



Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Aparición tardía de síndrome de piernas inquietas como síntoma de abstinencia a la metadona en pacientes oncológicos: reporte de dos casos / Late-onset Restless Leg Syndrome as a Symptom of Methadone Withdrawal in Cancer Patients: Case Report

Autores / Authors:

nora marcela mendoza serna, Alberto Fernández Delgado, Maria Alejandra Herrera Mondragón

DOI: [10.20986/resed.2021.3889/2021](https://doi.org/10.20986/resed.2021.3889/2021)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

mendoza serna nora marcela, Fernández Delgado Alberto , Herrera Mondragón Maria Alejandra. Aparición tardía de síndrome de piernas inquietas como síntoma de abstinencia a la metadona en pacientes oncológicos: reporte de dos casos / Late-onset Restless Leg Syndrome as a Symptom of Methadone Withdrawal in Cancer Patients: Case Report. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2021. doi: 10.20986/resed.2021.3889/2021.

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

**APARICIÓN TARDÍA DE SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS COMO SÍNTOMA DE
ABSTINENCIA A LA METADONA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: REPORTE DE DOS CASOS**

**LATE-ONSET RESTLESS LEG SYNDROME AS A SYMPTOM OF METHADONE WITHDRAWAL
IN ONCOLOGICAL PATIENTS: CASE REPORT**

María Alejandra Herrera¹, Nora Marcela Mendonza², Alberto Fernández Delgado³

¹Instituto de Cancerología. Clínica Las Américas - Auna. Medellín, Colombia. ²Instituto Colombiano del Dolor. Medellín, Colombia. ³Hospital General de Medellín. Medellín, Colombia

CORRESPONDENCIA:

Nora Marcela Mendonza

Correo electrónico: marcems2@yahoo.com

Recibido: 17 de enero de 2021

Aceptado: 20 de noviembre de 2021

RESUMEN

El síndrome de piernas inquietas es una alteración del sueño frecuente, el cual involucra usualmente un deseo urgente de mover las piernas, asociado con una sensación displacentera y movimientos periódicos de las mismas durante el sueño. La fisiopatología de este síndrome ha sido ampliamente estudiada y aun no es completamente clara, entendiéndose en la actualidad que en el mismo influyen factores de la personalidad, genéticos y ambientales. En el presente escrito describimos 2 casos en los cuales la suspensión del tratamiento con metadona se consideró fuertemente asociada a la

presentación de síndrome de piernas inquietas en pacientes sin diagnóstico previo del mismo.

Palabras clave: Síndrome de piernas inquietas, metadona, trastorno del sueño, abstinencia, opioides.

ABSTRACT

Restless legs syndrome is a frequent sleep disturbance, which usually involves an urgent desire to move the legs, associated with an unpleasant sensation and periodic movements of the legs during sleep. Its pathophysiology has been widely studied and is still not completely clear, and it is currently understood that it is influenced by personality, genetic and environmental factors. In this paper we describe 2 cases in which the suspension of methadone treatment was considered strongly associated with the presentation of restless legs syndrome in patients without previous diagnosis of this syndrome.

Keywords: Restless legs syndrome, methadone, sleep disturbances, opioid, withdrawal.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un desorden neurológico sensorial y motor, el cual se manifiesta usualmente con el deseo urgente de mover las extremidades inferiores, asociado con el alivio de sensaciones displacenteras al realizar movimientos periódicos de las mismas durante el sueño, al descansar o al estar sentado¹. La tasa de prevalencia calculada en la población general es de un 3,9-15,3%, siendo más común en el sexo femenino y en países occidentales, demostrando además un incremento progresivo de la prevalencia y de la gravedad del SPI conforme se incrementa la edad^{2,3}.

La primera publicación sobre SPI fue realizada por primera vez en el año 1960, sin embargo, hasta el momento la fisiopatología de este síndrome se mantiene poco clara⁴. Las probables causas mayormente aceptadas incluyen variantes genéticas, metabolismo anormal del hierro, disfunción dopaminérgica y del sistema opioide central, estando especialmente la deficiencia de hierro, el embarazo y la uremia comúnmente relacionados con la presencia de dicho síndrome. Se ha descrito una relación entre la suspensión de opioides y la aparición de SPI^{5,6}.

El SPI ha demostrado tener un patrón circadiano con empeoramiento de los síntomas durante la noche y con remisión de estos posterior al despertar, siendo el insomnio el síntoma mayormente referido y la razón más común de consulta⁷.

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Paciente masculino de 60 años, quien fue diagnosticado con cáncer de próstata de riesgo intermedio (cT2, Gleason 3+3), el cual recibió tratamiento con bloqueo hormonal durante 6 meses y radioterapia con intención curativa. Posteriormente presentó cistitis y proctitis actínica, ulceración profunda y fistula enterocutánea sobreinfectada, con subsecuente desarrollo de neuralgia del pudendo, lográndose adecuado control analgésico con la administración de metadona 10 mg cada 8 h vía oral.

Un año posterior a la realización de la intervención quirúrgica, el paciente refirió adecuado control del dolor, por lo que se inició desmonte progresivo de metadona. Sin embargo, el proceso se vio entorpecido por la presencia de síntomas de piernas inquietas y alteraciones de ciclo sueño-vigilia. Estos síntomas impedían la suspensión completa de la metadona. De forma simultánea se inició tratamiento con tramadol, el cual debió ser suspendido por la presencia de síntomas euforizantes. Finalmente, un año más tarde se logró la suspensión completa de la metadona con desaparición espontánea de los

movimientos periódicos de las piernas.

Caso clínico 2

Paciente masculino de 64 años, médico de profesión, con antecedente de hepatitis autoinmune e hiperplasia prostática benigna, quien fue diagnosticado con adenocarcinoma de recto (cT3 cN2a Mo G1, estadio IIIB), por lo cual recibió tratamiento inicial con quimioterapia y radioterapia, seguido por hemicolectomía izquierda con complicación por lesión uretral postoperatoria y del nervio pudendo. Posterior a la primera cirugía refería dolor intenso en región perineal, por lo que se realizó fenolización del ganglio impar, con mejoría parcial de síntomas. El dolor residual fue controlado con metadona 5 mg cada 12 h vía oral. Ante la mejoría clínica del dolor perineal, se inició proceso de desmonte de metadona. Al llegar a dosis de 5 mg/día se presentó dificultad para continuar desmonte por síntomas de piernas inquietas. Finalmente se logró la cesación completa del tratamiento con metadona, mientras que los síntomas de piernas inquietas persistieron hasta 3 meses después de la suspensión del opioide, desapareciendo sin ningún tratamiento adicional.

DISCUSIÓN

El SPI, también conocido como enfermedad de Willis-Ekbom, es el desorden del movimiento más comúnmente relacionado con el sueño⁴. Sus mecanismos fisiopatológicos son desconocidos, pero se ha encontrado relación con el desarrollo embrionario de los ganglios basales y la cantidad de hierro en la sustancia nigra^{2,5}. Además, se le atribuye un probable origen hereditario, con fenotipos variables relacionados con alteraciones del metabolismo, como aquellos encontrados en la enfermedad renal y en el embarazo⁶. La disfunción dopaminérgica en la modulación neuronal de la excitabilidad es considerada uno de los principales mecanismos

fisiopatológicos, dada la relación entre la administración de agentes dopaminérgicos y mejoría de la enfermedad⁸. También ha sido descrito en asociación con el inicio de la administración de algunos medicamentos como los antipsicóticos y ciertos antidepresivos como quetiapina y olanzapina, así como en casos de suspensión de terapia con otros fármacos, incluyendo opioides⁹.

El tratamiento farmacológico del SPI puede clasificarse en: manejo con agonistas dopa o no agonistas dopa como es el caso de la pregabalina, gabapentina, enacarbil o incluso los opioides en casos de refractariedad⁹. La principal dificultad que se presenta durante el tratamiento con los agonistas dopa como el pramipexol es el fenómeno de aumento paradójico de síntomas, que puede ser limitante de terapia en un porcentaje alto de pacientes, por lo cual la recomendación actual es iniciar el manejo de esta patología con ligandos $\alpha 2\delta$ como los gabapentinoides¹⁰. Se ha evidenciado que el aumento paradójico de síntomas no se presenta en el tratamiento con opioides del SPI, si bien hay reportes de caso con tramadol, lo cual podría ser explicado por sus propiedades serotoninérgicas¹¹.

La metadona es un opioide sintético, constituido como una mezcla racémica de enantiómeros (R) y (S), siendo el enantiómero (R) activo en el receptor opioide μ y ambos antagonistas débiles del receptor NMDA. Tiene una farmacocinética altamente variable, con biodisponibilidad oral estimada del 36-100% y una vida media variable del 13-47 h con un promedio de 25 h¹². Comúnmente empleada en el manejo a largo plazo del dolor oncológico y en la dependencia a opioides, la metadona también ha sido usada con éxito para el tratamiento del SPI, demostrando utilidad sin aumento paradójico de síntomas y con alta tasa de adherencia al tratamiento, siendo superior en seguimientos longitudinales a 10 años al desempeño de los agonistas dopaminérgicos^{8,13}.

Gracias a los estudios en opioides y adicción, se conoce que el efecto de recompensa de los mismos requiere señal opioide en la corteza cingulada anterior, activación de neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo y liberación de dopamina en el nucleus accumbens¹¹. La estimulación de receptores opioides resulta en inhibición de la enzima adenilatociclasa acoplada a proteína G y en la formación de AMP cíclico, generando hiperpolarización,

reducción en la liberación de neurotransmisores y la supresión de canales de calcio voltaje dependientes, produciendo inhibición de las neuronas en el asta dorsal de la médula espinal. El uso crónico de opioides conlleva la inhibición de neuronas en el asta dorsal y ventral en comparación con la excitación de las mismas generada por las sustancias dopaminérgicas^{8,11}. Adicionalmente, la estimulación de los receptores μ se asocia con un aumento en la liberación de dopamina por parte de neuronas dopaminérgicas en varias regiones cerebrales. De este modo, el uso a largo plazo de agonistas μ puede ocasionar el incremento del tono endógeno dopaminérgico, generando disminución adaptativa de la sensibilidad de los receptores dopa, con consecuentes alteraciones en la conducta motora asociados a la interrupción del opioide¹⁴.

La inquietud motora es un síntoma asociado a la abstinencia opioide y forma parte de las medidas de severidad de la misma¹⁴. En un estudio prospectivo en el cual participaron 124 pacientes en proceso de desintoxicación por opioides, se encontró una prevalencia del 50,8% de síntomas compatibles con SPI. Existen reportes vinculando la abstinencia a opioides con el desarrollo de SPI específicamente con fentanilo transdérmico y un opioide sintético llamado dextropropoxifeno^{13,15}.

No existe hasta la fecha en nuestro conocimiento ningún reporte de casos de aparición de SPI en pacientes en tratamiento a largo plazo con metadona en proceso de desmonte. De acuerdo a lo observado en los casos reportados, puede concluirse que la aparición de SPI puede ser una manifestación tardía de la abstinencia a metadona. Los médicos tratantes deben estar atentos a dicho efecto adverso potencial y monitorizarlo en sus pacientes.

CONCLUSIONES

El SPI es un desorden neurológico común, asociado al movimiento periódico de los miembros inferiores durante el sueño, del cual se han descrito causas metabólicas, nutricionales y farmacológicas. La terapia farmacológica en la práctica clínica del manejo del dolor incluye medicamentos capaces de estar asociados con la presencia del SPI, lo

cual podría tener repercusión importante en el cumplimiento farmacológico, siendo clave que el médico tratante sea capaz de sospechar la presencia de SPI para ofrecer alternativas terapéuticas y optimizar desenlaces y la satisfacción de los pacientes.

CONFLICTOS DE INTERESES

No declaramos conflictos de interés en relación con este manuscrito.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

No declaramos fuentes de financiación en relación con este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5 (5):CD007834. doi: 10.1002/14651858.CD007834.pub2.
2. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev.* 2012;16(4):283-95. DOI: 10.1016/j.smr.2011.05.002.
3. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res.* 2002;53(1):547-54. DOI: 10.1016/s0022-3999(02)00443-9.
4. Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology.* 1960;10:868-73. DOI: 10.1212/wnl.10.9.868.
5. Çurgunlu A, Döventaş A, Karadeniz D, Erdinçler DS, Oztürk AK, Karter Y, et al. Prevalence and characteristics of restless legs syndrome (RLS) in the elderly and the relation of serum ferritin levels with disease severity: hospital-based study from Istanbul, Turkey. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;55(1):73-6. DOI: 10.1016/j.archger.2011.06.002.

6. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Restless legs syndrome and pregnancy: a review. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(7):716-22. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.03.027.
7. Trenkwalder C, Paulus W, Walters AS. The restless legs syndrome. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):465-75. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70139-3.
8. Silver N, Allen RP, Senerth J, Earley CJ. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2011;12(5):440-4. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.11.002.
9. Patatanian E, Claborn MK. Drug-induced restless legs syndrome. *Ann Pharmacother*. 2018;52(7):662-72. DOI: 10.1177/1060028018760296.
10. Anguelova GV, Vlak MHM, Kurvers AGY, Rijsman RM. Pharmacologic and nonpharmacologic treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med Clin*. 2018;13(2):219-30. DOI: 10.1016/j.jsmc.2018.02.005.
11. Trenkwalder C, Zieglgänsberger W, Ahmedzai SH, Högl B. Pain, opioids, and sleep: implications for restless legs syndrome treatment. *Sleep Med*. 2017;31:78-85. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.09.017.
12. De Biase S, Merlino G, Valente M, Gigli GL. Opioids in the treatment of restless legs syndrome: pharmacological and clinical aspects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(9):1035-45. DOI: 10.1080/17425255.2016.1198320.
13. Salminen AV, Winkelmann J. Restless legs syndrome and other movement disorders of sleep-treatment update. *Curr Treat Options Neurol*. 2018;20(12):55. DOI: 10.1007/s11940-018-0540-3.
14. Park YM, Cho JH, Lim YS, Lee HJ, Kang SG, Kim L. The withdrawal from TDF therapy could induce transient RLS. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(2):419-20. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.12.006.
15. Mackie SE, McHugh RK, McDermott K, Griffin ML, Winkelmann JW, Weiss RD. Prevalence of restless legs syndrome during detoxification from alcohol and opioids. *J Subst Abuse Treat*. 2017;73:35-9. DOI: 10.1016/j.jsat.2016.10.001.