



Reporte de caso

## Mioclonías como presentación de neurotoxicidad inducida por opioides

### Myoclonus as a presentation of opioid-induced neurotoxicity

Diego Mauricio Gómez MD<sup>a</sup>  
Leonardo Arce Gálvez MD<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Médico Residente Medicina Familiar, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

<sup>b</sup> Esp. en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

#### RESUMEN

**Introducción:** la neurotoxicidad por opioides (NpO) se puede manifestar en forma de mioclonías, siendo una complicación poco frecuente que requiere intervención temprana. **Objetivos:** reportar un efecto poco frecuente del uso de opioides e identificar los factores de riesgo. **Caso clínico:** mujer de 78 años procedente del suroccidente colombiano, con diagnóstico de cáncer de mama y de tiroides con metástasis a pulmón. Presenta cervicalgia crónica secundaria al vaciamiento ganglionar, tratada con la combinación de dos opioides (hidrocodona-oxicodona) de manera inadecuada, posterior a lo cual presentó un cuadro de movimientos mioclónicos en miembros superiores. Durante su atención se realizaron diferentes estudios que estuvieron dentro de la normalidad, concluyendo que se trataba de un cuadro de neurotoxicidad por opioides. Se hizo ajuste farmacológico con suspensión de un opioide y dosis apropiada, con buena evolución en el seguimiento clínico. **Conclusiones:** la investigación de factores de riesgo y el uso adecuado de los medicamentos opioides favorecen la seguridad farmacológica del paciente. La identificación temprana de los síntomas garantiza el éxito de las intervenciones y el control de los síntomas.

*Palabras clave:* opioide, dolor, mioclonías, toxicidad.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Fecha recibido: junio 21 de 2022

Fecha aceptado: enero 23 de 2023

*Autor para correspondencia:*

Dr. Leonardo Arce:

leonardo.arce@correounivalle.edu.co

*DOI*

10.31260/RepertMedCir.01217372.1378

Citar este artículo así: Gómez DM, Arce Galves L. Mioclonías como presentación de neurotoxicidad inducida por opioides. Repert Med Cir. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1378>

## ABSTRACT

**Introduction:** opioid-induced neurotoxicity (OIN) can manifest as myoclonus, a rare complication requiring early intervention. **Objectives:** to report a rare side effect of opioid therapy and identify the underlying risk factors. **Case Report:** A 78-year-old woman coming from southwest Colombia, diagnosed with breast and thyroid cancer with lung metastasis. She presented with chronic neck pain secondary to cervical surgical lymphadenectomy, inadequately treated with a two opioids combination (hydrocodone-oxycodone). Following opioid therapy instauration, she presented myoclonic contractions of the upper extremities. During care provision, she underwent various studies, which were within the normal range. It was concluded that this was a case of opioid-induced neurotoxicity. Pharmacological management was reviewed. One of the opioids was discontinued and the dosage of the other opioid was adjusted, with favorable clinical outcomes. **Conclusions:** assessing risk factors and appropriate use of opioid medication favor patient pharmacological safety. Early identification of symptoms warrants a successful intervention and symptom control.

**Keywords:** opioid, pain, myoclonus, toxicity.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

La neurotoxicidad por opioides (NpO) se puede presentar en forma de mioclonías que afectan la calidad de vida y la adherencia al tratamiento<sup>1</sup>, llevando a un mal control del dolor en pacientes, ya sean oncológicos o no.<sup>2</sup> Su causa es multifactorial debido a la acumulación de metabolitos tóxicos, que sumado al uso de dosis altas de opioide y la variabilidad genética, pueden ser responsables de la respuesta individual a cada medicamento.<sup>3</sup>

## CASO CLÍNICO

Mujer de 78 años con antecedentes de hipertensión arterial, cáncer de mama, metástasis a pulmón y cirugía previa para vaciamiento ganglionar cervical, en manejo posterior con radioterapia. Presentó un cuadro clínico consistente en cervicalgia crónica de intensidad 9/10, de características nociceptivo somático, irradiado a la región hemicránea y miembro superior izquierdo con parestesias. Fue manejada con terapia física, oxicodona 10 mg cada 8 horas, acetaminofén 1 g cada 8 horas y alprazolam 0.5 mg cada 8 horas. Informó que llevaba 4 meses con dolor persistente, para lo cual adicionaron acetaminofén 325 mg/hidrocodona 5 mg cada 6 horas.

Referida a nuestro servicio de medicina familiar por presentar desde hacía 3 meses episodios de sacudidas de miembros superiores de manera intermitente, de 1-2 segundos de duración, cada 3 a 4 días. Los síntomas

aparecían en reposo, asociados con fatiga. No presentaba pérdida de conocimiento ni otras alteraciones a nivel neurológico. Al examen físico con dolor a la palpación muscular cervical y en hombro izquierdo con puntos gatillo miofascial, los arcos de movilidad articular activos y pasivos dolorosos con una abducción restringida a 40°, las maniobras para pinzamiento eran negativas. No se detectaron adenopatías, edema, eritema ni signos inflamatorios, la sensibilidad estaba conservada al igual que la fuerza y los reflejos osteotendinosos; Se descartó uso de medicamentos psicotrópicos, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico, desórdenes metabólicos y su función hepática y renal eran normales.

Por las características clínicas y el antecedente de combinación de dos opioides se consideró una NpO, por lo cual se suspendió el manejo con acetaminofén/hidrocodona y alprazolam, iniciando como coadyuvante pregabalina 75 mg cada noche. En el seguimiento ambulatorio hubo buena evolución clínica en relación con el dolor, con una intensidad de 4/10 y remisión de las mioclonías.

## CASO CLÍNICO

El incremento en el uso de opioides debido a la aparición de nuevas moléculas y un mejor conocimiento acerca de sus indicaciones por parte del personal de salud, ha llevado a un aumento en la aparición de efectos secundarios dentro de los cuales se encuentran los neurológicos, que van desde trastornos cognitivos hasta convulsiones. La NpO ocurre por la acumulación de metabolitos tóxicos de los opioides.<sup>1</sup> Es importante identificar los síntomas por la seguridad del

paciente, el efecto analgésico y la adherencia al tratamiento.<sup>4</sup>

La fisiopatología de la NpO es multifactorial a nivel bioquímico, los opioides sufren metabolización hepática y excreción renal, se conjugan en el hígado con el ácido glucurónico y producen con afinidad por receptores *mu* *opioides* siendo los responsables de los efectos secundarios (náuseas, vómitos, constipación, depresión respiratoria).<sup>1,3,5</sup> Por otro lado, la hiperexcitabilidad neuronal que generan algunos metabolitos parece ser responsable de los efectos de neurotoxicidad.<sup>2,5</sup> El metabolito M-3-glucuronido, a través de su acción en la activación de receptores NMDA, se ha postulado como causa de la hiperexcitabilidad a nivel cortical<sup>6</sup>, mientras que en otros estudios la acción neuroexcitatoria directa de la morfina sobre receptores de opíáceos *mu* y *kappa* en el hipocampo, con desinhibición de ciertos grupos neuronales se plantea como causa de las mioclonías.<sup>7</sup>

Los mecanismos alternativos hipotéticos de NpO incluyen endocitosis de receptores de opioides y efectos directos inducidos por opioides sobre inhibidores y neurotransmisores excitatorios, incluida la acetilcolina y dopamina.<sup>8</sup>

Los opioides que se asocian con la NpO son aquellos con metabolitos activos, estos incluyen morfina, codeína, meperidina, hidrocodona, fentanil, oxicodona e hidromorfona; la metadona no tiene metabolitos activos y es menos probable que los pacientes experimenten neurotoxicidad con su uso.<sup>4,9</sup>

La NpO puede ser difícil de controlar y en algunos casos se malinterpreta como progresión de la enfermedad de base del paciente, además se asocia con un mayor sufrimiento en pacientes con cáncer avanzado.<sup>4</sup> La incidencia de mioclonías relacionadas con opioides varía oscilando entre 2,7% y 87% en diferentes estudios y ha sido una indicación de rotación de opioides en 11% de los casos.<sup>5</sup>

El aumento de la dosis de opioides por el control inadecuado del dolor se asocia de manera frecuente con múltiples eventos adversos como neurotoxicidad, náuseas y estreñimiento.<sup>4</sup> El síndrome de NpO incluye alteraciones cognitivas (confusión, somnolencia, déficit de atención y cálculo), delirium, alucinaciones, mioclonías, convulsiones, hiperalgesia y alodinia. Existen condiciones o factores de riesgo que hacen que un paciente pueda ser más susceptible a desarrollar este cuadro y esto es importante tenerlo en cuenta a la hora de formular opioides (**tabla 1**).<sup>2,3,8</sup>

Estudios previos sugieren que adultos mayores con insuficiencia renal, infecciones concurrentes o deshidratación, tienen un mayor riesgo de acumulación de metabolitos y por lo tanto de neurotoxicidad, así como la combinación de opioides con antidepresivos y antipsicóticos. Estos factores, sumados a la variabilidad genética podrían ser responsables de la respuesta de un individuo a determinado opioide.<sup>2,3</sup> La neurotoxicidad puede desarrollarse después de pocos días o semanas de iniciado el medicamento o al alcanzar una dosis que resulta

**Tabla 1.** Factores de riesgo para neurotoxicidad inducida por opioides

Factores de Riesgo
• Dosis altas de opioides. (>90 mg/día de morfina oral).
• Rápido aumento de dosis.
• Pacientes en terapia prolongada con opioides.
• Edad avanzada.
• Deterioro cognitivo
• Deshidratación.
• Insuficiencia renal o hepática.
• Antecedente de abuso de sustancias
• Uso concomitante de antidepresivos, benzodiazepinas, anticolinérgicos.

Fuente: los autores.

en la acumulación de sus metabolitos. Si un paciente ha estado con una dosis constante durante dos semanas o más, el riesgo de desarrollarla es bajo, a menos que haya deshidratación, infección o medicación concurrentes.<sup>3</sup>

Las mioclonías son movimientos repentinos, breves e involuntarios de uno o varios grupos musculares, siendo estas las que más se asocian con el uso de opioides. Pueden ser de inicio nocturno y progresar luego durante el día, eventualmente pueden evolucionar a convulsiones tónico-clónicas generalizadas o a corea, como el caso descrito asociado con hidromorfona.<sup>8</sup>

En un estudio observacional de 156 pacientes oncológicos, Kullgren y col. encontraron que los síntomas de neuroexcitación inducidos por hidromorfona se desarrollaron en 6,4% de los pacientes de cuidados paliativos, con hiperalgesia, mioclonías, alodinia o una combinación de estos síntomas.<sup>8, 10</sup> En otro estudio retrospectivo Kyu-Hyoung y col. encontraron que en 57 pacientes con neurotoxicidad inducida por opioides, los síntomas más comunes fueron delirium 47%, seguido de somnolencia 42%, alucinaciones 40% y mioclonías 37%. Los agentes que causaron neurotoxicidad fueron hidromorfona en 16 casos, morfina 13, oxicodona 11, fentanilo 10, hidrocodona en dos y una combinación de estos en 2 casos.<sup>4</sup> Se debe tener precaución con el uso de meperidina, ya que la acumulación de uno de sus metabolitos y la normeperidina de vida media larga, se han visto relacionados con la aparición de crisis convulsivas generalizadas, por lo que se debe evitar su uso crónico.<sup>11</sup>

*Tratamiento:* ante la sospecha de una NpO se deben descartar otras etiologías que sean responsables de estos síntomas como encefalopatías tóxico-metabólicas, en el contexto de comorbilidades previas ya sean falla renal o hepática, infecciones, alteraciones hidroelectrolíticas, hipercalcemia, metástasis cerebrales, efectos adversos de otros fármacos como benzodiazepinas, anticolinérgicos y

consumo de sustancias psicoactivas.<sup>1,5</sup>

El manejo de las mioclonías relacionados con los opioides debe seguir un orden lógico secuencial. Si es leve, no afecta la calidad de vida del paciente y no se asocia con problemas metabólicos significativos, el manejo expectante es aceptable.<sup>12</sup> En caso de persistir se indica hidratación, lo cual contribuye a la rápida eliminación de los metabolitos responsables de la aparición de estos síntomas, y disminuir las dosis de opioides. Si el dolor está controlado se recomienda reducir la dosis entre 25 y 50% buscando menores efectos adversos y observando un mantenimiento en el buen control del dolor. Se debe considerar el uso de analgésicos coadyuvantes y/o bloqueos anestésicos regionales. Otra opción es cambiar la ruta de administración del opioide; existe evidencia de que la parenteral (transdérmica) podría reducir la acumulación de metabolitos tóxicos cuando se compara con la oral.<sup>13</sup>

La rotación de opioides es una estrategia importante en el manejo de la neurotoxicidad, debido a que permite retirar el opioide responsable de los síntomas, eliminando sus metabolitos tóxicos y manteniendo un buen control del dolor.<sup>4,12,13</sup>

En cuanto a fármacos, se han utilizado benzodiazepinas (diazepam, midazolam, clonazepam), gabapentina, baclofeno, ácido valproico y dantroleno.<sup>14</sup> Existe controversia sobre si la neurotoxicidad de los opioides sea reversible con naloxona. Hofmann y col. sugieren que en los casos en que la acumulación de metabolitos opioides sea responsable de la neurotoxicidad, la naloxona es incapaz de revertir el efecto secundario, mientras que, en casos de inicio agudo por acción directa del opioide, esta puede ser útil.<sup>15</sup>

Se pueden evitar mayores requerimientos de analgésicos con una buena educación al paciente respecto al uso de opioides, en especial sus horarios y dosis. Considerar el apoyo psicológico para manejar síntomas de ansiedad o depresión que aumenten la percepción del dolor y evaluar el uso de procedimientos como manejo complementario en el tratamiento del dolor.<sup>13</sup>

### CONCLUSIONES

La NpO es un efecto secundario causante de 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. Es importante identificar los factores de riesgo, realizar el diagnóstico preciso y realizar tratamiento temprano.

### FINANCIAMIENTO

Los autores no recibieron financiamiento para llevar a cabo este estudio.

### CONFLICTO DE INTERESES

Declaramos no presentar ningún conflicto de interés.

### CONSIDERACIÓN ÉTICA Y CONSENTIMIENTO

El paciente dio su consentimiento para el uso de información clínica y paraclínica.

### REFERENCIAS

1. Lee DY, Lee JJ, Richeimer SH. Cancer Pain Syndromes. *Cancer Treat Res.* 2021;182:17-25. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-81526-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-81526-4_2).
2. Friedman A, Nabong L. Opioids: Pharmacology, Physiology, and Clinical Implications in Pain Medicine. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020;31(2):289-303. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2020.01.007>.
3. Godwin B, Frank C, Molnar F, Dyks D, Akter R. Identification and management of opioid-induced neurotoxicity in older adults. *Can Fam Physician.* 2022;68(4):269-270. <https://doi.org/10.46747/cfp.6804269>.
4. Lim KH, Nguyen NN, Qian Y, Williams JL, Lui DD, Bruera E, et al. Frequency, Outcomes, and Associated Factors for Opioid-Induced Neurotoxicity in Patients with Advanced Cancer Receiving Opioids in Inpatient Palliative Care. *J Palliat Med* 2018;21:1698–704. <https://doi.org/10.1089/jpm.2018.0169>.
5. Hayes CJ, Koonce RM, Gressler LE, Hu B, Williams JS, Martin BC. Association between Opioid Therapy Trajectories and Potential Opioid Related Adverse Health Events. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022;31(10):1075-1090. <https://doi.org/10.1002/pds.5495>.
6. Gabel F, Hovhannisyan V, Berkati AK, Goumon Y. Morphine-3-Glucuronide, Physiology and Behavior. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:882443. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.882443>.
7. Hemstapat K, Monteith GR, Smith D, Smith MT. Morphine-3-glucuronide's neuro-excitatory effects are mediated via indirect activation of N-methyl-D-aspartic acid receptors: Mechanistic studies in embryonic cultured hippocampal neurones. *Anesth Analg.* 2003;97(2):494–505. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000059225.40049.99>.
8. Martin EJ, Vaughan CL, Atayee R, Hirst JM, O'Donnell K, Edmonds KP. Hydromorphone-induced chorea as an atypical presentation of opioid neurotoxicity: A case report and review of the literature. *Palliat Med* 2018;32(9):1529–1532. <https://doi.org/10.1177/0269216318786861>.
9. Matzo M, Dawson KA. Opioid-induced neurotoxicity. *Am. J. Nurs.* 2013;113(10):51–56. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000435351.53534.83>.

10. Kullgren J, Le V, Wheeler W. Incidence of Hydromorphone-Induced Neuroexcitation in Hospice Patients. *J Palliat Med.* 2013;16(10):1205–9. <https://doi.org/10.1089/JPM.2012.0467>.
11. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Arch Toxicol.* 2021;95(8):2627-2642. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03068-2>.
12. Hoff AM, Hartwig KN, Rosielle DA. Methadone-Induced Neurotoxicity in Advanced Cancer: A Case Report. *J Palliat Med.* 2017;20(9):1042-1044. <https://doi.org/10.1089/jpm.2016.0502>.
13. Reed K. Sustainable access to appropriate opioids for palliative care patients in Australia-preventing the need for crisis management. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2020;34(1):13-21. <https://doi.org/10.1080/15360288.2019.1650869>.
14. Woodward OB, Naraen S, Naraen A. Opioid-induced myoclonus and hyperalgesia following a short course of low-dose oral morphine. *Br J Pain.* 2017;11(1):32-35. <https://doi.org/10.1177/2049463716664371>.
15. Hofmann A, Tangri N, Lafontaine AL, Postuma RB. Myoclonus as an acute complication of low-dose hydromorphone in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(8):994-5. <https://doi.org/10.1136/JNNP.2005.076588>.

