgésica (y por tanto con mayor acumulación de metabolitos tóxicos). Un segundo opioide podría presentar diferente afinidad por los receptores, con menor tolerancia cruzada, lo cual permite usar menores dosis para la misma analgesia, con el consiguiente menor efecto en toxicidad (17,29). De estos fenómenos de tolerancia también es responsable en parte el metabolito M3G de la morfina, al unirse a receptores NMDA, activando una cascada de mediadores químicos, lo cual lleva a desacoplar la proteína G del receptor opioide, haciéndolo menos respondedor a la acción de los agonistas opioides (30).

- 5. Manejo sintomático de la NIO:** se puede realizar junto con las medidas anteriores un manejo específico de los síntomas neurológicos que presenta el paciente.

Sedación: solo si es muy importante y persistente se puede sugerir el uso de psicoestimulantes como metilfenidato o pemolina (7). E

Modafinilo es un estimulante del sistema nervioso central no anfetamínico que también puede ser utilizado para mejorar la alerta. Estudios preliminares han mostrado que el Donepezilo (un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción central, aprobado para la enfermedad de Alzheimer) puede ser beneficioso al menos a corto plazo para el manejo de la sedación por opioides (31).

Delirio y alucinaciones: se recomienda usar de primera línea los neurolépticos, como el haloperidol y la clorpromazina, que tienen la ventaja de estar disponibles en prácticamente todos los centros de atención médica, su bajo costo y sus presentaciones oral y parenteral, esta última muy útil en pacientes con agitación psicomotora importante; pero por sus efectos adversos (hipotensión, arritmias, efectos extrapiramidales) se sugiere su uso por periodos breves y en dosis bajas (32,33). Actualmente se dispone de los llamados neurolépticos atípicos (34), como risperidona (35), quetiapina y olanzapina, de mayor costo en nuestro país, pero con considerable menor incidencia de efectos adversos. Las benzodiazepinas son otra alternativa para el manejo de la agitación y el delirium, pero su uso debe ser con precaución ya que pueden aumentar la sedación y confusión, y en pacientes mayores provocan una “reacción paradójica” con mayor agitación psicomotora (32).

Mioclónias y convulsiones: existen actualmente muy pocos estudios sobre el manejo de la mioclónias por opioides. Se sugiere intentar disminuir dosis de opioides o plantear la rotación de opioides, lo cuál ha mostrado buenos resultados en trabajos retrospectivos. En cuanto a fármacos se han utilizado benzodiazepinas (diazepam, midazolam, clonazepam), baclofeno, ácido valproico (7) y dantroleno (36). Las crisis convulsivas requieren las medidas habituales de sostén, uso de benzodiazepinas parenterales y fármacos anticonvulsivantes, además de rotar el opioide responsable de la neurotoxicidad (7).

Hiperalgia y alodinia: sin existir mucha evidencia sobre su manejo, se sugiere intentar disminuir las dosis o iniciar una rotación de opioides. Ciertos medicamentos pueden ser útiles como los bloqueadores de receptores NMDA (Ketamina) en disminuir esta hipersensibilidad inducida por opioides (37,38). La metadona además de su efecto sobre receptores

opioides mu tiene también actividad como antagonista de receptores NMDA, por lo que puede ser la alternativa de elección al rotar opioides (39).

Como último punto no se puede dejar de mencionar la importancia de la prevención en el desarrollo del síndrome de neurotoxicidad inducida por los opioides.

Al indicar un opioide se debe estar atento a la presencia de los diferentes factores de riesgo de NIO, disminuyendo en lo posible fármacos de acción central, especialmente en pacientes con más de un factor de riesgo como los adultos mayores.

Se puede evitar mayores requerimientos de analgesia (que aumenten la probabilidad de desarrollar neurotoxicidad), con una buena educación del paciente respecto al uso de opioides, sus horarios y dosis. Además de un adecuado manejo del dolor irruptivo, que evite excesivas dosis de opioides de rescate. Considerar el apoyo psicológico para manejar síntomas de ansiedad o depresión que aumenten la percepción del dolor. Y evaluar el uso de procedimientos invasivos como bloqueos simpáticos, peridurales, de nervio periférico; y otros como la radioterapia paliativa, que pueden ser indicados como manejo complementario en el tratamiento del dolor (21).

CONCLUSIONES

Es muy importante dentro del buen manejo de una terapia con opioides el conocer y tratar sus efectos adversos, especialmente en pacientes que deben usarlo en forma crónica, como es el caso muchos pacientes oncológicos.

El síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides es uno de los efectos secundarios que se está observando cada vez con mayor frecuencia, provocando un cuadro de disfunción neurológica importante que puede alterar en forma severa la calidad de vida de los pacientes y sus familias, dificultando muchas veces un adecuado tratamiento del dolor.

Su aparición se puede prevenir en muchos casos, considerando los factores de riesgo del paciente al usar o iniciar una terapia con opioides. Por lo que es importante reconocerlo o sospecharlo en forma oportuna y precoz, realizando un buen diagnóstico que nos permita además diferenciarlo de otras causas de sintomatología neurológica, para instaurar un tratamiento efectivo que disminuya los síntomas de

neurotoxicidad inducida por los opioides, y no afecte el manejo del dolor de nuestros pacientes.

CORRESPONDENCIA

Dra. María Loreto Cid Jeffs
Unidad de Dolor – Hospital Militar de Santiago
Holanda 050. Providencia. Santiago-Chile
Fono:(56-2) 3653065
E mail: loretocid@VTR.net
enriquefreire2000@yahoo.es
Financiación: Ninguna
Conflictos de interes: No declarados

BIBLIOGRAFÍA

- Ballantyne J, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *New Engl J Med* 2003; 349: 1943-1953.
- Rowbotham M, Twilling L, Davies P, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223-1232.
- Dühmke RM, Cornblath D, Hollingshead J. Tramadol for neuropathic pain. *The Cochrane Database of Systematic reviews* 2004, Issue 2. Art N°.: CD003726. Doi: 10.1002/14651858. CD003726.pub.
- Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-331.
- Gimbel J, Richards P, Portenoy R. Controlled-release Oxycodone for pain in diabetic neuropathy. *Neurology* 2003; 60: 927-934.
- Centeno C, Bruera E. Uso apropiado de opioides y neurotoxicidad. *Med Pal* 1999. Vol 6: 3-12.
- Gonzalez Baron M, Ordoñez A. Dolor y cáncer: hacia una oncología sin dolor. Madrid. Ed Panamericana. 2003: 137-192.
- Christup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997 Jan; 41 (1 Pt 2): 116-122.
- Smith MT. Neuroexcitatory effects of Morphine and hidromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000 Jul; 27 (7): 524-528.
- Wolf C, Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964.
- Gallagher R. Opioid-induced neurotoxicity. *Can Fam Phys*. 2007; 53: 426-427.
- Rush A, Séller, Bauer M. Trastornos de estado de ánimo. En DSM- IV. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson SA, 1995: 323-399.
- Jovanovic-Cupic V, Martinovic Z, Nesic N. Seizures associated with intoxication and abuse of Tramadol. *Clin Toxicol (Phila)* 2006; 44 (2): 143-146.
- Boyd IW. Tramadol and seizures. *Med J Aust* 2005 Jan 3; 182 (1): 42-43.
- Kaiko Rf, foley KM, Grabinsky PY, et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol* 1983; 13: 180-185.
- Paeile C, Bilbeny N. El Dolor, de lo molecular a lo clínico. Santiago de Chile; Ed Mediterráneo; 2005: 169-187.
- Kamondanai H, Monteith G, Smith D, Smith M. Morphine-3-Glucuronide's neuro-excitatory effects are mediated via indirect activation of N-Methyl-D-Aspartic acids receptors: mechanistic studies in embryonic cultured hippocampal neurones. *Anesth Analg* 2003; 97 (2): 494-505.
- Saboorry E, Derchasky M, Ismaili M, Jahroni S, et al. Mechanism of Morphine enhancement of spontaneous seizures activity. *Anest Analg* 2007; 105 (6): 1729-1738.
- Villanueva L. Asta dorsal medular: ¿Cuál es su rol en el procesamiento de los impulsos que generan la sensación dolorosa? *Rev Soc Esp Dolor* 1998; 5: 52-69.
- Mimenza-Alvarado A, Muñoz-Alvarez J, Estañol-Vidal B, Tellez-Zenteno J, García-Ramos G. Neuropatías dolorosas: fisiopatología y tratamiento. *Rev Neurol* 2004; 39 (4): 364-370.
- C Centeno, E Bruera. Tratamiento y prevención del síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides. *Med Pal*. 1999. Vol 6 (2): 56-66.
- E Bruera, L De Lima, Eds. Cuidados paliativos: Guías para el manejo clínico. 2ª ed. OMS-OPS. Pags: 35-40. Disponible en: www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/palliative-care.htm (Consultado el 11 de Agosto de 2008).
- Moryl N, Kegan M, Confort C, Obbers E. Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patient. *Palliat Support Care*. 2005. Dec 3 (4): 311-317.
- C Centeno, R Sanchez, F Vara. Metadona en el tratamiento del dolor por cáncer: Experiencia del Hospital Los Montalvos. *Med Pal* 2004. Vol 11 (3): 157-163.
- MacNamara P. Opioid switching from Morphine to transdermal Fentanyl for toxicity reduction in palliative care. *Palliat Med* 2002. Sept; 16 (5): 425-434.
- Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, Chida M, Shimoyama N, Miura T, et al. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with in-

- tolerable adverse effects: and open label trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2008 Apr; 38 (4): 296-304.
27. Okon TR, George ML. Fentanyl-induced neurotoxicity and paradoxical pain. *J Pain Syntom Manage*. 2008 Mar; 35 (3): 327-333.
 28. Sarhill N, Davis M, Walsh D, Nouneh C. Methadone-induced myoclonus in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2001. Jan- Feb; 18 (1): 51-53.
 29. Baños JE. Nuevas perspectivas en el empleo de los fármacos opioides en el tratamiento del dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2003; 10: 168-180.
 30. Guerrero M, Gonzalez J, Lacassie H. Dolor: Aspectos básicos y clínicos. Santiago de Chile. Ediciones Universidad Católica De Chile. 2004: 127-155.
 31. Slatkin NE, Rhiner M. Treatment of opiate-related sedation: utility of the cholinesterase inhibitors. *J Support Oncol*. 2003. May-Jun; 1 (1): 53-63.
 32. Silva H. Psicofarmacología clínica. Santiago de Chile. Ed. Mediterráneo. 2003: 340-354.
 33. Cole M, Mc Custer J. Treatment of delirium in older medical inpatients: A challenge for geriatric specialists. *JAGS*. 2002. Vol 50 (12) 2101-2102.
 34. Schwartz T, Prakash M. The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychosomatics* 2002; 43: 171-174.
 35. Bourgeois J, Hilty D. Prolonged delirium managed with Risperidone. *Psychosomatics* 2005; 46: 90-91.
 36. Mercandante S. Dantrolene treatment of opioid-induced myoclonus. *Anesth Analg* 1995; 81: 1307-1308.
 37. Mao J. Opioid- Induced Hyperalgesia. *Pain Clinical Update (IASP)*. Feb 2008: Vol 16 (2): 1-4.
 38. Laulin JP, Maurette P, Corcuff JB, et al. The role of Ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* 2002; 94: 1263-1269.
 39. Davis AM, Inturrisi CE. d-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate induced hyperalgesia. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 1048-1053.