

# USO DEL DEXTROMETORFANO COMO ADJUVANTE PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN PACIENTES CON CÁNCER

## REPORTE DE DOS CASOS

DR. RAÚL TORO \*, DR. EDUARDO BRUERA \*\*

**RESUMEN:** Los opioides son las drogas más comúnmente usadas en pacientes con dolor por cáncer. Es conocida la dificultad de los opioides para el tratamiento del dolor crónico relacionado con cáncer, tales como efectos secundarios y el desarrollo de tolerancia después de su administración por largo tiempo. Estudios en animales y en humanos han sugerido el beneficio potencial de la administración de opioides con un antagonista de los receptores del N-metil D-aspartato (NMDA). El dextrometorfano es un antitusígeno, sin acción analgésica, que muestra propiedades antagonista no competitivo de los receptores del NMDA. En los casos reportados se analizan el uso del dextrometorfano como adyuvante en el tratamiento del dolor en combinación con opioides. Se pudo concluir que el dextrometorfano es una alternativa para el manejo del dolor en pacientes con cáncer, quienes desarrollan tolerancia a los opioides, ya que podría lograrse un mejor control del dolor durante más tiempo con dosis estables de opioides y una disminución del riesgo de aparición de sus efectos secundarios. Sin embargo, más estudios controlados son necesarios para determinar la propia efectividad del dextrometorfano como adyuvante en el manejo del dolor.

**Palabras claves:** Dextrometorfano, antagonistas de los receptores del NMDA, dolor, cáncer

### INTRODUCCION

**E**l dolor es el síntoma más común y perturbador relacionado con el tratamiento del cáncer y/o el progreso de la enfermedad<sup>(16)</sup>. Los opioides son las drogas de mayor efectividad para el tratamiento de muchos síndromes dolorosos. Es conocida la dificultad de los opioides para el manejo del dolor crónico en cáncer, ya que producen algunos efectos

secundarios como sedación, depresión respiratoria, náusea y estreñimiento, que en muchas pacientes reducen la calidad de vida. Cuando los opioides son administrados durante largo tiempo, pierden su eficacia mediante el desarrollo de tolerancia, ameritando la administración de dosis cada vez más alta para obtener el mismo efecto analgésico, predisponiendo la aparición de los efectos adversos. La dependencia física es evidenciada por el síndrome de abstinencia presente cuando es interrumpida la administración de opioides, causando serios problemas<sup>(26)</sup>. Mientras que los opioides ago-

\* Cantel/Overton Fellow. Palliative Care Program. Grey Nuns Hospital. Edmonton, Alberta, Canada.

\*\* Director Médico del Programa de Cuidados Paliativos. Edmonton, Alberta. Profesor de la Universidad de Alberta, Canadá.

nistas representan la principal opción para el manejo del dolor relacionado con cáncer, un 40% de los pacientes alcanzan solo un alivio parcial del dolor debido a la escasa respuesta a la terapia con opioides de algunos síndromes dolorosos, tales como el dolor neuropático, incidental<sup>(3)</sup> y a la rápida aparición de tolerancia<sup>(2, 17)</sup>. En estos pacientes, un tratamiento combinado de opioides con un adyuvante con diferente mecanismo de acción sobre la nocicepción podría ser beneficioso, con la finalidad de mejorar el control del dolor y reducir el número de efectos secundarios. Se ha reportado la alternativa del uso de los antagonistas de los receptores del N-metil D-aspartato (NMDA) combinados con los opioides<sup>(26)</sup>. Existen varios antagonistas de los receptores del NMDA disponibles para estudios experimentales<sup>(27)</sup>, que no pueden ser usados en la práctica clínica debido a su gran cantidad de reacciones adversas, sin embargo, hay un número de drogas disponibles con propiedades antagonistas del NMDA, tales como la ketamina (anestésico), la memantina (antiparkinsoniano) y el dextrometorfano (antitusígeno). Todas estas drogas son antagonistas no competitivo de los receptores del NMDA, pero ninguno es un selectivo antagonista<sup>(8, 23)</sup>. La ketamina ha sido la más estudiada, demostrándose que reduce la necesidad de opioides en el tratamiento del dolor, aunque su margen terapéutico es muy estrecho debido a la serie de síntomas psicotomiméticos que produce<sup>(7, 21)</sup>. Se ha demostrado que el dextrometorfano (DM) tiene menos efectos secundarios que la ketamina. Por su seguridad clínica y datos experimentales que indican su potencialización de la analgesia, se ha considerado el uso de DM como adyuvante en el tratamiento de los pacientes con dolor, quienes están recibiendo opioides<sup>(18)</sup>.

En los casos reportados se analizan la combinación de los opioides con dextrometorfano como adyuvante en el tratamiento del dolor relacionado con cáncer.

## REPORTE DEL PRIMER CASO

Paciente masculino de 56 años de edad conocido por tener adenocarcinoma de recto, diagnosticado en 1995. Una resección abdominal-peritoneal del tumor con colostomía fue practicada, seguida de tratamiento con radioterapia y quimioterapia. Asintomático hasta diciembre de 1997 cuando presentó recurrencia del adenocarcinoma en pelvis, ameritando tratamiento con radioterapia para alivio del dolor. CT scan (abril 98) reveló múltiples metástasis intrahepática, derrame pleural y atelectasia de la base del pulmón derecho. Metástasis ósea fue confirmada por radiografía de tórax que reveló tumor en tórax y en ambos hombros. En esta oportunidad, el paciente manifestaba dificultad para respirar, así como dolor de tipo incidental en ambos hombros y en parte superior del tórax, con escala de 8/10, tratado con hidromorfona, cuya dosis fue aumentada progresivamente, ameritando hasta 11 dosis por día, sin obtener un buen control del dolor.

Al momento de la interconsulta con el Programa Regional de Cuidados Paliativos, la dosis de hidromorfona era de 24 mg vía oral (po) cada cuatro horas con 16 mg cada hora po como dosis de rescate para dolor y disnea. Paciente alerta, con un test Mini Mental (TMM) dentro de límites normales. CAGE (cuestionario para evaluación del alcoholismo) 2/4.

El DM fue comenzado a dosis de 60 mg po cuatro veces al día (qid). Durante el primer mes de tratamiento con dextrometorfano, el paciente no presentó reacciones adversas (somnolencia, mareos, náusea), TMM normal, valoración del dolor 2-3/10, 2-4 dosis de rescate por día y las dosis de hidromorfona permaneció sin cambios durante este tiempo. Al segundo mes de tratamiento, la dosis de dextrometorfano fue aumentada a 120 mg qid, la cual fue bien tolerada, sin efectos secundarios, TMM normal y sin modificaciones en la valoración del dolor y las dosis de rescate.

El deterioro de las condiciones del paciente fue notado. Ingresó a la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) con signos de neurotoxicidad (mioclonas). El DM fue descontinuado después de dos meses de tratamiento y fue indicada rotación de opioides de hidromorfona a metadona 20 mg po cada 12 horas con 5 mg como dosis de rescate para dolor y disnea. Durante su hospitalización, el paciente desarrolla cuadro de obstrucción intestinal y neumonía, con disminución progresiva del estado cognitivo. La agitación fue tratada con haloperidol al comienzo, luego con metotrimoprazina e infusión continua de midazolam al final, por no haberse conseguido una mejoría del síntoma. El paciente falleció a los 20 días de su ingreso a la UCP.

### REPORTE DEL SEGUNDO CASO

Paciente masculino de 55 años de edad controlado desde 1989 con el diagnóstico de cáncer de laringe, tratado en esa oportunidad con radioterapia, con buen resultado. Asintomático hasta 1997 cuando presentó recurrencia de la enfermedad en la región subglótica y expansión hacia la tráquea. Los síntomas predominantes fueron ronquera, tos productiva, dolor en cuello y disnea al esfuerzo. Fueron practicadas laringectomía y traqueostomía, la cual se complicó con recurrencia del tumor alrededor del estomatraqueal. Tomografía axial computarizada de tórax y cuello reveló avance de la enfermedad y metástasis pulmonar. En diciembre de 1997 recibió tratamiento paliativo de radioterapia y quimioterapia. El dolor en cuello fue aumentando de intensidad ameritando mayor dosis de opioides sin obtener buen resultado. Inicialmente, el paciente recibió tratamiento con morfina, la cual fue descontinuada por producir somnolencia, severo estreñimiento, sin mejorar el control del dolor. Se indicó hidromorfona, la cual fue administrada solo por dos días por haber sido inefectiva. Oxycodona fue indicado a dosis de 15 mg q4h po con dosis de rescate de 5 mg q2h po.

Antecedente quirúrgico de una nefrectomía por litiasis renal. Fumador de 40 cajas anuales hasta hace un año. CAGE 2/4 Sin consumo de alcohol desde hace 10 años.

Al momento de comenzar los cuidados en casa a través del Programa de Cuidados Paliativos, se pudo observar que el paciente estaba caquético, alerta, TMM 29/30, evaluación del dolor 5/10, promedio de 2-3 dosis de rescate por día para el dolor sin buen efecto, disminución significativa del apetito y náusea tratada con prochlorperazine. Se comenzó tratamiento con DM a dosis de 60 mg qid po. La evaluación a la semana siguiente de comenzar el tratamiento reveló una disminución de la intensidad del dolor (0/10), sin utilización de dosis de rescate para el dolor, disminución de la tos y el paciente negó somnolencia o mareos. El DM fue bien tolerado durante el primer mes de tratamiento, con buen control del dolor y sin efectos secundarios. La dosis de DM fue aumentada a 120 mg qid po, observándose somnolencia y mareos, que no fueron tan importante como para descender la dosis, con un buen control del dolor. Después del segundo mes de tratamiento con DM, el paciente fue hospitalizado por presentar síntomas de infección al nivel de la traqueostomía. Debido a la disfagia, fue indicada infusión subcutánea de hidromorfona y más tarde infusión continua de morfina por aparente manifestaciones de toxicidad por opioides. Durante su hospitalización el control del dolor fue fluctuante, sin embargo, el paciente manifestó su deseo de continuar el tratamiento con DM debido a sus beneficios perceptivos.

### DISCUSION

Los receptores del NMDA han sido implicados en varios eventos a nivel del sistema nervioso central (SNC). La activación de estos receptores es compleja y requiere de la liberación de glutamato, su unión al receptor, presencia de glicina y un medio para remover los niveles fisiológicos de  $Mg^{++}$  que normalmente

bloquean el canal. La activación de los receptores del NMDA es alcanzada por estimulación repetitiva de las fibras C o por dolor con intensidad insuficiente. Cuando el bloqueo de los canales del NMDA es removido, hay entrada de  $Ca^{++}$  al interior de la célula produciendo una depolarización masiva de la neurona. Estos eventos a nivel del SNC conduce a un aumento intracelular de concentraciones de quinasas C (KPC), lo cual produce sensibilización de las células post-sinápticas. Las KPC pueden ser incrementadas también por la ocupación de los receptores opioides, lo cual puede ser la base de la interacción de los receptores del NMDA y el sistema de receptores de los opioides<sup>(7, 13)</sup>. Esta cadena de acontecimientos causa un aumento en la actividad o "wind-up" produciendo una amplificación y prolongación del dolor. Las células que muestran wind-up son menos sensibles a los opioides<sup>(15)</sup>.

Se ha propuesto que el incremento agudo de la actividad de los receptores del NMDA por los opioides puede conducir a cambios persistentes en el estado de estos receptores, después de la administración de opioides por tiempo prolongado, posiblemente involucrando al óxido nítrico (NO) y/o activación de las KPC. Tales cambios en los receptores del NMDA aumentan la transmisión excitatoria en el sistema nervioso y conduce a la tolerancia de los opioides<sup>(13)</sup>.

En los casos reportados se puede establecer que los pacientes desarrollaron tolerancia después de la administración de opioides (hidromorfona en el primer caso y oxicodona en el segundo) durante un tiempo prolongado, por lo que fue necesario un incremento progresivo de las dosis de los opioides para obtener el mismo efecto analgésico.

Los antagonistas del NMDA evitan la remoción del  $Mg^{++}$  a nivel del cordón espinal, impidiendo de esta manera la entrada del  $Ca^{++}$  al interior de la célula, por lo que la translocación

de las KPC y la producción de NO son inhibidas.

Se ha sugerido que en la tolerancia de los opioides, la administración de los antagonistas de los receptores del NMDA podría restablecer los efectos antinociceptivos de los opioides (revertir la tolerancia)<sup>(19, 24)</sup> y la disminución del riesgo de producir efectos secundarios<sup>(1, 9, 12)</sup>. Ultimamente, se ha reportado que los antagonistas de los receptores del NMDA pueden prevenir la formación de cambios neuroplásticos en el SNC relacionados con la tolerancia producida por la morfina<sup>(13)</sup>. Los antagonistas de los receptores del NMDA, tales como la ketamina y DM son capaces de eliminar la hiperalgesia secundaria por revertir el wind-up a nivel del SNC<sup>(12, 18)</sup>. El wind-up es un fenómeno relacionado tanto con el dolor neuropático como con el dolor nociceptivo. Estos efectos no son observados cuando los pacientes son tratados con morfina<sup>(25)</sup>. Estudios recientes han sugerido que durante la hiperalgesia, la eficacia antinociceptiva de la morfina es reducida ya que la hiperalgesia y la antinocicepción de la morfina tienen el mismo mecanismo de activar los receptores NMDA<sup>(14)</sup>, por lo que podría ser esperado que los antagonistas de los receptores del NMDA tendrían una acción sinérgica con los opioides en pacientes con dolor neuropático y en pacientes con dolor nociceptivo, en quienes un cierto nivel de tolerancia ha sido desarrollado.

En los casos reportados se consideró la posibilidad de la administración de un antagonista de los receptores del NMDA como el DM en combinación con el opioides que el paciente estaba recibiendo, como un adjuvante del tratamiento del dolor, con la finalidad de disminuir la tolerancia desarrollada por los opioides, mejorar el control del dolor durante más tiempo y evitar la aparición de los efectos adversos de los opioides.

DM es un medicamento que es comúnmente usado como antitusígeno que muestra propie-

## BIBLIOGRAFIA

1. Advokat C, Rhein F. Potentiation of morphine-induced antinociception in acute spinal rats by the NMDA antagonist dextrophan. *Brain Reserch* 1995; 699: 160-175
2. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, et al. Opioid rotation in patients with cancer pain. *Cancer*. 1996; 78: 852-57
3. Bruera E, Schoeller T, Wenk AR. A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J of Pain Sym Man*. 1995; 10: 348-55
4. Dickinson A. Spinal cord pharmacology of pain. *British Journal of Anaesthesia* 1995; 75: 193-200
5. Drug information for the health care professional. Vol 1. USP DI 17 th. The United States Pharmacological convention. Inc New York. 1997
6. Goodchild CS. Nonopioid spinal analgesics; animal experimentation and implications for clinical developments. *Pain Rev*. 1997; 4: 33-58
7. Hirota K, Lambert DJ. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br. J Anaesth* 1996; 77: 441-4
8. Hoffman O, Weissenfeld-Hallin Z. Dextromethorphan potentiates morphine antinociception, but does not reverse tolerance in rats. *Neuroreport* 1996; 7: 838-40
9. Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *British Journal of anaesthesiology*. 1997; 79: 600-5
10. Kinnman E, Nygard EB, Hansson P. Effects of dextromethorphan in clinical doses on capsaicin-induced ongoing pain and mechanical hypersensitivity. *Journal of Pain Symp Man*. 1997; 14: 195-201
11. Mao J, Price D, Caruso P, et al. Oral administration of dextromethorphan prevents the development of morphine tolerance and dependence in rats. *Pain* 1996; 67: 361-68
12. Mao J, Price D, Mayer D. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995; 62: 259-74
13. Mao J, Price D, Mayer D. Experimental mononeuropathy reduces the antinociceptive effects of morphine: implications for common intracellular mechanisms involved in morphine tolerance and neurophatic pain. *Pain* 1995; 61: 353-64
14. Mercadante S. Ketamine in cancer pain: an update. *Palliative Medicine* 1996; 10: 225-30
15. Patt RB. Control of pain associated with advance malignancy. In: Aronoff GM, ed, *Evaluation and treatment of chronic pain*. 2nd ed. Baltimore. Williams & Wilkins. 1992; 313-326
16. Pereira J, Hanson J, Bruera E. The frequency and clinical course of cognitive impairment in patients with cancer pain. *Cancer* 1997; 79: 835-42
17. Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer D. The N-methyl-D- aspartate antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 1994; 59: 165-174
18. Shimoyama N, Shimoyama M, Interussi CE et al. Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anaesthesiol* 1996; 85: 1357-66
19. Sosnowski M. Pain management: physiopathology, future research and endpoints. *Supportive Care in Cancer* 1993; 1: 79-88
20. Sukiennik AW, Kreain RM. N-methyl-D-aspartate receptors and pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 1995; 8: 445-9
21. Suzuki T, Kato J, Saeki S, Ogawa S, Suzuki H. Analgesic effect of dextromethorphan for postherpetic neuralgia. *Japanese Journal of Anaesthesiology*. 1996; 45: 629-33
22. Tortella FC, Pellicano M, Bowery NG. Dextromethorphan and neuromodulation: old drug coughs up new activities. *Trends Pharmacol. Sei* 1989; 10: 501-7
23. Tiseo PJ, Inturrisi CF. Attenuation and reversal of morphine tolerance by the competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonist MK-801. *Science* 1991; 251: 85-87
24. Warncke TH, Stubhaug A, Jorum E. Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double blind, crossover comparison with morphine and placebo. *Pain* 1997; 72: 99-106
25. Wiesenfeld-Hallin Z. Combined opioid-NMDA antagonisist therapies. What advantages do they offer for the control of pain syndromes?. *Drugs*. 1998; 55: 1-4
26. Woolf CH, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activations; implications for the treatment of post-injury hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9