

PEARLS OF LABORATORY MEDICINE

www.traineecouncil.org

TÍTULO: Manejo del Dolor: Opioides

PRESENTADORA: Jada (Yu) Zhang, MD, PhD

Diapositiva 1:

Hola. Mi nombre es Jada (Yu) Zhang. Soy investigadora de química clínica y toxicología en el Hospital General Zuckerberg de San Francisco, en la Universidad de California en San Francisco. Bienvenidos a esta Cápsula de Medicina de Laboratorio sobre “**Manejo del Dolor: Opioides**”.

Diapositiva 2:

Tendremos una introducción a los opioides, abarcando la familia de los opioides, su función biológica, su aplicación clínica para el manejo del dolor, sus efectos secundarios, la crisis de los opioides, y cómo detectar opioides en los laboratorios clínicos—tipos de muestras, analitos y metodologías.

Diapositiva 3:

Se define la familia de los opioides por su capacidad de unirse a los receptores de opioides. Existen tres subgrupos: los opiáceos naturales, los opiáceos semi-sintéticos, y los opioides totalmente sintéticos. Los opiáceos naturales son derivados naturales del opio, como la morfina, la codeína y la tebaína. Sus estructuras químicas se parecen bastante entre sí.

Se propone la tebaína como marcador de consumo de semillas de amapola porque está ausente en las drogas en polvo y en la orina de los consumidores de las verdaderas drogas opiáceas.

Diapositiva 4:

Los opiáceos semi-sintéticos son derivados sustituidos de la morfina o codeína, incluyendo la hidrocodona, la hidromorfona, la oxicodona, la oximorfona, la heroína, la buprenorfina y la naloxona. La buprenorfina es un agonista parcial, y la naloxona es un antagonista; se utilizan para tratar la adicción a los opioides y las sobredosis, respectivamente.

Algunos de los opiáceos semi-sintéticos también son metabolitos de la codeína y la morfina, o se pueden metabolizar a la morfina; esto lo comentaremos a más detalle en las diapositivas siguientes.

Las estructuras de los opiáceos semi-sintéticos se parecen bastante a la de la morfina y la codeína, con diferencias menores señaladas en estos círculos. Por lo tanto, muchos opiáceos semi-sintéticos pueden provocar reacciones cruzadas en los inmunoensayos de opiáceos, que buscan como objetivo la estructura base de la morfina. Sin embargo, su reactividad cruzada puede ser menor. Por ejemplo, en las pruebas de tamizaje de drogas en orina basadas en los inmunoensayos de opiáceos, la oxicodona y la oximorfona a menudo se pasan por alto debido a su grado de reactividad más bajo.

Diapositiva 5:

A diferencia de los opiáceos semi-sintéticos, los opioides totalmente sintéticos se diferencian estructuralmente de la morfina. Por consiguiente, no pueden ser detectados por los inmunoensayos de opiáceos, aunque sí pueden unirse a los receptores de opioides y realizan funciones similares. Aquí se ven algunos ejemplos, entre ellos, el fentanilo, la metadona y el tramadol. La metadona es un opioide sintético agonista que atenúa los síntomas de abstinencia y suprime los deseos de volver a consumir.

Diapositiva 6:

Todos los opioides mencionados anteriormente pueden unirse a los receptores de opioides y producir efecto analgésico y euforia. Los opioides se han utilizado clínicamente para manejar el dolor. La codeína, la morfina, la hidrocodona, la

hidromorfona, la oxycodona y la oximorfona son los opioides que más se recetan para manejar el dolor en los Estados Unidos.

La naloxona es un antídoto para tratar una sobredosis de opioides.

La buprenorfina y la metadona se utilizan para tratar la adicción a los opioides. Se trata de piezas clave de una terapia a largo plazo basada en agonistas opioides.

Diapositiva 7:

Sin embargo, hay que reconocer los efectos adversos de los opioides. El síndrome de toxicidad inducido por opioides se caracteriza por la depresión de los sistemas nervioso central y respiratorio, la bradicardia, la hipotensión, la hipotermia, la miosis y el coma. Por otro lado, el uso prolongado de opioides, aun bajo receta médica, puede provocar la tolerancia, la dependencia física y la adicción. El consumo ilícito de opioides ha desencadenado una crisis de opioides en los Estados Unidos.

Diapositiva 8:

Entre 1999 y 2018 murieron casi 450,000 personas de una sobredosis de algún opioide, ya sea recetado o ilícito. En 2018, en 2 de cada 3 muertes ocasionadas por una sobredosis de droga estaba involucrado un opioide. La crisis de opioides ha implicado una tremenda carga social y económica para los Estados Unidos. En años más recientes, el fentanilo y los opioides sintéticos han predominado en la crisis de opioides.

Diapositiva 9:

Los laboratorios clínicos desempeñan un papel esencial en la crisis del manejo del dolor y de los opioides. Dos cuestiones importantes que atienden son el control de la adherencia del paciente a los opioides recetados y la identificación de consumo recreativo de drogas no reconocido.

Para atender estas cuestiones, es decir, para detectar opioides, hay que considerar tipos de muestras, analitos, y métodos. Veremos estos puntos a más detalle en las diapositivas siguientes.

Las muestras más comunes son la orina, el suero/plasma, la saliva, entre otros. Cada tipo de muestra tiene sus ventajas y sus limitaciones. La regla general es examinar las muestras más antiguas, si es posible.

Diapositiva 10:

La orina es el tipo de muestreo más común para las pruebas de tamizaje de drogas. Comparada con la sangre, la orina suele tener una ventana más larga de detección, concentraciones más altas para la mayoría de las drogas, menos interferencia y un procesamiento más sencillo de la muestra. Sin embargo, es fácil que se altere, de forma intencional o no intencional. Por tanto, es importante revisar la integridad y validez de las muestras de orina. La temperatura esperada de la orina es de 90-100° F, y el pH esperado es de 4.5 - 9.0. Se puede detectar la dilución o adulteración de las muestras de orina revisando la concentración de creatinina, la gravedad específica o haciendo pruebas por la presencia de oxidantes.

Diapositiva 11:

El metabolismo de los opioides es complicado pero esencial para la selección de la prueba más adecuada y la interpretación de los resultados. Los opioides se metabolizan a metabolitos activos o inactivos a través de la desmetilación, la glucuronidación, la hidroxilación, etc. Tanto las drogas progenitoras como los metabolitos se pueden excretar por la orina. La selección de la(s) droga(s) que se utilizará(n) como analito(s) para la detección de drogas depende de las vías de metabolismo, la velocidad, y las necesidades clínicas.

Diapositiva 12:

Para la mayoría de los opioides, se utilizan tanto las drogas progenitoras como los metabolitos primarios como analitos para la detección.

Cuando un paciente toma un opioide, pueden detectarse tanto la droga progenitora como su(s) metabolito(s) principal(es). Por ejemplo, la ingestión de codeína genera un resultado positivo de codeína, la droga progenitora, y también de sus metabolitos, entre ellos la norcodeína, la codeína-glucurónido, la hidrocodona, la morfina y la hidromorfona.

Por otro lado, cuando se detecta un opioide en la orina, esto puede indicar varias cosas: la ingestión de este opioide, la ingestión de otros opioides progenitores, o bien una contaminación durante la producción de fármacos. Un ejemplo común: la detección de morfina puede ocurrir cuando un paciente toma y metaboliza morfina, heroína o codeína, o puede deberse a una simple contaminación farmacológica.

Diapositiva 13:

Para algunos casos se utilizan los metabolitos de opioides en vez de las drogas progenitoras como biomarcadores del consumo de opioides.

Un caso es el control de la adherencia del paciente a los opioides recetados. Los metabolitos pueden excluir la posibilidad de drogas agregadas a la orina de una muestra ya tomada, de modo que permiten distinguir entre la administración real y la adulteración de la orina. Por ejemplo, se utiliza la EDDP para llevar el control de la adherencia del paciente cuando se le receta metadona, y se utiliza la norbuprenorfina para la buprenorfina.

Otro caso especial es cuando se trata de drogas de metabolismo rápido. Por ejemplo, la heroína se metaboliza a 6-MAM con un $t_{1/2}$ de solo 2-6 minutos, por lo que es poco probable que se detecte la heroína progenitora en la orina. La 6-MAM y la morfina son metabolitos secuenciales de la heroína. Sin embargo, la morfina no es privativa del consumo de la heroína, como mencionamos anteriormente. La 6-MAM, en cambio, es un biomarcador que indica de forma privativa el consumo de heroína.

Diapositiva 14:

Aquí tenemos una relación de analitos y la ventana de detección de opioides. El consumo de opioides puede detectarse mediante la presencia de la droga progenitora o sus metabolitos en orina dentro de 1-4 días. Tratándose del consumo de heroína, la ventana de detección de 6-MAM es de solo 12-24 horas.

Diapositiva 15:

Los métodos más comunes para detectar opioides son los inmunoensayos y la espectrometría de masas. Los inmunoensayos son métodos que utilizan una reacción de Ag-Ac para detectar las drogas. Suelen ser rápidos y fáciles de automatizar, e implican menos mano de obra y costos. Sin embargo, pueden arrojar falsos positivos y falsos negativos, y no distinguen entre diferentes opioides. Por estas razones, los inmunoensayos se usan de manera rutinaria para el tamizaje inicial de opioides, y los resultados positivos se toman solo como presuntos positivos.

Los métodos de espectrometría de masas ofrecen alta especificidad, alta sensibilidad, y una capacidad múltiple. Debido a sus altas exigencias en términos de instrumentos, técnicas y costos, estos métodos suelen reservarse para la confirmación de opioides.

Diapositiva 16:

Puesto que los opioides son moléculas pequeñas, se aplican inmunoensayos **competitivos** para la detección de opioides, entre ellos los inmunoensayos EMIT, CEDIA, FPIA y de flujo lateral.

Los inmunoensayos de opiáceos que tienen como objetivo la estructura base de la morfina pueden detectar los opiáceos naturales y muchos de los semi-sintéticos, mas no los opioides totalmente sintéticos. Tampoco distinguen entre opioides.

Para los opioides totalmente sintéticos y algunos de los opiáceos semi-sintéticos, que no se reconocen bien con los inmunoensayos de opiáceos, deben utilizarse inmunoensayos específicos que identifican opioides individuales. Por ejemplo, suelen incluirse en la lista de pruebas de tamizaje de drogas en orina los inmunoensayos para la metadona, la bufrenorfina, la oxicodona/oximorfona, la 6-MAM, y el fentanilo.

Diapositiva 17:

Como ustedes recordarán, los inmunoensayos pueden arrojar falsos positivos y falsos negativos; los resultados positivos solo pueden tomarse como presuntos positivos. En ocasiones los resultados negativos no concuerdan con las manifestaciones clínicas. Por otro lado, los inmunoensayos de opioides no distinguen entre diferentes opioides. Por todas estas razones, tanto los resultados positivos como los resultados negativos inexplicables deben ser confirmados por pruebas de espectrometría de masas.

Diapositiva 18:

La espectrometría de masas es una técnica en la que se ioniza y se separa una muestra y se mide la relación masa/carga (m/z) de las moléculas para su identificación y cuantificación químicas. A diferencia de los inmunoensayos, la espectrometría de masas logra identificar drogas y metabolitos individuales por tiempo de retención, masa, isótopo, MS/MS o transiciones.

Se han desarrollado diferentes métodos de espectrometría de masas para la detección de opioides. Los métodos más comunes incluyen la cromatografía de gases (GC)-MS, la cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), la cromatografía de líquidos acoplada a la espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS), etc.

Diapositiva 19:

El flujo de trabajo de la espectrometría de masas consiste en la purificación de la muestra, la separación de las moléculas por cromatografía, y la identificación de moléculas por espectrometría de masas. Para cada paso existen opciones según los tipos de muestras, las características de los analitos, y las necesidades clínicas.

Diapositiva 20:

Hasta ahora, la mayoría de los métodos basados en la espectrometría de masas son pruebas desarrolladas en laboratorios. Por ejemplo, en el Hospital General de San Francisco el laboratorio de toxicología cuenta con un método de LC-MS/MS para confirmar opioides, capaz de confirmar y distinguir 13 opioides comunes, y otro método LC-HRMS capaz de tamizar 150 análogos de fentanilo y opioides sintéticos.

El CLSI (Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio) ofrece directrices para la validación de métodos de espectrometría de masas, incluyendo C50-A: Espectrometría de Masas en el Laboratorio Clínico; C43-A2: Espectrometría de Masas en el Laboratorio Clínico; C62: Métodos de Cromatografía de Líquidos Acoplada a Espectrometría de Masas.

Diapositiva 21: Resumen

En resumen, la familia de los opioides incluye los opiáceos naturales y semi-sintéticos, así como los opioides totalmente sintéticos. Todos tienen funciones biológicas similares, pero los opioides totalmente sintéticos son diferentes en cuanto a su estructura.

Para detectar los opioides es importante elegir la muestra correcta en el momento correcto, los analitos correctos, y los métodos correctos. Por lo general se utilizan los inmunoensayos para el tamizaje y los métodos de espectrometría de masas para la confirmación de los presuntos positivos y los resultados negativos inexplicados.

Es esencial conocer las técnicas analíticas (inmunoensayos y espectrometría de masas) y el metabolismo de las drogas para saber elegir la prueba más adecuada e interpretar los resultados.

Diapositiva 22: Referencias

Diapositiva 23: Transparencia

Diapositiva 24: Gracias de parte de www.TraineeCouncil.org

Gracias por acompañarme en esta Cápsula de Medicina de Laboratorio sobre “Manejo del dolor: opioides”.