



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y DE SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

ISSSTE

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

TESIS DE POSGRADO

**NEUROTOXICIDAD POR OPIOIDES EN PACIENTE TERMINAL
ONCOLÓGICO EN EL SERVICIO DE CUIDADOS PALIATIVOS DEL
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE, ISSSTE, 2012.**

NÚMERO DE REGISTRO: 313.2013

**PARA OBTENER TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. FELIPE LABRA TORRES**

**DIRECTORA:
DRA. CELINA TRUJILLO ESTEVES**

**ASESORES:
DR. BERNARDO SOTO RIVERA
DR. ALVARO IBARRA PACHECO**

Facultad de Medicina



México, Distrito Federal 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. RICARDO JUAREZ OCAÑA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. BERNARDO SOTO RIVERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA
ASESOR DE TESIS

M. EN C. DR JOSE VICENTE ROSAS BARRIENTOS
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DRA. CELINA TRUJILLO ESTEVES
PROFESORA ADJUNTA DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGÍA,
DIRECTORA DE TESIS.

DR. ALVARO IBARRA PACHECO
COORDINADOR DE EPIDEMIOLOGÍA,
ASESOR DE TESIS.

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

ISSSTE

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: 313.2013

DEDICATORIAS:

A mis Padres:

Por todo su apoyo incondicional y su ejemplo de valor, constancia y sacrificio.

A mis Hermanos:

Por su motivación, comprensión y felicidad que siempre me impulsaron a seguir adelante.

Alicia, Angélica Torres:

Por su apoyo y ejemplo de coraje, tenacidad y confianza.

Antonio Campos:

Padre: por guiarme en el camino correcto y a ser una persona cada día mejor.

La naturaleza benigna provee de manera que en cualquier parte halles algo que aprender.

Leonardo Da Vinci

AGRADECIMIENTOS:

A la Dra. Celina Trujillo, Álvaro Ibarra y Bernardo Soto por su apoyo para la realización de este trabajo.

A cada uno de mis maestros que fueron parte integral en mi desarrollo formativo por su sabiduría y experiencia, en especial al Dr. Jacuinde, Dr. Castañeda y Dr. Jáuregui.

ÍNDICE:

Resumen.....	1
Hipótesis.....	3
Marco Teórico.....	3
Justificación.....	19
Objetivos.....	20
Material y Métodos.....	20
Descripción de Variables.....	21
Análisis Estadístico.....	23
Resultados.....	23
Discusión.....	29
Conclusiones.....	31
Bibliografía.....	31
Anexos.....	33

Resumen:

INTRODUCCIÓN: La piedra angular en el tratamiento de los pacientes con dolor oncológico es el uso de opioides. Sin embargo actualmente debido al incremento en el uso de estos se ha observado mayor frecuencia de Neurotoxicidad. Este provoca un cuadro de disfunción neurológica importante dificultando muchas veces un adecuado tratamiento del dolor.

OBJETIVO: Reportar la frecuencia de Neurotoxicidad inducida por opioides (NIO) en el paciente terminal oncológico en el servicio de Cuidados Paliativos del Hospital Regional 1° de Octubre.

METODOLOGÍA: Estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo. Se obtuvieron datos de 96 expedientes de pacientes oncológicos hospitalizados del servicio de cuidados paliativos durante el 2012. Se realizó un análisis multivariado con el fin de evaluar la magnitud del efecto de cada una de las variables sobre la probabilidad de neurotoxicidad se hizo regresión logística binaria de modelo completo.

RESULTADOS: Se estudiaron a un total de noventa y seis pacientes, de los cuales 56 (58.3%) fueron mujeres. Respecto a los factores de riesgo para presentar neurotoxicidad 48 (50%) fueron pacientes geriátricos, 13 (13.5%) tuvieron nefropatía, 27 (28.1%) deshidratación, 90 (93.8%) polifarmacia y ninguno tuvo alguna alteración cognitiva previa. Presentaron neurotoxicidad 14 pacientes (14.6%), del total de los cuales 12 (85.7%) tuvieron delirium y dos (14.28%) hiperalgesia.

Se realizó una regresión logística para evaluar la magnitud de la asociación de cada una de las variables con la probabilidad de presentar neurotoxicidad. Encontrándose que solamente la presencia de deshidratación, el uso de opioides combinados y el uso alternado con otros fármacos que pueden afectar al sistema nervioso central (SNC) representaron un riesgo significativamente mayor de neurotoxicidad.

CONCLUSIONES: La frecuencia de NIO es alta, situación que resulta importante en todo paciente que es manejado con opioides. Siendo que el factor de riesgo más atribuible para su presentación fue la deshidratación. Encontrándose además que el uso combinado de opioides y el uso alternado con otros fármacos que pueden afectar al SNC.

Palabras clave: Neurotoxicidad inducida por opioides (NIO), Delirium, Deshidratación, Cuidados paliativos.

Summary:

INTRODUCTION: The cornerstone in the treatment of cancer pain is the use of opioids. However nowadays due to increased use of these higher frequency was observed Neurotoxicity (NIO). This causes significant neurological dysfunction box often prevented adequate pain treatment.

OBJECTIVE: To report the frequency of opioid neurotoxicity (NIO) in terminal cancer patients in the palliative care service Regional Hospital October 1.

METHODOLOGY: An observational, cross-sectional, descriptive and retrospective. Data were obtained from 96 cases of hospitalized cancer patients palliative care service during 2012, for multivariate analysis in order to assess the magnitude of the effect of each variable on the probability of neurotoxicity was binary logistic regression model completely.

RESULTS: We studied a total of ninety six patients, of whom 56 (58.3 %) were women. Regarding risk factors for neurotoxicity present 48 (50 %) were elderly patients, 13 (13.5 %) had nephropathy, 27 (28.1 %) dehydration, 90 (93.8 %) polypharmacy and none had a prior cognitive impairment. Showed neurotoxicity 14 patients (14.6 %), the total of which 12 (85.7 %) had delirium and two (14.28 %) hyperalgesia.

Logistic regression was performed to assess the magnitude of the association of each variable with the probability of neurotoxicity. Finding that only the presence of dehydration, combined opioid use and alternate use with other drugs that can affect the central nervous system (CNS) represented a significantly higher risk of neurotoxicity.

CONCLUSIONS: The frequency of NIO is high status is important in all patients who are managed with an opioid. Being that the attributable risk factor for presentation was dehydration. Finding further that the combined use of opioids and alternate use with other drugs that may affect the CNS.

Keywords: Opioid-induced neurotoxicity (NIO), Delirium, Dehydration, Palliative Care.

Planteamiento del problema:

El Síndrome de Neurotoxicidad Inducido por Opioides (NIO), es uno de los efectos secundarios del uso de estos fármacos que se ha descrito en los últimos años; ya que son una de las modalidades de tratamiento más eficaces para el dolor por cáncer.

Es importante conocer los efectos secundarios con el uso de opioides en el tratamiento del dolor oncológico, especialmente en pacientes que deben usarlo en forma crónica.

La frecuencia de éste síndrome no se conoce con exactitud ya que no existe información publicada.

Hipótesis Nula:

El Síndrome de neurotoxicidad por opioides se presenta en un 20% de los pacientes hospitalizados controlados con analgésicos a base de opioides en el servicio de cuidados paliativos del Hospital Regional 1° de Octubre durante el 2012.

Hipótesis Alterna:

El Síndrome de neurotoxicidad por opioides se presentará en un 15% de los pacientes hospitalizados controlados con analgésicos a base de opioides en el servicio de cuidados paliativos del Hospital Regional 1° de Octubre durante el 2012.

Marco teórico:

Opioides

Los opiáceos son fármacos naturales o semisintéticos derivados del jugo extraído del opio. Los opioides son un grupo de sustancias que alivian el dolor fijándose a receptores opioides específicos del sistema nervioso central (SNC), periférico y entérico. Aunque existen numerosos receptores opioides, sólo se han identificado varios tipos: mu, delta, kappa, sigma, épsilon, y de algunos de ellos se diferencian subtipos. Lo más probable es que cada individuo tenga diferentes cantidades y subtipos de receptores.

El tipo de interacción con estos receptores (excitación o inhibición) determina las distintas acciones de los fármacos opioides y sus efectos adversos. Pero además, las sustancias opioides pueden interaccionar sobre otros sistemas de

neurotransmisores y otros receptores. Esto explica que un paciente pueda responder tras un cambio de opioides y que al desarrollar reacciones adversas intolerables, pueda ser sustituido un opioide por otro.

La intensidad farmacológica de los opioides está determinada por su capacidad de llegada a los distintos receptores y existe una serie de factores que influyen sobre su acción: la mayor liposolubilidad, la alcalosis del medio y la menor unión a proteínas plasmáticas dan mayor acceso al receptor¹.

Actualmente se tiende a usar el término opioide para las sustancias exógenas naturales o sintéticas capaces de enlazarse a los distintos tipos de receptores para la morfina. El término opioide también se utiliza para designar a los péptidos endógenos con propiedades semejantes a la morfina y que se unen a los receptores opioides (encefalinas, endorfinas y dinorfinas)².

Clasificación

Los opioides interaccionan con el receptor opioide, se clasifican en: agonistas puros, agonistas parciales, agonistas/antagonistas mixtos y antagonistas.

1. Agonistas puros: son fármacos que interaccionan fundamentalmente con el receptor μ . En consecuencia, cuando se administran producen analgesia, euforia, depresión respiratoria, miosis, náuseas, vómitos, estreñimiento, aumento de la presión en las vías biliares, dependencia física, sedación, alteraciones endocrinas (liberación de prolactina, GH, inhibición de ACTH, LH/FSH). Se caracterizan por su gran afinidad por el receptor opioide y su actividad intrínseca.

a) Opioides mayores: se caracterizan por no tener techo analgésico, es decir, el grado de analgesia crece casi ilimitadamente con la dosis y podría alcanzar un techo antiálgico muy alto de no ser por sus efectos adversos. Son la morfina, el fentanilo, la oxycodona y la metadona.

b) Opioides menores: se caracterizan por poseer techo analgésico. Son la codeína, la dihidrocodeína y el tramadol.

2. Los agonistas parciales, tales como la buprenorfina. Se caracterizan por su aumentada afinidad por el receptor opioide, pero con actividad intrínseca parcial. Si los administramos con morfina estos fármacos pueden desplazar a la morfina. Tienen techo analgésico.

3. Agonistas/antagonistas: se caracterizan por activar al receptor opioide kappa y por comportarse como agonistas/antagonistas débiles del receptor μ . Su representante es la pentazocina. Tienen techo analgésico bajo y producen disforia y psicomimesis, que limitan mucho su utilización.

4. Antagonistas puros: presentan alta afinidad por los receptores opioides y no tienen actividad intrínseca. Compiten con los agonistas por el receptor, desplazando a éstos, y sirven para evitar sus efectos secundarios. Son la naloxona y la naltrexona.

Opioides menores

Constituyen el segundo nivel de la escala de la OMS, eficaces en dolor moderado. Son la codeína, la dihidrocodeína y el tramadol. Se caracterizan por tener techo analgésico: a partir de determinada dosis no existe mayor analgesia y sí efectos secundarios. Aunque es un agonista parcial, la buprenorfina también posee techo analgésico, por este motivo se incluye dentro de este grupo.

Codeína

El hígado la transforma en morfina, pero posee acción analgésica por sí misma. Se convierte en morfina por el citocromo CYP2D6. Existe un escaso número de personas que carecen de este citocromo, por lo que la codeína puede resultar ineficaz.

Es antitussígena y antidiarreica con dosis de 10 mg cada 8 horas. La dosis analgésica mínima es de 30 mg cada 6 horas. La dosis máxima es de 350 mg al día. Sus efectos secundarios son mareo, náuseas, vómitos, estreñimiento y sedación, que se relaciona con la dosis.

Tramadol

Es un agonista opiáceo puro débil de receptores mu que modifica la actividad serotoninérgica y noradrenérgica de las vías nerviosas descendentes moduladoras del dolor, por lo que es efectivo en dolor neuropático. Su potencia es 5-10 veces menor que la de la morfina y ligeramente superior a la de la codeína.

La dosis inicial debe ser de 50 mg cada 6-8 horas y la dosis máxima de 400 mg (equivalente a 8 comprimidos de 50 mg). Se realizarán incrementos del 50% de la dosis en 48 horas si no se controla el dolor.

Los efectos secundarios son similares a los otros opioides, aunque de menor intensidad, siendo muy bajo el riesgo de depresión respiratoria. Es más eficaz y produce menos estreñimiento y menos depresión respiratoria que otros opioides menores, pero produce más vómitos en personas mayores³.

En insuficiencia renal se deben disminuir dosis o evitarlo, ya que puede interactuar con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina por su metabolismo hepático.

Se puede usar vía oral, rectal, subcutánea o intravenosa, con una relación entre dosis de 1:1, es decir, la dosis subcutánea no precisa ajuste de dosis respecto a la vía oral. La sustitución por opiáceo mayor se realizará con dosis equianalgésicas.

Buprenorfina

Es un opioide agonista parcial. No precisa receta de estupefacientes, ya que tiene techo analgésico (al contrario que el resto de los opioides mayores).

El parche transdérmico se aplica sobre piel intacta por encima de la cintura a primera hora del día y se cambia a los 3 días. El calor excesivo aumenta su absorción. Tras su aplicación, se necesitan de 12 a 24 horas para tener niveles mínimos eficaces en la circulación, por lo que durante las primeras 24 horas de su aplicación se debe prescribir medicación de rescate. Tras retirar el parche, la concentración sanguínea del fármaco disminuye en 30 horas, por lo que no se recomienda administrar otro opioide en las 24 horas posteriores a su retirada.

Siempre se debe prescribir medicación de rescate para tratar los episodios de dolor irruptivo con buprenorfina sublingual a dosis de 0,2 mg. Si se necesitan más de 0,6 mg al día, hay que aumentar la dosis del parche a la siguiente concentración o poner 2 parches de la misma concentración. Nunca se deben colocar más de 2 parches sea cual sea la concentración.

Al suspender el parche de buprenorfina, existe escasa información sobre la dosis de inicio de otros opioides. La experiencia es limitada en tratamientos de más de 2 meses de duración. No existen estudios comparativos entre la buprenorfina transdérmica y otros opioides de segundo y tercer escalón. Existe poca evidencia que nos permita afirmar que la buprenorfina transdérmica sea una alternativa frente a lo ya existente⁴.

Opioides mayores

La morfina, la oxycodona, el fentanilo y la metadona son igual de eficaces para el control del dolor⁵. La selección de uno u otro depende de la vía de administración, el coste del fármaco y los efectos secundarios.

La morfina es el opioide mayor de elección en el dolor moderado e intenso en pacientes oncológicos, aunque no existen estudios concluyentes⁶.

Todos los fármacos de este grupo no tienen techo analgésico, por lo que si no se consigue control del dolor se debe aumentar la dosis. La dosis apropiada es la cantidad de opioide que controla el dolor con mínimos efectos secundarios. Si se presenta tolerancia analgésica, se puede superar aumentando la dosis o cambiando el fármaco por otro opioide. La rotación o el cambio de opiáceos es una alternativa terapéutica para mejorar la relación entre la eficacia analgésica y la aparición de efectos secundarios de tratamiento opiáceo.

Morfina

Se trata de un opioide natural extraído de la planta *Papaver somniferum*. Es el prototipo de analgésico opioide por su buena eficacia analgésica, unida a su gran hidrosolubilidad, que le permite ser usada por vía parenteral, y su buena biodisponibilidad (15-60%), por la que puede ser administrada por vía oral. Se metaboliza en el hígado y se elimina el 10% por vía renal.

Se metaboliza por glucoronconjugación 3 o 6 dando lugar a dos metabolitos:

1. Morfina 6 glucorónido (M6G): es un metabolito con gran afinidad por el receptor mu y con gran potencia analgésica. Se ha relacionado con sus efectos secundarios clásicos. Su excreción renal depende del aclaramiento de creatinina, por lo que en caso de insuficiencia renal sus concentraciones aumentan y pueden aumentar la toxicidad.

2. Morfina 3 glucorónido (M3G): es un metabolito sin efecto analgésico pero que se ha relacionado con el cuadro de neurotoxicidad por morfina.

La morfina está disponible en forma oral, rectal, subcutánea, intravenosa y espinal. La vía oral es la más recomendable para su administración. La vía alternativa en caso de pérdida de vía oral es la subcutánea, que resulta tan eficaz como la intravenosa para el control del dolor. No existe indicación para la administración intramuscular⁷.

El efecto comienza a los 10-15 minutos de la administración intravenosa, a los 15 minutos de la dosis subcutánea, a los de 20-30 minutos en presentaciones orales de liberación rápida y a las 4 horas en las presentaciones de liberación sostenida.

La duración del efecto es de 4 horas para formulaciones parenterales y orales de liberación rápida y de 8-12 horas para las formulaciones de liberación sostenida. Además, existe una nueva presentación oral de liberación sostenida de 24 horas de duración.

Para calcular la dosis inicial que necesita un paciente se administra 0,05 mg/kg cada 4 horas si no ha existido tratamiento previo con opiáceos y si son ancianos, o 0,1 mg/kg cada 4 horas si ha existido tratamiento previo. Se permitirán rescates en caso de dolor irruptivo, incluso de un comprimido cada hora. Se calcula así la dosis diaria total (DDT). Si el paciente necesita tres o más rescates al día se aumenta un 50% la DDT. Cuando se controla el dolor se pasa la DDT a dosis de morfina de liberación controlada cada 12 o 24 horas.

La dosis de rescate, cuando el dolor está controlado, es del 10-15% o 1/6 parte de la DDT⁹. Es importante destacar que aunque el paciente tenga un buen control del dolor, siempre tiene que tener acceso a una dosis de rescate para controlar el dolor irruptivo.

Fentanilo

Se trata de un opiáceo agonista de los receptores μ con una potencia analgésica 80 veces mayor que la morfina. Las características lipofílicas del fentanilo hacen que se acumule en tejido graso y de allí se libere de forma continua desde el parche al tejido subcutáneo, y de ahí al torrente sanguíneo. Por otro lado, al atravesar muy bien las membranas permite su administración transoral y transdérmica.

Su baja afinidad por el receptor hace que su efecto dure poco tiempo¹.

Oxicodona

Es un opioide semisintético derivado de la tebaína clasificado como agonista puro con afinidad para los receptores μ y κ .

No existe ninguna ventaja clínica de la oxicodona sobre otros opioides potentes que justifique su mayor coste, por lo que no debe de ser utilizado como tratamiento de primera línea. Puede utilizarse como fármaco para tratamiento del dolor intenso no controlado con morfina o en caso de intolerancia a ésta⁸.

La oxicodona es más lipofílica que la morfina y por vía oral tiene un menor metabolismo hepático, por lo que su biodisponibilidad es mayor (60-87%). La biodisponibilidad no se ve afectada con la ingesta de alimentos o con la edad (ancianos) y por tanto sus concentraciones plasmáticas presentan menor variedad que las de la morfina. Se metaboliza en el hígado por el sistema enzimático del citocromo P450 2D6, por lo que este sistema puede interactuar con inhibidores (sertralina, fluoxetina, ciclosporina y rifampicina). Hay que disminuir la dosis en insuficiencia hepática¹.

Metadona

Es un opioide clasificado como agonista puro de los receptores μ . Además de interactuar con este receptor, posee una afinidad por el receptor opioide delta que inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Además, es capaz de unirse a receptores de N-metil-D aspartato del transmisor excitador del glutamato. Este hecho puede explicar que la metadona sea eficaz en dolores que no respondan a otros opioides y en los casos en que exista tolerancia a la morfina.

Se usa como alternativa a dolores intensos que no han respondido a otros opiáceos o en situaciones de toxicidad por opiáceos⁹.

Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 85%. La semivida de eliminación es de 15 a 20 horas, pero con una administración continuada la semivida varía mucho de un individuo a otro, entre 13 y 100 horas. Su concentración en sangre aumenta lentamente, por lo que pueden aparecer efectos adversos con retraso y, si se administran nuevas dosis a intervalos fijos y cortos, pueden originar una alta acumulación de metadona. Se metaboliza en el hígado sin originar metabolitos activos. Se elimina por vía renal¹.

Dolor

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, la cual se encuentra asociada a daño tisular, ya sea real, potencial o descrito en términos de dicha lesión.

Clasificación:

Según su duración:

1. Agudo.
2. Crónico.

Según su intensidad:

1. Leve.
2. Moderado.
3. Severo.

Según su fisiopatología se clasifica:

1. Nociceptivo.
2. No nociceptivo.
3. Mixto.

Dolor Agudo

Es aquel dolor que se resuelve en cuanto desaparece la causa desencadenante menor de 3 meses ejemplo: dolor posoperatorio.

Dolor crónico

Persiste más allá del tiempo previsto de curación, es mayor de 3 meses ejemplo: Neoplasias (oncológico), enfermedades crónicas degenerativas.

El dolor crónico a su vez se divide en dolor oncológico y no oncológico¹.

Dolor Oncológico

Muchos pacientes manifiestan dolor como un primer síntoma del cáncer, presentándose en un porcentaje de 30-40% en aquellos casos en los cuales se diagnostica por primera vez; de los que están recibiendo tratamiento, como quimioterapia o radioterapia, lo presentan entre 25 a 65% y en estadios avanzados hasta en un 80%. En general, un 75% de los pacientes con cáncer experimentarán dolor severo y requerirán de tratamiento con opioides durante alguna etapa de la enfermedad²⁷.

En 1982, la OMS propuso un programa mundial con el objetivo de mejorar el tratamiento del dolor oncológico.

Un grupo multidisciplinario de expertos internacionales presentó una Guía Clínica preliminar en 1984 y la versión final fue publicada en 1986. La escalera analgésica de la OMS permite elegir el fármaco más adecuado para el tratamiento del dolor oncológico, ver la respuesta al tratamiento y homogeneizar los criterios de tratamiento cuando el paciente es atendido por los distintos profesionales sanitarios en Atención Primaria, Atención Especializada o Urgencias, permitiendo así la utilización de opioides con criterios más objetivos.

Por lo que la Organización Mundial de la Salud recomendó ya en 1990, el uso de opioides débiles y potentes para tratar el dolor en su escalera analgésica. Desde entonces se ha evaluado su efectividad en varios estudios^{22, 23,24}.

Esta escalera define una secuencia de tratamiento en relación con la intensidad del dolor y la eficacia de los analgésicos. Progresa desde los analgésicos no opioides hasta los opioides débiles y luego hasta los opioides potentes. La terapia paliativa oncológica y los fármacos coadyuvantes, así como otros tratamientos sintomáticos, podían ser integrados en cualquiera de los escalones.

La prevalencia de dolor es mayor del 50% en todos los tipos de cáncer, siendo la más alta, 70% (IC 51% - 88%), en los pacientes con cáncer de cabeza/cuello. Un tercio de los pacientes con dolor, lo clasificó como moderado o intenso. Así mismo, los pacientes con enfermedades crónicas progresivas (SIDA, enfermedades del corazón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o enfermedad renal) tienen perfiles similares de síntomas. De hecho, el 50% de los pacientes con alguna de estas enfermedades presentan, en situación terminal, dolor, disnea y astenia como síntomas más frecuentes.

Escala analgésica de la O.M.S.

Escalón I	Escalón II	Escalón III	Escalón IV
Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos	Opioides débiles ± Coanalgésicos	Opioides potentes ± Coanalgésicos	Métodos Invasivos ± Coanalgésicos
-----	Escalón I	-----	
Paracetamol AINE Metamizol	----- - Codeína Tramadol	-- Morfina Oxicodona Fentanilo Metadona Buprenorfina	

(1)

La utilización de un nuevo escalón terapéutico obedece a la ineficacia de los fármacos del escalón previo para el control completo del dolor. La situación actual del tratamiento del dolor, los avances en el conocimiento de su fisiopatología, su evaluación continuada y la aparición de nuevos fármacos y nueva tecnología hacen que el seguimiento de la escalera analgésica de la OMS se convierta en una barrera y en un retraso para el adecuado tratamiento de muchos cuadros dolorosos, ya que obliga al paciente a recorrer unos escalones farmacológicos hasta llegar a encontrar el fármaco más adecuado para su dolor. Para paliar las controversias respecto a la aplicación de la escalera analgésica de la OMS, en el año 2002 la Sociedad Española del Dolor propuso sustituir el concepto escalera por el de “ascensor analgésico”: se utilizará el fármaco necesario según la intensidad del dolor, sin necesidad de escalar el tratamiento. Es decir, ante un dolor severo, el tratamiento se realizará directamente con fármacos opioides mayores, sin necesidad de pasar por los escalones inferiores ^{1, 10,21}.

NEUROTOXICIDAD INDUCIDA POR OPIOIDES

Hiperexcitabilidad del sistema Nervioso provocada por consumo de opioides que se manifiesta desde trastornos cognitivos hasta convulsiones.

Los pacientes con cáncer avanzado presentan con frecuencia síntomas que afectan desfavorablemente a su bienestar o calidad de vida. La inmensa mayoría de estos pacientes (aproximadamente el 80%) tendrán dolor antes de la muerte. Diversos estudios han demostrado que el dolor por cáncer es diagnosticado y tratado con opioides por debajo de lo que sería conveniente. El incremento de disponibilidad de los analgésicos, una mayor formación médica y el desarrollo de programas de Cuidados Paliativos, han hecho aumentar de manera espectacular el consumo de opioides, tanto en países desarrollados como en el resto. Este aumento en la utilización de los opioides ha llevado a situar a la toxicidad neurológica en sus diversas manifestaciones como uno de los efectos adversos más importantes de los opioides ¹¹.

Con el mayor uso de los opioides también ha aumentado la aparición estos 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 NIO, el cuál es causado por la acumulación de ciertos metabolitos tóxicos de los opioides ¹².

El NIO es uno de los efectos adversos del uso de estos fármacos que se ha descrito en los últimos años; ya que son una de las modalidades de tratamiento más eficaces para el dolor por cáncer. En el pasado varios estudios han revelado un mal manejo del dolor por cáncer y la infrautilización de los opioides ^{15, 17}.

Existen razones por las que un paciente oncológico o no oncológico que teníamos controlado de dolor se descontrola y estas razones pueden ser: Tolerancia al fármaco, progresión de la enfermedad, mal apego al tratamiento ¹⁶.

La aparición de este síndrome se debe a la acumulación de metabolitos tóxicos, principalmente el M3 glucorónido de la morfina aunque en los últimos 3 años se han atribuido otros efectos también tóxicos al M6 glucorónido; y se cree que es por la cantidad de metabolitos libres en plasma ^{12, 20}.

Existe la triada de neurotoxicidad ¹⁸.

1. Mioclonos o convulsiones.
2. Hiperalgesia o alodinia.
3. Delirium.

Algunos autores plantean una cuarta posibilidad que es la náusea refractaria, se pueden tener todos los datos o solamente uno.

Existen poblaciones de riesgo para la aparición de este síndrome como son¹⁹.

- Pacientes geriátricos
- Pacientes con falla renal
- Pacientes deshidratados
- Polifarmacia
- Deterioro cognitivo crónico (previo)

La prevalencia de éste síndrome no se conoce con exactitud ya que no existen porcentajes publicados, se puede presentar con todos los opioides, pero es principalmente descrita con morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanil y metadona (Existen casos reportados)^{11,14}.

Se cree que puede darse en pacientes que pueden tener escaladas rápidas conocidos como criterios de mal pronóstico para control del dolor.

- Diestress emocional severo
- Antecedentes de alcoholismo (por inducción enzimática) o farmacodependencia.
- Dolor neuropático (Neuralgia del trigémino).
- Dolor episódico (Incidental, irruptivo, dolor al final de la dosis). Con que tenga 2 de los puntos anteriores son de mal pronóstico.

Tratamiento del síndrome:

1. Hidratación. Entre 1.5 y 2.5 litros en 24 horas (para tratar de eliminar el metabolito).
2. Rotación de opioide desde la última dosis más estable bajándose un 30 a 50%.
3. Cambio de fármaco (de primera elección metadona)¹⁴.

TENDENCIAS DEL CONSUMO DE OPIOIDES EN LATINOAMERICA (6,124)
(Datos publicados en 1996 y 1997)

TENDENCIA	Relación consumo de morfina y meperidina (*)	PAISES
Aumento del consumo de morfina	Mayor consumo de morfina que meperidina	Argentina Costa Rica México República Dominicana
	Mayor consumo de meperidina que de morfina	Colombia Chile Brasil
Nulo consumo de morfina	Reportan algún consumo de meperidina	Bahamas Barbados Bolivia Guatemala Panamá Perú Venezuela
	Consumo nulo de meperidina	Honduras El Salvador Ecuador Haiti Jamaica Guatemala

(1)

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.

La morfina ha sido el opioide más estudiado, la cual, 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 glucurónido (M3G) y morfina 6 glucurónido (M6G) ^{11,26}.

El M6G tiene gran afinidad por receptores mu y es responsable de los efectos secundarios clásicos de los opioides (náuseas, vómitos, constipación, depresión respiratoria) ^{11,24}.

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. Este metabolito produciría hiperexcitabilidad neuronal y por tanto pareciera ser el responsable de los efectos de neurotoxicidad ¹².

Cuadro clínico de NIO

El NIO incluye alteraciones cognitivas, delirio, alucinaciones, mioclonías, convulsiones e hiperalgesia.

Existen ciertas condiciones o factores de riesgo para desencadenar este cuadro que son importantes de tener en consideración al indicar opioides²⁷:

1. Dosis altas de opioides.
2. Rápida escalada de dosis.
3. Pacientes en terapia prolongada con opioides.
4. Edad avanzada.
5. Deterioro orgánico cerebral.
6. Deshidratación.
7. Insuficiencia renal.
8. Uso concomitante de otros fármacos de acción
9. Central como antidepresivos, benzodiazepinas,
10. Anti colinérgicos.

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

1. Delirium

Que corresponde a una disfunción reversible del sistema nervioso central, de curso agudo o subagudo, secundario a alguna alteración médica, metabólica o farmacológica. Se caracteriza por (DSM IV):

- 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^{12, 25}.

Otros medicamentos como las benzodiazepinas y los que tienen efectos anticolinérgicos, son capaces de causar o agravar el delirio. Se deben considerar las posibles interacciones farmacocinéticas entre la morfina y otros medicamentos. Las concentraciones de morfina en plasma aumentan cuando se administran antidepresivos o ranitidina. Otros fármacos a considerar son los estimulantes del SNC, fenotiazinas, corticosteroides y antivirales¹¹.

2. Alucinaciones

Son alteraciones de la percepción, ya sean visuales, auditivas o táctiles. Pueden ser parte del delirio.

3. 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. Eventualmente pueden evolucionar a convulsiones tónico clónicas generalizadas. La aparición de convulsiones se ha visto mayormente relacionada al aumento brusco de dosis o a dosis altas de opioides. Pacientes más vulnerables parecen ser aquellos que usan otros fármacos que disminuyan el umbral convulsivante 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. 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, pero hay estudios que describen una acción directa de la morfina en dosis altas, en los subtipos de receptores opioides mu y kappa en el hipocampo, con desinhibición de ciertos grupos neuronales. Pero todavía faltan más estudios sobre el tema²⁸.

4. Hiperalgnesia y alodinia

La sensibilidad anormal al dolor ocurre en cuadros de dolor de tipo neuropático, que se manifiesta por hiperalgnesia, 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.

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 despolarización celular mantenida y a un estado de hiperexcitabilidad, que favorecen la aparición de los fenómenos de hiperalgnesia y alodinia.

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 benzodiacepinas, 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.
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.
3. **Cambiar ruta de administración del opioide:** hay evidencias de que la administración parenteral podría reducir la acumulación de metabolitos tóxicos versus la vía oral. Otras vías deben tenerse en cuenta como la transdérmica, e incluso la epidural.
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. Para esto tradicionalmente se ha usado como segundo opioide aquellos que no presente metabolitos clínicamente significativos, como Oxiconona, Metadona y Fentanyl, con resultados exitosos en remisión de los síntomas en diversas publicaciones. Sin embargo hay algunos reportes sobre neurotoxicidad asociada al uso de Fentanyl y metadona. 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. 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.

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. Emodafinilo 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.

Delirio: 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. Actualmente se dispone de los llamados neurolépticos atípicos, como risperidona, quetiapina y olanzapina, de mayor costo en nuestro país, pero con considerable menor incidencia de efectos adversos. Las benzodiacepinas 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 psicomotora²⁹.

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

Hiperalgnesia 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. La metadona además de su efecto sobre receptores opioides también tiene actividad como antagonista de receptores NMDA, por lo que puede ser la alternativa de elección al rotar opioides³⁰.

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.

Justificación:

El NIO es uno de los efectos secundarios que se está observando cada vez más 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.

El NIO es un efecto secundario que hoy en día no se ha reportado de una forma clara y definida. Hasta el día de hoy no se han observado estudios que nos indiquen la frecuencia de casos así como muchas de las características de este síndrome que son necesarias para tratar este problema. Por lo anterior, este estudio aportará información que nos permitirá identificar la magnitud del problema, para con esto tomar decisiones al respecto.

Objetivos:

General:

- Reportar la frecuencia del síndrome de neurotoxicidad por opioides en el paciente oncológico hospitalizado en el servicio de cuidados paliativos del Hospital Regional 1° de Octubre durante el 2012.

Específicos:

- Reportar los factores de riesgo para la presentación del síndrome de neurotoxicidad por opioides en el paciente oncológico hospitalizado en el hospital regional 1° de octubre del servicio de cuidados paliativos durante el 2012.
- Reportar el analgésico opioide que más frecuentemente condiciona el síndrome de neurotoxicidad por opioides en el en el paciente oncológico hospitalizado en el hospital regional 1° de octubre del servicio de cuidados paliativos durante el 2012.
- Realizar análisis de acuerdo al género.
- Calcular medidas de riesgo de acuerdo con los estratos.

Material y métodos:

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

Donde la unidad de investigación fueron los expedientes clínicos de todos los pacientes hospitalizados en el Hospital Regional 1° de Octubre tratados en el servicio de cuidados paliativos durante el 2012 que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnostico oncológico.
- Tratado con analgésico opioide.
- Tratamiento con analgésico opioide durante más de 24 hrs.
- Sin distinción de género.
- Expediente completo.
- 12 o más años de edad.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que fallecieron \leq 24 hrs de inicio con analgésico opioide.
- Pacientes con trastornos neurológicos.
- Pacientes con Delirium previo.

Criterios de Eliminación:

- Expedientes de pacientes que fueron trasladados a otra unidad con pérdida de datos o que estuvieron incompletos.

Grupo control: No requiere.

Tamaño de la muestra: 96 expedientes clínicos de pacientes oncológicos hospitalizados en el Hospital Regional 1° de Octubre tratados en el servicio de cuidados paliativos durante el 2012. (Se aplicó Fórmula para cálculo de proporciones).

Las variables que fueron evaluadas se obtuvieron a través de una hoja de registro las cuales fueron edad, sexo, diagnóstico, factores de riesgo: paciente geriátrico, alteración renal, deshidratación, polifarmacia, alteración cognitiva previa, uso de medicamentos estimulantes del SNC, opioide: dosis, vía de administración, Tipo de neurotoxicidad: mioclonos, convulsiones, alodinia, hiperalgesia, delirium.

El protocolo fue aprobado por el comité de Investigación y el comité de Ética del Hospital 1° de Octubre.

Variables:

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Años reportados en el expediente	Cuantitativa	Discreta
Sexo	Femenino o Masculino	Cualitativa	Nominal
Diagnostico	Identificación de enfermedad oncológica.	Cualitativa	Discreta
Neurotoxicidad por opioides.	Hiperexcitabilidad del sistema nervioso provocada por consumo de opioides. (SI/NO).	Cualitativa	Nominal
Delirium	Disfunción reversible del SNC de curso agudo o subagudo. Examen de Pfeiffer.	Cualitativa	Nominal

Neurotoxicidad por opioides en paciente terminal oncológico en el servicio de Cuidados Paliativos del Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, 2012.



Mioclonos	Movimientos repentinos, breves e involuntarios de uno o varios grupos musculares.	Cualitativa	Nominal
Hiperalgnesia	Respuesta exagerada o desproporcionada a un estímulo doloroso.	Cualitativa	Nominal
Alodinia	Respuesta dolorosa ante un estímulo inocuo.	Cualitativa	Nominal
Convulsiones	Contracción violenta e involuntaria de la musculatura estriada del cuerpo.	Cualitativa	Nominal
Factor de riesgo	Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión (SI/NO)	Cualitativa	Nominal
Paciente Geriátrico	Persona mayor de 60 años.	Cualitativa	Nominal
Alteración renal	Trastorno parcial o completo de la función renal, caracterizada por la incapacidad de excretar metabolitos residuales. Creatinina plasmática $\geq 2\text{mg/dl}$	Cualitativa	Nominal
Deshidratación	Estado clínico consecutivo secundario a la pérdida de líquidos y solutos (SI/NO).	Cualitativa	Nominal
Polifarmacia	Ingesta mayor de 3 medicamentos para manejo del tratamiento oncológico.	Cuantitativa	Nominal
Alteración Cognitiva Previa	Disfunción del estado de conciencia que se presenta previa al manejo con opioide (SI/NO).	Cualitativa	Nominal
Medicamentos que pueden afectar el SNC.	Otros Medicamentos que son capaces de causar o agravar el delirio. (Benzodiazepinas, anticolinérgicos, antidepresivos, ranitidina).	Cualitativa	Nominal
Analgésico opioide	Sustancia derivada del opio que alivia el dolor	Cualitativa	Nominal
Tiempo de tratamiento	Número de días de tratamiento con opioide	Cuantitativa	Nominal
Dosis del analgésico Opiode	Cantidad de medicamento administrada en miligramos	Cuantitativa	Razón



Vía de administración del analgésico opioides	Forma de presentación del medicamento por la cual se aplica el paciente	Cualitativa	Nominal
---	---	-------------	---------

Consideraciones éticas:

Dado que los datos fueron obtenidos del Expediente clínico se considera de riesgos mínimos, no requiere de consentimiento informado y se garantiza que los datos personales se desvincularan de los datos obtenidos.

Valorar de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012 Instalación y operación de la farmacovigilancia para reporte de eventos adversos.

Análisis estadístico:

Para la estadística descriptiva de las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central y de dispersión con medias con desviaciones estándar y medianas con rangos; para las variables cualitativas frecuencias simples y proporciones. Para el análisis bivariado de las variables cuantitativas t de student o U de Mann Whitney según la distribución de los datos; en el caso de las variables cualitativas la comparación se hizo con χ^2 o prueba exacta de Fisher. Para el análisis multivariado con el fin de evaluar la magnitud del efecto de cada una de las variables sobre la probabilidad de neurotoxicidad se hizo regresión logística binaria de modelo completo. Se usó paquete estadístico SPSS 20.0 y se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

Resultados:

Se estudiaron a un total de noventa y seis pacientes, de los cuales 56 (58.3%) fueron mujeres. La edad promedio fue de 60.28 ± 17.21 años, y un tiempo de tratamiento con mediana de 59.5 días (rango 12 a 89 días). Los tipos de neoplasias se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Tipos de neoplasia que recibieron tratamiento.

TIPO DE NEOPLASIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Adenocarcinoma hepático	1	1.04
Cervicouterino	6	6.25
Cervicouterino metastásico	1	1.04
Páncreas	5	5.20
Colon	13	13.54
Colon metastásico	2	2.08
Mama	6	6.25
Mama metastásico	4	4.16
Ovario	8	8.33
Próstata	4	4.16
Próstata metastásico	1	1.04
Recto	2	2.08
Vejiga	2	2.08
Vía biliar	2	2.08
Duodeno	1	1.04
Epidermoide	2	2.08
Epidermoide metastásico	1	1.04
Gástrico	2	2.08
Hepático	2	2.08
Pulmonar	7	7.29
Pulmonar metastásico	2	2.08
Renal	3	3.12
Testicular	2	2.08
Hepatocarcinoma	2	2.08
Linfoma no Hodgkin	1	1.04
Lipoma de tórax	2	2.08
Melanoma metastásico	1	1.04
Mieloma múltiple	2	2.08
Neuroblastoma	1	1.04
Osteosarcoma	4	4.16
Pseudomixoma peritoneal	1	1.04
Sarcoma de miembro pélvico	1	1.04

Respecto a los factores de riesgo para presentar neurotoxicidad 48 (50%) fueron pacientes geriátricos, 13 (13.5%) tuvieron nefropatía, 27 (28.1%) deshidratación, 90 (93.8%) polifarmacia y ninguno tuvo alguna alteración cognitiva previa. Tres pacientes (3.1%) no tuvieron algún factor de riesgo, 36 (37.5%) tuvieron uno, 35 (36.5%) dos, 19 (19.8%) tres y 3 (3.1%) cuatro factores de riesgo.

Presentaron neurotoxicidad 14 pacientes (14.6%), del total de los cuales 12 (85.7%) tuvieron delirium y dos (14.28%) hiperalgesia.

Los opioides utilizados se muestran en la Tabla 2, habiendo recibido un único opioide 87 pacientes (90.6%) y combinación de ellos 9 (9.4%). El opioide más utilizado fue la buprenorfina seguida del tramadol, y los menos utilizados fueron el fentanyl y la oxycodona.

Tabla 2. Opioides utilizados

OPIOIDE UTILIZADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Buprenorfina	39	40.6
Fentanyl	2	2.1
Morfina	10	10.4
Oxycodona	3	3.1
Tramadol	33	34.4
Buprenorfina + dextropropoxifeno	1	1.0
Buprenorfina + morfina	2	2.1
Fentanyl + morfina	1	1.0
Codeína + morfina	1	1.0
Dextropropoxifeno + Fentanyl + morfina	1	1.0
Oxycodona + dextropropoxifeno	1	1.0
Tramadol + dextropropoxifeno	2	2.1

Cincuenta y dos pacientes (54.2%) usaban alternadamente otros medicamentos que pueden afectar al SNC (Tabla 3) y la proporción de pacientes que usaban cada uno de ellos no fue significativamente distinta en los pacientes que presentaron neurotoxicidad respecto a los que no la presentaron.

Tabla 3. Otros fármacos empleados que pueden afectar al SNC (n=52)

FARMACO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Butilhiocina	2	3.8
Clonazepam	4	7.7
Dexametasona	9	17.3
Escitalopram	5	9.6
Metoclopramida	15	28.8

Prednisona	1	1.9
Ranitidina	3	5.8
Varios	13	25.0

Cuando se estratificó a los pacientes de acuerdo a la presencia o no de neurotoxicidad para el análisis univariado se observó que en los pacientes que presentaron neurotoxicidad la proporción de mujeres fue mayor, al igual que la de pacientes en edad geriátrica, la de nefropatía y la de polifarmacia, aunque con diferencias no significativas estadísticamente. La proporción de pacientes con deshidratación fue significativamente mayor (78.6% vs 19.5%, $p < 0.001$). De igual forma, la proporción de pacientes con tres y cuatro factores de riesgo fue significativamente mayor ($p = 0.012$) con una asociación lineal por lineal ($p = 0.001$).

La edad y el número de factores de riesgo fueron también significativamente mayores en los pacientes que si presentaron neurotoxicidad ($p = 0.013$ y $p = 0.001$ respectivamente) y la diferencia en los días de tratamiento no fue significativamente distinta como se aprecia en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4. Características clínicas de los pacientes estudiados

VARIABLE	Todos los pacientes (n=96)	Pacientes SIN Neurotoxicidad (n=82)	Pacientes CON neurotoxicidad (n=14)	P
Edad (media \pm ds)	60.28 \pm 17.21	58.49 \pm 17.29	70.79 \pm 12.69	0.013
Tiempo en tratamiento mediana (rangos)	59.5 (19-89)	6.0 (1-100)	2.5 (2-30)	0.060
Número de factores de riesgo (media \pm ds)	1.82 \pm 0.89	1.70 \pm 0.85	2.57 \pm 0.75	0.001
Género femenino n (%)	56 (58.3)	46 (56.1)	10 (71.4)	0.383
Edad geriátrica n (%)	48 (50.0)	38 (46.3)	10 (71.4)	0.146
Nefropatía n (%)	13 (13.5)	10 (12.2)	3 (21.4)	0.397
Deshidratación n (%)	27 (28.1)	16 (19.5)	11 (78.6)	<0.001
Polifarmacia n (%)	90 (93.8)	76 (92.7)	14 (100.0)	0.588

Así mismo, en los pacientes que presentaron neurotoxicidad hubo una menor frecuencia de pacientes que usaron Buprenorfina, Fentanyl y morfina y una mayor frecuencia de pacientes que usaron Oxidodona, Tramadol y opioides combinados ($p = 0.008$) como se aprecia en la Tabla 6.

Tabla 5. Número de factores de riesgo encontrados

Factor de riesgo	Todos los pacientes (n=96)	Pacientes SIN Neurotoxicidad (n=82)	Pacientes CON neurotoxicidad (n=14)	p
Ninguno n (%)	3 (3.1)	3 (3.7)	0 (0.0)	
Uno n (%)	36 (37.5)	35 (42.7)	1 (7.1)	
Dos n (%)	35 (36.5)	30 (36.6)	5 (35.7)	0.012*
Tres n (%)	19 (19.8)	12 (14.6)	7 (50.0)	
Cuatro n (%)	3 (3.1)	2 (2.4)	1 (7.1)	

*= Se observó una asociación lineal por lineal con $p=0.001$

Tabla 6. Tipos de opioides utilizados

OPIOIDE	Todos los pacientes (n=96)	Pacientes SIN Neurotoxicidad (n=82)	Pacientes CON neurotoxicidad (n=14)	p
Buprenorfina	39 (40.6)	34 (41.5)	5 (35.7)	
Fentanyl	2 (2.1)	2 (2.4)	0 (0.0)	
Morfina	10 (10.4)	9 (11.0)	1 (7.1)	0.008
Oxicodona	3 (3.1)	2 (2.4)	1 (7.1)	
Tramadol	33 (34.4)	31 (37.8)	2 (14.3)	
Combinados	9 (9.4)	4 (4.9)	5 (35.7)	

Sin ajustar para potenciales confusores el riesgo de presentar neurotoxicidad fue significativamente mayor en los pacientes deshidratados (OR 15.12; IC 95% 3.77, 60.63; $p<0.001$), en aquellos que presentaron tres factores de riesgo y en aquellos en los que se usó combinación de opioides para el manejo y fue significativamente menor en los pacientes que sólo tuvieron un factor de riesgo (Tablas 7 y 8).

Tabla 7. Riesgo de presentar neurotoxicidad según el número de factores de riesgo

NUMERO DE FACTORES DE RIESGO	OR	IC 95%	p
Cero factor de riesgo	1.00		
Un factores de riesgo	0.10	0.01, 0.82	0.032
Dos factores de riesgo	0.96	0.29, 3.14	0.950
Tres factores de riesgo	5.83	1.73, 19.63	0.004
Cuatro factores de riesgo	3.07	0.26, 36.41	0.373

Tabla 8. Riesgo de presentar neurotoxicidad según el tipo de opioide utilizado

OPIOIDE UTILIZADO	OR	IC 95%	p
Buprenorfina	0.78	0.24, 2.54	0.686
Fentanyl	1.00		
Morfina	0.62	0.07, 5.34	0.667
Oxicodona	3.07	0.26, 36.41	0.373
Tramadol	0.27	0.05, 1.30	0.140
Combinación	10.83	2.45, 47.81	0.002

Se realizó una regresión logística para evaluar la magnitud de la asociación de cada una de las variables con la probabilidad de presentar neurotoxicidad. Se encontró que, una vez ajustado para las demás variables, solamente la presencia de deshidratación, el uso de opioides combinados y el uso de otros fármacos que afectarían el efecto de los mismos representaron un riesgo significativamente mayor de neurotoxicidad (Tabla 9). Ningún opioide usado sólo representó un riesgo significativamente mayor de provocar neurotoxicidad.

Tabla 9. Regresión Logística de la probabilidad de presentar neurotoxicidad

VARIABLE	OR	IC 95%	p
Deshidratación	277.04	5.37, 14281.41	0.005
Combinación de opioides	33.85	2.15, 533.23	0.012
Uso de otros fármacos que afect. al SNC	15.58	1.005, 241.61	0.050

Variables incluidas en el modelo: Edad, género, edad geriátrica, nefropatía, deshidratación, polifarmacia, número de factores de riesgo, tipo de opioides usados, días de tratamiento y uso de otros fármacos que pueden afectar al SNC.

Al realizar el mismo análisis solamente en las mujeres (n= 56), y comparar a las pacientes según presentaron o no neurotoxicidad, en las pacientes que si presentaron neurotoxicidad la edad fue significativamente mayor (70.30 ± 12.48 vs 54.50 ± 17.25 años, $p= 0.008$), al igual que el número de factores de riesgo (2.70 ± 0.67 vs 1.48 ± 0.78 , $p<0.001$), la proporción de pacientes con edad geriátrica (80% vs 34.8%, $p= 0.013$), la proporción de pacientes con deshidratación (80% vs 8.7%, $p<0.001$) y la proporción de pacientes que usaron opioides combinados (30% vs 4.3%, $p= 0.035$) respecto a las pacientes que no presentaron neurotoxicidad. Sin ajustar por potenciales confusores, el ser pacientes geriátrico (OR 7.50; IC 95% 1.42, 39.60; $p= 0.018$), el presentar deshidratación (OR 42.0; IC 95% 6.55, 269.32; $p<0.001$), el presentar tres factores de riesgo (OR 6.66; IC 95% 1.47, 30.10; $p=0.14$), y el uso de opioides combinados (OR 9.42; IC 95% 1.33, 66.86; $p= 0.025$) representaron un riesgo significativamente mayor de presentar neurotoxicidad. Al ajustar por las variables potencialmente confusoras, la regresión logística no mostró que alguna variable haya representado algún riesgo

significativamente mayor de presentar neurotoxicidad. Esto probablemente como consecuencia, entre otros factores, de la reducción en el número de pacientes estudiados al incluir sólo a las mujeres. Ningún opioide usado sólo representó un riesgo significativamente mayor de provocar neurotoxicidad.

Al realizar el mismo análisis solamente en los hombres (n= 40), y comparar a los pacientes según presentaron o no neurotoxicidad, en los pacientes que si presentaron neurotoxicidad, sólo la proporción de pacientes que usaron combinación de opioides fue significativamente mayor (50% vs 5.6%, p=0.043) respecto a los pacientes que no presentaron neurotoxicidad. Sin ajustar por potenciales confusores, solamente el uso de opioides combinados (OR 17.00; IC 95% 1.56, 191.92; p= 0.022) representó un riesgo significativamente mayor de presentar neurotoxicidad. Al ajustar por las variables potencialmente confusoras, la regresión logística no mostró que alguna variable haya representado algún riesgo significativamente mayor de presentar neurotoxicidad. Esto probablemente como consecuencia, entre otros factores, de la reducción en el número de pacientes estudiados al incluir sólo a los hombres. Ningún opioide usado sólo representó un riesgo significativamente mayor de provocar neurotoxicidad.

Cuando se compararon a las mujeres y los hombres no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, el tiempo en tratamiento, la frecuencia de neurotoxicidad, el número y tipo de factores de riesgo para la misma, el tipo de opioides utilizados ni en el número o tipo de otros fármacos usados.

Discusión:

Hasta el momento de desarrollar este trabajo no se encontró ninguna referencia que nos permitiera encontrar la frecuencia de presentación de NIO pero si referencias que determinaban que se desconocía (Salas A. L.)¹⁴. Este trabajo demuestra que la **frecuencia es alta (14.6%)** y determina una situación importante en el uso de opioides.

En comparación con otros artículos previos que hablan sobre los factores de riesgo para la presentación de NIO, encontramos además de la deshidratación y el empleo de otros fármacos simultáneos (Centeno C. Bruera E.)¹¹ que resultaron estadísticamente significativos en este trabajo. Resulto también significativo el uso **combinado de opioides** como factor de riesgo, esto juega una situación importante que debemos agregar para tomar en cuenta en la presentación de neurotoxicidad.

Se observo también en el análisis univariado que hubo una mayor frecuencia de NIO en las mujeres a comparación de los hombres, pero esto no resulto estadísticamente significativo, convendría realizar estudios futuros con mayor cantidad de pacientes entre géneros distintos para determinarlo como un posible factor de riesgo.

Nos resulta importante conocer la frecuencia del NIO ya que los opioides se usan de manera cotidiana en el servicio de Cuidados Paliativos y conocerla nos da un panorama general del problema que representa el uso de estos.

Resultaba obvio que la neurotoxicidad es frecuente en la población y en muchas ocasiones por sus características era mal diagnosticada por diferentes servicios incluso por el nuestro. Llevando a cabo en ocasiones a tratamientos innecesarios que resultaban en una mala atención al paciente.

Con este trabajo se demuestra que el NIO es importante y que su presentación es alta, por lo que es obligación del médico siempre considerarla y tratar al paciente en forma oportuna, reduciendo los factores que pudiera desencadenarla.

El trato multidisciplinario y no integral del paciente resulta en una indicación de numerosos medicamentos muchos de ellos innecesarios que combinándose unos con otros pueden ocasionar diferentes efectos, muchos de ellos peligrosos para el paciente. Es importante reconocer los efectos de cada uno de ellos e identificar que medicamentos resultan desfavorables en el paciente.

La hipótesis principal resultó inválida más sin embargo quedamos cerca del porcentaje esperado, por lo que es evidente que la neurotoxicidad se presenta con una frecuencia alta en el servicio.

Durante el desarrollo de este trabajo se observó que hay muestra de desconocimiento acerca del NIO en muchas ocasiones resultando desde diagnósticos erróneos hasta notas incompletas, que pudieron ocasionar sesgos en nuestro estudio. Esto nos dio la idea de seguir analizando el tema sugiriendo la realización de estudios prospectivos para responder a la descripción de variables y evitar problemas a futuro.

Conclusiones:

La frecuencia de NIO es alta, situación que resulta importante en todo paciente que es manejado con opioides. Siendo que el factor de riesgo ya descrito en artículos previos y que resulto con más peso en este estudio para su presentación fue la deshidratación. Esto es importante ya que la deshidratación es factor tratable y reconocerlo nos puede llevar a evitar en muchas ocasiones a la reducción de NIO.

Encontrándose además que la polifarmacia que resulta muchas veces en el uso combinado de opioides y el uso alternado con otros fármacos que pueden afectar al SNC también fueron atribuibles siendo también factores que pueden ser evitados para la presentación del NIO.

Bibliografía:

1. Duce S, Rollán B, López E. Uso de los opioides en pacientes con dolor oncológico Semergen. 2007 521-526
2. Valsecia M, Moedani D. Analgésicos Opioides. www.med.unne.edu.ar
3. Leppert W, Luczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment a review. Support Care Cancer. 2005; 13:5-17.
4. Jonson R, Fudala P, Payne R. Bupremorfine: considerations for pain management. J Pain Symptom Manage. 2005; 29:297-326.
5. Davis M, Walsh D, Lagman R, Le Grand SB. Controversies in pharmacotherapy of pain management. Lancet Oncol. 2005; 6:696-704.
6. Hanks G, De Conno F, Cherny N. Morfina y opiáceos alternativos para el tratamiento del dolor oncológico: recomendaciones de EAPC. Med Pal. 2002;1:22-9
7. Elsner F, Radbruch L, Loick G, Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. J Palliat Med. 2005;4:743-50
8. Sanz J. Oxiconona. Rev Soc Esp Dolor. 2005; 12:525-31.
9. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. J Clin Oncol. 2001;19:2898-904
10. Minguez A, Andres de J. La formulación magistral en la escalera analgésica de la OMS como estrategia de la atención farmacéutica. Rev Soc Esp dolor.2005 235-241.
11. Centeno C, Bruera E. Uso apropiado de opioides y neurotoxicidad. Med Pal 1999 3-12.

12. Cid M. Síndrome de neurotoxicidad inducido por Opioides. *Rev Soc Esp dolor*.2008 521-526.
13. Centeno C, Bruera E. Tratamiento y prevención del Síndrome de neurotoxicidad Inducido por opioides. *Med Pal* 1999 56-66
14. Salas A. L. Neurotoxicidad inducida por opioides. www.dolor y paliativos.org
15. Pereira J. Neurotoxicity of opioids : Are We Responding.www.palliative.org
16. Kozlov M, Anderson M. Opioid Induced neurotoxicity in the hospice patient. www.jhpn.com
17. Rodríguez R F, Daza P, Rodríguez M F, Tratamiento farmacológico del dolor en pacientes con cáncer. *Colom Med*. 2006; 37: 242-246.
18. Lee M, Silverman S, Patel V. A comprehensive Review of opioide- Induced Hiperalgnesia Pain Physician 2011; 14: 145-161.
19. Gallagher R. Opioid Induced neurotoxicity. *Canadian Family Physician*. 2007; 53. 426-427.
20. Tomasz R. Okon. Fentanyl induced Neurotoxicity and paradoxic Pain. *Journal of Pain and symptom Management* 2008; 35. 327-333.
21. E Bruera, L De Lima, Eds. Cuidados paliativos: Guías para el manejo clínico. 2ª ed. OMS-OPS. Pags: 35-40.
22. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59:850-6.
23. Zech D, Grond S, Lynch J. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63:65-76. Madrid. Ed. Panamericana. 2003: 137-192.
24. Jadad A R, Browman G P. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA*. 1995; 274:1870-3.
25. Smith MT. Neuroexcitatory effects of Morphine and hidromorphone: evidence implicating the 3-glu-curonide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000 Jul; 27 (7): 524-528.
26. Guerra J A Uso seguro de opioides en pacientes de situación terminal: guía de práctica clínica. 2010. www.guiasalud.es
27. Plancar te R, Guajardo J, Guillen R. Manejo integral Del dolor. *Cancerología*. 2006: 273-281.
28. Saboorry E, Derchasky M, Ismaili M, Jahroni S, et al. Mechasnism of Morphine enhancement of spontaneous seizures activity. *Anest Analg* 2007; 105 (6): 1729-1738.
29. Silva H. Psicofarmacología clínica. Santiago de Chile. Ed. Mediterráneo. 2003: 340-354.
30. Davis AM, Inturrisi CE. d-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate induced hyperalgnesia. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 1048-1053.

Anexos:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos del paciente

Cédula: _____

No. Paciente: _____

1.- Edad _____ años

2.- Sexo

Masculino () Femenino ()

3.- Diagnostico:

() Oncológico _____

Factores de riesgo:

4.- Mayor de 60 años:

SI () NO ()

5.- Alteración renal: * *Creatinina mayor de 2mg/dl*

SI () NO () No tiene ()

6.- Deshidratación: * *Se registran signos o diagnostico en las notas*

SI () NO ()

7.- Polifarmacia: * *4 medicamentos o más en tratamiento*

SI () NO () No de medicamentos: _____

Cuales: _____

8.- Alteración cognitiva Previa: * *Previa al inicio del tx*

SI () NO ()

Total de Factores de riesgo _____

Tipo de Neurotoxicidad:

El paciente presenta:

9.- Mioclonos: *Movimientos repentinos, breves e involuntarios de uno o varios grupos musculares.*

SI () NO ()

10.- Convulsiones: *Contracción violenta e involuntaria de la musculatura estriada del cuerpo.*

SI () NO ()

11.- Hiperalgnesia: *Respuesta exagerada o desproporcionada a un estímulo doloroso.*

SI () NO ()

12.- Alodinia: *Respuesta dolorosa ante un estímulo inocuo.*

SI () NO ()

13.- Delirium: *diagnostico por examen de Pfeiffer 3-4 errores,*

SI () NO ()

14.- Analgésico opioide en tratamiento:

_____ Vía _____ Dosis _____

15.- Número de días en Tratamiento con el analgésico opioide: _____

16.- Otros medicamentos estimulantes del SNC:

Benzodiazepinas __ días__. Deriv. de Anticolinérgicos: __ días __ Antidepresivos __ días__. Ranitidina __ días__ Otros: _____ días__.