



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE
ISSSTE

“INCIDENCIA DE EVENTO ADVERSO FARMACOLÓGICO EN
PACIENTES ONCOLÓGICOS EN TRATAMIENTO ANALGÉSICO CON
OPIOIDES EN EL SERVICIO DE CUIDADOS PALIATIVOS
HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE
ISSSTE.”

NÚMERO DE REGISTRO
1094/16

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA

DRA. LAURA REYES SALAZAR

DIRECTOR

DRA. CELINA TRUJILLO ESTEVES

COASESORES

DR. BERNARDO SOTO RIVERA

CIUDAD UNIVERSITARIA, JULIO DEL 2017





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.

TÍTULO: Incidencia de Evento Adverso farmacológico en pacientes oncológicos en tratamiento analgésico con opioides en el Servicio de Cuidados Paliativos Hospitalizados en el Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE.

ALUMNA: Dra. Laura Reyes Salazar

DIRECTOR: Dra. Celina Trujillo Esteves

COASESORES: Dr. Bernardo Soto Rivera

Dr. José Ricardo Juárez Ocaña
Coordinador de Enseñanza e Investigación
Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE

Dr. José Vicente Rosas Barrientos
Jefe de Investigación
Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE

TÍTULO: Incidencia de Evento Adverso farmacológico en pacientes oncológicos en tratamiento analgésico con opioides en el Servicio de Cuidados Paliativos Hospitalizados en el Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE.

ALUMNA: Dra. Laura Reyes Salazar

DIRECTOR: Dra. Celina Trujillo Esteves

COASESORES: Dr. Bernardo Soto Rivera

Dr. Bernardo Soto Rivera

Profesor Titular del Curso de Especialidad en Anestesiología.

Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE

Dra. Celina Trujillo Esteves

Profesora Adjunta del Curso de Especialidad en Anestesiología

Jefe de Sección Médica

Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	29
JUSTIFICACION.....	31
HIPOTESIS.....	33
OBJETIVOS.....	33
MATERIAL Y METODOS.....	34
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.....	36
RESULTADOS.....	37
ANALISIS DE RESULTADOS.....	37
DISCUSION.....	41
CONCLUSIONES.....	44
RECOMENDACIONES	45
BIBLIOGRAFIA.....	46
ANEXOS.....	50

RESUMEN

El dolor ocurre en el 30% a 40% de los pacientes con cáncer en fase de tratamiento curativo y en el 70% a 90% de los pacientes en fase avanzada de la enfermedad. De estos, tan solo entre un 10% y 30% reciben tratamiento adecuado en clínicas de dolor o a través de Cuidados Paliativos, siendo el otro 40% al 60% de las consultas en atención primaria por dolor moderado a severo, para el cual generalmente se prescriben Anti Inflamatorios No Esteroides (AINES) resultando en un control inadecuado del dolor, aumento en los efectos adversos del tratamiento, disminución en la calidad de vida y un aumento de los costos para el sistema sanitario. En pacientes con cáncer, los opioides constituyen la piedra angular en el manejo del dolor moderado a severo. La morfina y los opioides agonistas similares a la morfina tienen mecanismos de acción semejantes pero diferencias en su afinidad por los receptores y en las propiedades farmacocinéticas, siendo estas las que determinan la dosis, vía de administración e intervalo para obtener una analgesia adecuada.

OBJETIVO: Determinar la incidencia de los Eventos Adversos de los opioides utilizados en el Servicio de Cuidados Paliativos

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de cohorte, causa-efecto en 200 pacientes derechohabientes del Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE hospitalizados y bajo tratamiento analgésico con opioides en el Servicio de Cuidados Paliativos, desde el mes de Noviembre de 2016 al mes de Abril de 2017.

RESULTADOS: Se identificaron 12 eventos adversos en 200 pacientes, incluyendo disforia, ansiedad y fiebre, con vía de administración oral y transdérmica, Tapentadol y Buprenorfina respectivamente. Se analizaron los resultados con el programa estadístico SPSS versión 21, y se estableció un Intervalo de Confianza (IC) del 95%. Un valor de $p = 1.27$ considerado no significativo; considerando la presencia de Eventos Adversos como un suceso inherente a cada paciente.

CONCLUSIÓN: Se considera a los opioides como medicamentos seguros en el tratamiento analgésico de pacientes oncológicos, aun cuando, existan comorbilidades, polifarmacia, y/o combinación entre los mismos opioides, no se esperará la presencia de Evento Adverso, y en caso de existir, bastará con retirar el medicamento en cuestión para eliminar dicho suceso.

PALABRAS CLAVE: Opioides, Evento Adverso, Cuidados Paliativos, Disforia, Ansiedad, Fiebre.

ANTECEDENTES

En la historia natural de las enfermedades crónico-degenerativas, se presenta un estadio clínico denominado situación terminal, en el cual se requiere que los prestadores de servicios de atención médica lleven a cabo acciones específicas para paliar el dolor y demás síntomas asociados a la enfermedad que implican el sufrimiento de los pacientes y sus familias, con la finalidad de mejorar su calidad de vida en esta difícil etapa. (1)

Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estiman que más de 50 millones de personas mueren por año, víctimas de enfermedades fatales. Cada año fallecen 6 millones de personas a causa del cáncer y hay más de 10 millones de casos nuevos. Se estima que hasta 2020 tendremos 15 millones de nuevos casos al año. Frente a esta realidad, los cuidados paliativos y los hospicios se presentan como una forma innovadora de cuidado en el área de la salud. (1)

La OMS también alienta el aumento de la esperanza de vida en las diversas regiones del mundo como una de las conquistas de la humanidad. Reconoce que el mundo está soportando una transformación demográfica sin precedentes, para el 2050 la población de más de 60 años pasará de 600 millones a 2 mil millones y predice un aumento de 10% para 21% del total de la población. El aumento será más grande y más rápido en los países en vías de desarrollo, donde se espera que cuadruple la población envejecida en los próximos 50 años. En la Declaración Política de la Segunda Asamblea Mundial sobre el Envejecimiento de la ONU (Madrid, 2002) los principios y recomendaciones del Plan de Acción Internacional sobre el Envejecimiento 2002, señalados por la Asamblea General de la ONU 1982, han sido reiterados. Lo mismo aconteció con los principios de la ONU en favor de la gente envejecida, adoptados por la Asamblea General de 1991, que habían definido líneas de acción en las áreas de la independencia, participación, cuidado, dignidad y autorrealización(2)

Desafortunadamente en el mundo, se ha registrado un aumento en el número de casos de enfermedades crónico-degenerativas y México no es la excepción, ya que en las últimas dos décadas las estadísticas de mortalidad, denotan que las muertes que se registran al año, se debieron a dichas enfermedades, por lo tanto, los prestadores de servicios de atención médica,

tienen que hacer frente a los problemas y complicaciones de los enfermos en situación terminal; es en este contexto en el que los cuidados paliativos adquieren gran relevancia.

En el ámbito de la atención médica, se sabe que las enfermedades crónico-degenerativas, son aquellas que se caracterizan por ser incurables, progresivas, invalidantes e irremediablemente fatales, se encuentran intrínseca e inevitablemente ligadas con el dolor, el sufrimiento y el deterioro progresivo e irreversible de la calidad de vida de quien las padece; sin embargo, no es únicamente el enfermo el que sufre los estragos de dichas enfermedades, familiares y personas que los rodean afectivamente, también sufren una alteración en sus vidas y de alguna manera comparten y les afecta ese sufrimiento y dolor.

Una de las finalidades que persigue el derecho a la protección de la salud es la prolongación y el mejoramiento de la calidad de la vida humana. En correspondencia con lo anterior, resulta pertinente mencionar que el dolor es una de las principales y más frecuentes manifestaciones de las enfermedades, su presencia puede llevar a cualquier persona a un estado tal de sufrimiento y desesperación, que su entorno social y afectivo es confinado a un último plano, provocando con ello el deterioro de la calidad de su vida personal y, por lo tanto, de su condición como ser humano.

Resulta pertinente mencionar que en gran parte de nuestro Sistema Nacional de Salud, aún prevalece la visión de que la obligación del médico es hacer todo lo que esté a su alcance para curar a su paciente; sin embargo, es posible que con ello se llegue al extremo de ejecutar actos de obstinación terapéutica hacia los enfermos que cursan una enfermedad en situación terminal, ya que pueden ser practicadas o instrumentadas acciones de atención médica, que resulten dolorosas y que no necesariamente ayudan a curar al paciente, ni a mejorar su calidad de vida y mucho menos a prolongarla ya que, por el contrario, pueden contribuir a hacer más larga su agonía y sufrimiento.(3)

Es por lo anterior, que en 1990 la OMS definió Cuidados Paliativos como "el cuidado activo total de los pacientes cuya enfermedad no responde ya al tratamiento. Tiene prioridad el control del dolor y de otros síntomas y problemas de orden psicológico, social y espiritual. El objetivo de los

cuidados paliativos es proporcionar la mejor calidad de la vida para los pacientes y sus familiares". (4)

Asimismo, cuidados paliativos se definen no sólo a partir de un tipo determinado de enfermedad, sino que, potencialmente, se aplican a pacientes de todas las edades, basados en una evaluación específica de su diagnóstico y necesidades probables. Además, tienen como foco central alcanzar la mejor calidad de vida posible para cada paciente y su familia, lo que implica la atención específica en el control de los síntomas y la adopción de un acercamiento holístico que tome en cuenta las experiencias de la vida de la persona y su situación actual. Abarcan la persona que está muriendo y sus allegados -familiares y amigos-, exigiendo una atención especial en la práctica de una comunicación abierta y sensible con los pacientes, familiares y cuidadores. (5)

Los médicos y otros profesionales del cuidado deben respetar la *autonomía* del paciente, aceptando sus prioridades y sus objetivos, no ocultando la información solicitada por el paciente y respetando sus deseos de no ser tratado cuando esta intervención es sólo una prolongación del proceso de morir. Deben medir cuidadosamente las ventajas del tratamiento (*beneficencia*) y evaluar los riesgos y beneficios de cada decisión clínica (*no-maleficencia*) para prevenir el tratamiento fútil, que no se condice con los objetivos de la prevención: cura, cuidado, rehabilitación y superación del dolor.(6)

En México La Ley General de Salud 2016 Título octavo Bis De los Cuidados Paliativos a los Enfermos en Situación Terminal, Artículo 166 Bis 1 – III define como Cuidados Paliativos al cuidado activo y total de aquéllas enfermedades que no responden a tratamiento curativo. El control del dolor, y de otros síntomas, así como la atención de aspectos psicológicos, sociales y espirituales. En su fracción IX define como Tratamiento del dolor a todas aquellas medidas proporcionadas por profesionales de la salud, orientadas a reducir los sufrimientos: físico y emocional producto de una enfermedad terminal, destinadas a mejorar la calidad de vida. (7)

Señala, además, en el Capítulo IV De los Derechos, Facultades y Obligaciones de los Médicos y Personal Sanitario, Artículo 166 Bis 16 que los médicos tratantes podrán suministrar fármacos paliativos a un enfermo en situación terminal, aun cuando con ello se pierda estado de alerta o

se acorte la vida del paciente, siempre y cuando se suministren dichos fármacos paliativos con el objeto de aliviar el dolor del paciente. Podrán hacer uso, de ser necesario de acuerdo con lo estipulado en la presente Ley de analgésicos del grupo de los opioides. En estos casos será necesario el consentimiento del enfermo. (8)

En el caso del dolor, pese a ser el síntoma más temido, no es el único problema que puede aquejar al paciente, otros síntomas como la disnea, el delirium, el síndrome anorexia-caquexia-astenia, además de diferentes condiciones consideradas como Urgencias Paliativas deben ser conceptualizadas como parte del manejo cotidiano de estos casos. El objetivo último del manejo sintomático es mejorar las condiciones de vida y la calidad de muerte en este grupo de enfermos. (9)

Es frecuente que en los enfermos de fases terminales se presente dolor intenso u otros síntomas como dificultad respiratoria, ansiedad, agitación, confusión mental, entre otros. Para el manejo de estas situaciones generalmente es necesario utilizar fármacos como la morfina, que puede producir disminución en la presión arterial o depresión respiratoria, u otros fármacos que reducen el grado de vigilia o incluso privan al paciente de la conciencia.

El uso de este tipo de terapias suele generar dudas en la familia y/o en el equipo de salud, pues se teme que los efectos negativos de éstas puedan implicar una forma de eutanasia. Ante esta inquietud se debe recordar que existe un principio ético (llamado voluntario indirecto o doble efecto), que señala las condiciones que deberían darse para que un acto que tiene dos efectos—uno bueno y uno indeseable— sea lícito.(10)

Las condiciones del doble efecto son: que la acción sea por sí misma buena o al menos indiferente, que el efecto malo previsible no sea directamente buscado sino tolerado, que el efecto bueno no sea causado inmediata y necesariamente por el malo y que el bien buscado sea proporcional al eventual daño producido. Por tanto, es necesario distinguir claramente entre el acto en sí, la intencionalidad de la acción, el efecto deseado y los efectos secundarios. En circunstancias urgentes y ante un síntoma refractario, es por tanto éticamente lícito incluso privar al paciente de la conciencia, cuando otros métodos han sido ineficaces, en aras del control sintomático y de evitar sufrimiento innecesario al paciente y su familia. (11)

La Tercera Sección del Consejo de Salubridad General 2014 Capítulo 3 establece que el dolor es una experiencia sensorial y emocional no placentera que se asocia a un daño a los tejidos real, potencial o descrito en términos de dicho daño de acuerdo a la Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor (IASP por sus siglas en inglés). Siendo el objetivo primario del tratamiento el control del mismo, ya que disminuye la actividad física, el apetito, el sueño, la pérdida del control en sí mismos y la pérdida de la calidad de vida. (12, 13)

El dolor se clasifica en dos tipos:

* **No relacionado con cáncer;** dura al menos 3 – 6 meses o persiste más allá del tiempo esperado para la cicatrización de los tejidos o la resolución de la enfermedad subyacente. El objetivo en este tipo de dolor es mantener la funcionalidad física y mental del paciente mejorando su calidad de vida, utilizando abordaje multimodal y medidas intervencionales, utilizando además, combinación precisa de fármacos que actúan sobre los componentes nociceptivo y neuropático logrando sinergia farmacológica. (14)

Causas: neuropatías periféricas, musculoesquelético, otros orígenes.

***Relacionado con cáncer:** se trata de una consecuencia frecuente y muy temida por los pacientes y sus familiares, representa 30 – 45% de los pacientes desde el diagnóstico y estadio intermedio referido como moderado a severo. En promedio 75% de los pacientes con cáncer avanzado presentan dolor. De los pacientes con cáncer y dolor el 40 – 50% lo reportan como moderado a severo, 25 – 30% como severo. Se estima que más del 80% de los pacientes con cáncer presentan dolor antes de morir. (15)

Dentro de las causas de este tipo de dolor se encuentran: mecánicas (crecimiento tumoral, efectos de tratamiento, otras) Puede estar además relacionado con otros síndromes: mecanismo nociceptivo (dolor visceral o somático), no nociceptivo (neuropático), dolor mixto.

De acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio y Tratamiento del Dolor (IASP por sus siglas en inglés) el dolor es una experiencia sensorial y emocional no placentera que se asocia a un daño a los tejidos real, potencial o descrito en términos de dicho daño. El objetivo primario del tratamiento del dolor es el control, ya que disminuye la actividad física, el apetito, el

sueño, la pérdida del control en sí mismos y la pérdida de la calidad de vida. El dolor es un síntoma y por lo tanto es subjetivo; en consecuencia, el reporte de dolor por parte del enfermo es suficiente razón para iniciar su manejo.(16)

La incapacidad para la comunicación verbal, no debe excluir la posibilidad de que el enfermo presente dolor. La evaluación del dolor como cualquier otra acción en medicina requiere de la realización de una historia clínica y exploración física minuciosa.

Es indispensable realizar una buena semiología del síndrome doloroso, y debe incluir: localización, temporalidad, severidad o intensidad, tipo de dolor, factores que lo exacerbaban y que lo mitigan, efecto del dolor sobre la capacidad funcional, fármacos empleados, estado psicoafectivo, urgencias o emergencias potenciales.(16)

La valoración inadecuada del dolor es un factor que frecuentemente condiciona un manejo analgésico erróneo. El dolor se valora mediante los reportes del paciente, de esta manera, aquellos que tienen dificultad para comunicarse con el médico, o que sufren delirium o demencia, tienen un alto riesgo de ser valorados erróneamente, y, recibir un esquema analgésico deficiente. La severidad o intensidad del dolor puede ser documentada mediante escalas unidimensionales, entre las que se encuentran: Escala Visual Análoga (EVA) La evaluación del paciente con dolor necesita la identificación de urgencias o emergencias potenciales que requieran atención inmediata, por ejemplo: metástasis cerebrales o leptomeningeas, oclusión o perforación intestinal, compresión medular, fracturas, infecciones de tejidos blandos con destrucción extensa, otros.(17) (18)

El manejo del dolor oncológico sigue siendo una preocupación mundial, pues desafortunadamente, suele ser tratado de manera incorrecta. Durante los últimos años han ocurrido grandes progresos en el tratamiento del dolor por cáncer. Hay un mejor entendimiento de la farmacología de los analgésicos opioides y han mejorado las técnicas que permiten la administración de fármacos para los pacientes, así como su manejo en el domicilio. Es preferible tratar el dolor con una combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas y dependiendo del tipo de dolor. Algunos tipos de dolor responden bien a una combinación de un analgésico opioide y uno no opioide. Otros tipos de dolor mejoran con la combinación de un

corticoide y un opioide. El dolor neuropático por ejemplo, presenta una baja respuesta a los opioides y no opioides, pero se puede aliviar con antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivos.

Es importante siempre tener en cuenta el tipo dolor, de no ser así éste puede ser intratable. Un adecuado entendimiento de los mecanismos causantes del dolor es indispensable para la planeación de un régimen de tratamiento. Dentro de los principios, objetivos y responsabilidades, médicas, éticas y humanitarias para el manejo del dolor se encuentran: (18)

***Alivio del dolor “Analgésia”**: objetivo fundamental del tratamiento dirigido hacia la obtención de una adecuada analgesia a través de la medición previa y durante al tratamiento o durante los ajustes que se hagan a las dosis. La vigilancia continua de la analgesia garantiza el buen uso de los analgésicos opioides y evita su desvío. (19)

* **Prevenir y minimizar efectos colaterales**: es fundamental mediante la utilización adecuada de las drogas adyuvantes y la óptima dosificación del opioide, los efectos colaterales del tratamiento tales como somnolencia, náuseas, constipación, boca seca y otros, sean reducidos al mínimo o eliminados. Muchos de estos efectos son incluso esperados y se deberán de prevenir.

* **Mantener la más alta calidad de vida**: La gran mayoría de los pacientes desean liberarse del dolor, pero al mismo tiempo ser capaces de comunicarse adecuadamente con sus familiares y seguir, en lo máximo posible, haciendo su vida habitual. La utilización innecesaria de dosis excesivamente altas de opioides o su combinación con otros medicamentos de efecto sedante frecuentemente resultan en somnolencia o confusión. La presencia de efectos colaterales o de algún evento adverso deberán ser monitoreados frecuentemente, durante el curso del tratamiento. (20)

* **Tratamiento de causas subyacentes** (siempre que pueda trate las causas, esto mejorará el dolor).

* **Medidas generales:** estrategia terapéutica general, modificar estilo de vida, terapia psicológica, electroestimulación terapias complementarias; masajes, aplicación de frío calor, técnicas de respiración y relajación, etc.

***Medidas farmacológicas.** Dentro del grupo de medicamentos utilizados en cuidados paliativos indicados por la OMS para El Comité de Expertos en Selección y Uso de Medicamentos Esenciales recomienda que se consideren esenciales todos los fármacos citados en *Cancer Pain Relief: with a Guide to Opioid Availability*, 2a edición. Ginebra: OMS 1996. (20)

***Paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos:** fármacos útiles para el alivio del dolor agudo y crónico generado por diversas causas (ej. trauma, cirugía, artritis y cáncer). Sin embargo, en el manejo del dolor moderado a severo tienen escasa utilidad; el principal motivo es que con ellos se alcanza rápidamente un efecto techo, esto es, que después de alcanzar una cierta dosis tope no se observa un incremento en la analgesia, pero sí se observa un incremento en los efectos tóxicos.

Opioides: dentro de este grupo de medicamentos, la morfina se considera la piedra angular del tratamiento del dolor por cáncer, de intensidad moderada a severa, por su efectividad, fácil determinación y favorable relación riesgo-beneficio, gran variedad de rutas de administración, excelente eficacia, mínima incidencia de toxicidad, comparada con otros opioides, y bajo costo. Los opioides producen analgesia por la unión a receptores específicos, ubicados dentro y fuera del SNC. La mayoría de los pacientes necesitarán opioides para analgesia antes de morir. Los analgésicos opioides se clasifican, según la afinidad a receptores específicos:

-Agonistas Puros: Morfina, hidromorfona, codeína, oxicodona, hidrocodona, metadona y fentanilo

-Agonistas Antagonistas Mixtos: Nalbufina

-Agonistas-antagonistas Parciales: Buprenorfina (20)

Los pacientes que reciben opioides agonistas puros no deben recibir agonistas-antagonistas mixtos, porque pueden precipitar síndrome de abstinencia e incremento del dolor.

Las medidas farmacológicas son base para el control del dolor oncológico según la escalera analgésica diseñada por la OMS la cual tiene una eficacia del 76% y lo clasifica de la siguiente manera:

- **Dolor leve:** analgésicos no opioides (antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol).
- **Dolor moderado:** opioides débiles (tramadol, codeína) y de ser necesario algún adyuvante (esteroides, antiepilépticos, antiinflamatorios no esteroideos).
- **Dolor severo:** opioides potentes (morfina, hidromorfona, metadona), siendo la morfina oral el estándar y al igual que en el dolor moderado, de ser necesario, podrán emplearse adyuvantes (21)

Existen condiciones conocidas de mal pronóstico para el manejo del dolor oncológico, entre las que se encuentran: dolor neuropático, dolor incidental, escalada rápida de opioides y trastornos afectivos (depresión y ansiedad).

Los principios básicos para el manejo de dolor por cáncer son:

a) Opioides orales (siempre y cuando sea posible).

b) Manejo de rescate de opioides para dolor irruptivo.

c)Coadyuvantes analgésicos (incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiepilépticos y antidepresivos).

d)Tratamiento profiláctico para náusea y estreñimiento.

e)Técnicas intervencionistas para el control del dolor, que se realizarán en unidades que cuenten con clínicas del dolor.

f) Cirugía, radioterapia y quimioterapia paliativa en circunstancias clínicas específicas (21)

La prescripción del fármaco opioide se realiza de la siguiente manera:

Tipo de opioide:

*Dolor leve: pueden ser tratados con opioides débiles.

*Dolor moderado a severo: opioides potentes

*No es regla que se inicie siempre con uno suave y posteriormente uno potente

*Pacientes que requieren opioide parenteral, antes de pensar en el tipo, deberá preguntárseles cuáles han recibido previamente (pueden haber experimentado toxicidad o ausencia de analgesia con el que usted piensa prescribir).

***Dosis:** debe ser ajustada en cada caso, en particular, para la obtención de la analgesia con aceptable nivel de efectos colaterales.

*Dosificación típicamente requiere ajustes al paso del tiempo.

*Buprenorfina y fentanilo de liberación transdérmica no existe dosis tope o máxima recomendada para agonistas puros, siendo dosis grandes de morfina (algunos miles de miligramos cada 4 horas pueden ser necesarios para el dolor severo). (22)

*El alivio del dolor efectivo puede estar acompañado por prevención anticipada del dolor, pues muchos pacientes tienen persistencia o dolor diario, por lo cual, es importante el uso de opioide a horarios regulares y no sólo en caso necesario, es decir “dolor constante, medicación constante”.

En México contamos con opioides débiles como: clorhidrato de tramadol y tramadol + paracetamol cuya vía de administración ideal es la oral, debido a su facilidad de administración, independencia y por costo. (22)

En caso de que el paciente presente imposibilidad para esta vía están como alternativas las vías menos agresivas como la rectal, la transdérmica o parenteral, la de elección es la subcutánea. Si el paciente ya tiene una vía intravenosa accesible puede ser utilizada aunque aumenta el riesgo de flebitis en caso de vías periféricas. Los opioides intramusculares están proscritos por el riesgo de infección en el sitio de aplicación, por el grado de inmunodeficiencia en muchos de ellos y del dolor que provocan, debido a la administración frecuente. En cuanto a las vías de administración se debe de tomar en cuenta que la dosis oral es entre 2 a 3 veces mayor que la dosis parenteral (3/1), dado el rápido metabolismo de los opioide en el hígado (paso pre-hepático), posterior a su administración oral. (23)

Cuando un medicamento se indica vía oral su prescripción debe ser de acuerdo a un horario para asegurar un buen nivel plasmático. Los opioides que deben ser prescritos cada 4 a 6 horas, son morfina, codeína, oxicodona e hidromorfona de liberación inmediata. Los opioides que deben ser prescritos cada 6 a 8 horas, son: buprenorfina, tramadol y tramadol de liberación prolongada cada 12 a 24 horas y oxicodona de liberación prolongada, hidromorfona de liberación prolongada de 12 a 24 horas, tapentadol de liberación prolongada de 12 a 24 horas. (23)

Tapentadol

Analgésico opioide agonista Mu, con una afinidad al receptor aproximadamente 44 veces menor que la de la morfina. Inhibe la recaptura de noradrenalina (NA), e incluso in vitro se ha demostrado una débil inhibición de recaptura de serotonina. Aunque la afinidad Mu es considerablemente menor que la de la morfina, la potencia únicamente resulta de 2 a 3 veces menor. Esto por el efecto inhibidor de NA

Tiene una biodisponibilidad oral de 32%, lo cual significa que aproximadamente la tercera parte de la dosis administrada vía oral alcanzará la circulación sistémica. El volumen de distribución (Vd) es de 540 L. El volumen de distribución en estado estable (Vdss) es 4-6 veces el tiempo de ésta.

Su metabolismo es hepático (conjugación) sin metabolitos activos. No inhibe ni induce isoformas del citocromo P540, lo cual es una ventaja ya que implica menos interacciones medicamentosas. Tiene una eliminación de primer orden no saturable y una excreción renal. Los alimentos no interfieren con su absorción. Se ha estudiado en diversos modelos de dolor: dolor agudo postquirúrgico, polineuropatía diabética dolorosa. Se postula que tenga propiedades antialodínicas y antihiperalgésicas, lo cual lo hace ideal en modelos de dolor neuropático. Se ha comparado en dolor agudo con oxycodona, exhibiendo resultados similares pero con un mejor perfil gastrointestinal.

Cuenta con un mejor perfil gastrointestinal, y en general menos efectos adversos que el tramadol. Esto se explica por la nula o débil acción sobre la recaptura de serotonina. Tiene un inicio de acción de 30 minutos, lo cual es ventaja sobretodo en contexto de dolor incidental. No inhibe el citocromo P450 por lo cual las interacciones medicamentosas son un menor problema que con el tramadol. Específicamente, se ha estudiado su uso concomitante con naproxeno, ASA y paracetamol y se ha demostrado que la concentración plasmática no se altera. Un evento adverso importante en algunos opioides es la tolerancia (necesidad de incrementar las dosis para alcanzar un mismo efecto). Se postula que con el tapentadol no hay desarrollo de tolerancia o, por lo menos no se ha descrito hasta el momento. También se sugiere menos constipación con respecto a la oxycodona y tramadol. Una desventaja es su costo elevado comparándolo con el tramadol. (24)

Los efectos adversos más comunes son náusea, mareo, boca seca, somnolencia, fatiga, cefalea. También puede presentarse, aunque menos frecuentemente depresión respiratoria, apnea, convulsiones, espasmo biliar, bradicardia.

Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria, íleo paralítico o que se encuentren tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), o que lo hayan hecho en los últimos 14 días.

Tramadol

Opioide débil que se ubica en el segundo peldaño de la escalera analgésica de la OMS. Útil en el control del dolor moderado.

Farmacocinética

Absorción oral significativa, con concentraciones séricas máximas que se alcanzan cerca de las 2 horas; biodisponibilidad oral cercana al 70%, que aumenta hasta 90-100% durante la administración oral múltiple. Se ha reportado que esto puede ser el resultado de un proceso de saturación del efecto del primer paso hepático. Volumen de distribución de 2.7 lt/kg, lo cual indica amplia difusión en fluidos y tejidos corporales. Su vida media es de 6 horas y de 7.5 horas para los metabolitos activos y se requieren dos días para lograr concentraciones estables, con dosificaciones de 100 mg por vía oral cuatro veces al día.

Biotransformación y excreción Sufre reacciones de biotransformación, incluyendo la O-Y N-desmetilación y se excreta por vía renal. Adicionalmente, estos metabolitos sufren reacciones de conjugación. El metabolito O desmetilado contribuye a su efecto analgésico, de este metabolito existen dos isómeros. Luego de la administración oral de Tramadol, el 90% se excreta por riñón y 10% por las heces. (24)

Farmacodinamia

Múltiples mecanismos de acción que contribuyen a su efecto analgésico. Químicamente, es una mezcla racémica, uno de sus isómeros, el *levo*, es capaz de inhibir la recaptación de

norepinefrina y de estimular receptores alfa 2 en el asta dorsal de la médula; a su vez, el isómero dextro inhibe la recaptación de serotonina en el asta dorsal de la médula e interacciona con los receptores μ .

Mecanismo de acción múltiple, no revertida en su totalidad por Naloxona. Provee efectividad en dolor neuropático. No se ha descrito efecto techo, pero debido a sus efectos colaterales se recomiendan dosis máximas de 400 mg en 24 horas en adultos jóvenes. Para evitar efectos adversos, se recomiendan la titulación al inicio del tratamiento iniciando con dosis de 0,5 mg/kg cada 6 horas y, dependiendo de la respuesta analgésica y efectos adversos aumentar hasta 2 mg/kg cada 6 horas. En caso de requerir más de 400 mg, pasar a un opioide fuerte. Tramadol debe administrarse concomitantemente con antieméticos y laxantes, a fin de prevenir vómitos y constipación. Su uso debe ser evitado en pacientes con epilepsia, con historial de convulsiones o en pacientes con un riesgo reconocido para convulsiones como traumas craneoencefálicos, desórdenes metabólicos, síndrome de abstinencia de drogas o de alcohol o infecciones del SNC.

No debe ser usado en pacientes que reciben inhibidores de la Monoamino Oxidasa (MAO); se debe tener precaución con Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (IRS) y con antidepresivos tricíclicos, puesto que aumentan el riesgo de convulsiones y del síndrome serotoninérgico.(24)

Oxicodona

Opioide semisintético, sin techo terapéutico, agonista puro de receptores μ y κ . Utilizado en dolor moderado y severo ubicado en el tercer peldaño de la escalera analgésica de la OMS.

Farmacocinética

Se absorbe por vía oral, tiene un primer paso hepático y su biodisponibilidad es 60-87%. Los comprimidos de liberación retardada tienen un patrón de absorción gastrointestinal bifásico: una fase rápida (38% del comprimido) de una hora de duración con un pico plasmático a los 37 minutos; y una segunda fase de liberación lenta (62% restante) que alcanza niveles plasmáticos más elevados en el plazo de 6.2 horas. Entre 15 minutos a dosis altas y 45 minutos a dosis bajas, el 75% de los pacientes comienza a presentar alivio del dolor.

Su volumen de distribución es de 2 lts/kg, posee la suficiente liposolubilidad para sobrepasar el agua corporal total y alcanza sitios más distantes. Su vida media es de 2.6 horas, por lo que para alcanzar concentraciones estables se requiere que transcurran 12 horas luego de iniciado el tratamiento.

Su vida media plasmática es de 3-5 horas y alcanza niveles estables en 24-36 horas; fijación a proteínas de 38-45%. Se biotransforma a nivel hepático por reacciones de O desmetilación que generan metabolitos inactivos que son posteriormente eliminados por la vía renal; parte del compuesto original es eliminado por esta misma vía. Se metaboliza en el hígado por el sistema enzimático citocromo P-450 (CYP3A4 y CYP2D6) a noroxicodona (analgésico débil a concentraciones elevadas) y oximorfona (analgésico potente a concentraciones bajas), que no contribuyen al efecto farmacológico. En insuficiencia hepática avanzada hay una alteración relevante de la enzima que obliga a la reducción de la dosis. La eliminación es por vía renal el 8-14% en forma de oxycodona y el resto como noroxicodona y oximorfona. La eliminación renal del fármaco se modifica muy ligeramente en personas mayores de 65 años, por lo que no es necesario reducir la dosis. En presencia de insuficiencia hepática o renal grave es necesaria la reducción de la dosis. (24)

Farmacodinamia

Se considera un agonista de receptores μ , capaz de inducir un efecto analgésico significativo, cuya intensidad se relaciona con la dosis. La dosificación debe ser individualizada y está indicada en dolor severo. En pacientes no expuestos a opioides previamente se debe iniciar con medicamentos de liberación inmediata; si se dispone de oxycodona de liberación inmediata administrar dosis de 5 mg cada 4 horas. Si el paciente presenta comorbilidades, indicar la misma dosis cada 6 horas.

Titulación individual adecuada: si en la evaluación de 24 horas no hay mejoría, sumar las dosis de rescate o aumentar 25-50% según dosis de inicio. Continuar con oxycodona de liberación prolongada. La dosis equianalgésica, a dosis única de 1mg de oxycodona oral corresponde a 2 mg de morfina oral (relación 1:2). Se ha demostrado la efectividad de oxycodona en dolor neuropático. Puede interactuar con la sertralina y la fluoxetina, inhibidores potentes de la enzima citocromo P-450-CYP2D6.

Fentanilo

Agonista de receptores μ , disponible para la administración por las vías oral transmucosa, parenteral, transdérmica y epidural. Se ubica en el tercer peldaño de la escalera analgésica de la OMS.

Farmacocinética

Derivado de fenilpiperidinas, con dos anillos aromáticos, hace de este compuesto una sustancia de gran solubilidad en lípidos, lo que le permite atravesar las mucosas, membranas celulares y la piel. Útil en el alivio del dolor interrecurrente. La concentración plasmática máxima para analgesia se alcanza en aproximadamente 5 minutos después de su administración intravenosa. Parches transdérmicos de liberación continua (72 horas) proporcionan concentraciones estables del fármaco y permiten un adecuado control del dolor basal, aunque no se recomiendan en dolor agudo. Se puede administrar en infusión subcutánea continua por su solubilidad, buena absorción y no irrita los tejidos.

El volumen de distribución del fentanilo es de 4 lt/kg, lo cual implica que el producto tiene una distribución que sobrepasa los compartimentos acuosos del cuerpo. Su vida media es de 3.7 horas aproximadamente, lo que implica que luego de la administración de una sola dosis por vía parenteral, el producto desaparecerá del organismo en 18 horas. Esto no es válido para la vía transdérmica, porque al liberarse en forma continua, repone el fármaco eliminado.

Tiene un primer paso hepático, vía citocromo P450 3A4 para formar norfentanil, metabolito inactivo; vía hidrólisis genera dos metabolitos adicionales. Se elimina por vía renal y no hay transformación a nivel de la piel. Sus concentraciones a nivel central disminuyen, luego de una sola dosis, como consecuencia de la influencia del fenómeno de redistribución hacia depósitos grasos.

Farmacodinamia

Agonista de los receptores μ con efectos analgésicos y sedantes. Efecto analgésico cien veces más potente que morfina. Administración conjunta de fentanilo con inhibidores enzimáticos como ritonavir y ketoconazol, puede incrementar significativamente las concentraciones plasmáticas o

inducir efectos opioides prolongados, incluyendo depresión respiratoria potencialmente fatal; esto puede suceder aun con los parches transdérmicos. Cuando el fentanilo se administra en formas farmacéuticas bucales, se debe evitar la ingestión de jugo de toronja. (24)

Buprenorfina

Opioide semisintético derivado de la tebaína, con alta liposolubilidad. Su peso molecular y configuración estructural aumentan su penetración tisular por vía transmucosa y transdérmica.

Farmacocinética

Buena absorción por sus diferentes vías de administración, con una biodisponibilidad oral baja y lenta disociación, que se traduce en una duración de acción de 6 horas. La liposolubilidad le permite una absorción excelente por la barrera cutánea, por lo cual se administra en parches matriciales transdérmicos, con una duración de acción prolongada de 3 días y con un inicio de acción relativamente lento (12 a 24 horas). Su administración transdérmica evita el metabolismo de primer paso.

Se distribuye ampliamente hacia la circulación plasmática, uniéndose en un 96% a las proteínas del plasma. Se metaboliza por vía hepática, se transforma principalmente a buprenorfina glucurónido y, en forma parcial a norbuprenorfina, cuya difusión en el cerebro es muy baja. La excreción biliar es su vía de eliminación principal, independientemente de la vía de administración. Dos tercios del fármaco se eliminan inalterados por las heces y un tercio se elimina sin cambios o de-alquilado a través del aparato urinario; posee circulación entero-hepática. La norbuprenorfina brinda una eficacia antinociceptiva similar a la buprenorfina, con una actividad analgésica dosis-dependiente. La farmacocinética de la buprenorfina no se altera con la edad ni en pacientes con disfunción renal, no necesita reajuste de dosis en insuficiencia renal terminal y puede ser usada en pacientes con diálisis. (24)

Farmacodinamia

Se clasifica como un agonista parcial de los receptores opioides μ , con una actividad intrínseca que no llega a ser en ningún caso del 100%, pero con una alta afinidad por estos receptores. Posee actividad antagonista sobre los receptores κ . Actúa como agonista de los receptores delta (δ), pero con una potencia 10 veces menor que sobre los receptores μ y κ . Acción analgésica

eficaz de la buprenorfina se alcanza con una ocupación de receptores relativamente baja, aproximadamente 5-10%.

Posee curva dosis-respuesta lineal sin efecto “techo” para la analgesia, pero sí para la depresión respiratoria. La depresión respiratoria producida por buprenorfina responde solo parcialmente a dosis habituales de naloxona (0,2-0,4 mg), sin embargo, puede ser completamente revertida con dosis repetidas (> 1 mg) o con infusión continua a altas dosis. Algunos opioides pueden inducir hiperalgesia, a menudo después de breves periodos de exposición, sin embargo la buprenorfina ha demostrado un efecto antihiperálgico que persiste después de la analgesia, lo cual podría ser explicado por un efecto mediado vía antagonismo en los receptores κ . Tiene interacciones con los inhibidores de la MAO, medicamentos que depriman el SNC y con alcohol. (24)

La constipación relacionada al fármaco se presenta en 1-5% de usuarios. Se han descrito también náusea (incidencia menor con la presentación transdérmica que con morfina), mareo, cefalea, fatiga, boca seca.

La disfunción cognitiva parece ser menor; comparada con otros opioides como morfina, oxicodona, metadona o fentanilo representando menor riesgo de caídas y fracturas asociadas a su uso.

Lesiones dérmicas ocurren con frecuencia de 30%, presentándose como eritema (26.6%) y prurito (23.2%) éstas son transitorias en cuanto a duración, estudios a largo plazo muestran menor incidencia, con un pico de tiempo de aparición hasta en un mes de iniciada la terapia.

Prolongación del QTc, a pesar de una potencia de 75-100 veces menor de prolongar este intervalo respecto a metadona se recomienda no exceder el sistema de liberación de 20 mcg/hr por riesgo de prolongación de esta medición. Contrario a otros opioides no se ha demostrado espasmo del esfínter de Oddi.

Debido a que los medicamentos suelen no ser inocuos es importante tomar en cuenta la posibilidad de experimentar durante el tratamiento eventos adversos, entendiéndose éste de la siguiente manera. (24)

Morfina

Prototipo de los analgésicos opioides. Carecer de techo analgésico, se ubica en el tercer escalón de la escalera de la OMS y se usa para dolor severo

Farmacocinética

Vía oral realiza un primer paso hepático, por lo que su disponibilidad es del 20-30%. La variación inter-individual de su biodisponibilidad es de 4 a 6 veces. Se absorbe en el intestino delgado, permitiendo su administración en forma de tabletas y soluciones. Las vías subcutánea, intravenosa, intratecal, epidural, intra-articular y rectal, constituyen otras opciones para su administración. No puede ser administrada por las vías nasal, sublingual ni transdérmica por ser un medicamento hidrofílico.

Distribución

Su volumen de distribución es de 3.3 +/- 0.9 lt /kg, se distribuye ampliamente en los diferentes tejidos corporales. Debido a su metabolismo y a su vida media de 2-4 horas, luego de una dosis única, a las 24 horas no se observan concentraciones plasmáticas significativas, pero debido a su volumen de distribución accede al SNC y Sistema Nervioso Periférico.

Se biotransforma por reacciones de glucuronización al glucurónido 6 de morfina (G-6-M), metabolito con actividad analgésica y al glucurónido 3 de morfina (G-3-M); ambos logran atravesar la barrera hematoencefálica. El G-3-M posee muy poca o ninguna actividad analgésica; sin embargo, se señala como el metabolito responsable de los efectos de toxicidad en el SNC que incluyen excitación, alucinaciones y fenómenos de hiperalgesia.

Se elimina por vía renal, por lo cual no debe administrarse en pacientes con falla renal. Los metabolitos conjugados están expuestos a recirculación enterohepática, por lo cual una pequeña fracción del fármaco puede aparecer en heces. De los receptores identificados para opioides, morfina es capaz de interactuar con los receptores μ y κ , ambos están acoplados a proteínas G y presentan una extensa distribución no solo a nivel central sino periférico. (24)

Farmacodinamia

Tiene efecto en el asta dorsal y la sustancia gris periacueductal a partir de la cual, activa vías descendentes. La interacción con receptores μ disminuye la motilidad del intestino e incrementa el tono de los esfínteres. Este efecto constituye un evento adverso asociado a constipación que se produce con todos los opioides que son agonistas μ . De la interacción con estos receptores se produce un efecto analgésico en el dolor agudo y crónico, en especial en dolor nociceptivo, y se considera menos eficaz en el manejo del dolor neuropático. La morfina alivia el componente afectivo del dolor, probablemente por acciones a nivel del sistema límbico, donde también se encuentran estos receptores

Dosis

La vía de elección para la administración de morfina es la oral. La dosis inicial para adultos por esta vía es 5 mg cada 4 horas. Si el paciente es mayor de 60 años o presenta comorbilidades, se debe administrar cada 6 horas. La morfina de liberación inmediata inicia su acción a los 20 minutos una vez administrada y alcanza niveles máximos a los 60 minutos; la vida media de eliminación en pacientes con función renal normal es de 2 horas y la acción dura entre 3 y 6 horas. La presentación de liberación prolongada debe administrarse dos veces al día, tiene un inicio de acción de 1 a 2 horas, la vida media de eliminación es de 3 a 6 horas y las concentraciones plasmáticas se mantienen en forma sostenida por 12 horas. La dosis intravenosa de titulación de morfina es de 0,1 mg/kg en pacientes adultos y se reduce a 0,05 mg/kg en mayores de 60 años o en presencia de comorbilidades. La dosificación de rescate es el 10% de la dosis total diaria. La potencia relativa de morfina intravenosa a morfina oral es 1:3 y la subcutánea 1:2. Por tanto, si se desea hacer cambio de vía de administración parenteral a oral, la dosis debe multiplicarse por tres.

La administración de morfina por vía intravenosa produce un efecto analgésico inmediato y la dosis debe ser la tercera parte de la administrada por vía oral.

Los inhibidores enzimáticos tipo ketoconazol o los inductores enzimáticos como rifampicina pueden alterar los niveles plasmáticos de morfina. (24)

Evento Adverso (EA)

De acuerdo con la OMS: "Cualquier ocurrencia médica desafortunada en un paciente o sujeto de investigación clínica a quién se le administró un medicamento y que puede o no tener una

relación causal con este tratamiento”. Es decir, cualquier signo, síntoma, síndrome o enfermedad que aparece o empeora en un sujeto (incluyendo resultados anormales de estudios de laboratorio y / o gabinete) durante o posterior al uso de un medicamento o producto. (25)

Clasificación de Evento adverso / Reacción adversa

Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica (severidad) en:

Leves: Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

Moderadas: Interfiere con las actividades sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

Graves (serias): Cualquier ocurrencia médica que se presente con la administración de cualquier dosis de un medicamento que ocasione lo siguiente:

- Pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente.
- Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria
- Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.
- Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido

Letal: Contribuye directa o indirectamente a la muerte del paciente.” Independientemente de la relación causa - efecto entre el producto y el evento, si el evento satisface cualquiera de los criterios anteriormente referidos, debe considerarse “grave (serio)” sin importar la fuente del informe

La Norma Oficial Mexicana 220 es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos. (26)

La obligatoriedad de la Norma implica que el incumplimiento en tiempo y forma de lo requerido en ella puede tener como consecuencia la aplicación de sanciones a los individuos o entidades responsables de reportar las Sospechas de RA/EA que no cumplan Actividades de la Farmacovigilancia (del notificador) Están dirigidas a la detección, evaluación, análisis, reporte, seguimiento, manejo (técnico y/o médico) de las sospechas de reacciones adversas que se presenten con el uso, abuso, mal uso, sobredosis y falta de eficacia, uso preventivo, diagnóstico y/o terapéutico de los medicamentos. Para contribuir óptimamente al cumplimiento de las actividades de FV, hay que considerar como un factor clave la difusión y fomento de la farmacovigilancia, así como el entrenamiento y capacitación de todo el personal que sea necesario. (27)

Es evidente que la polimedicación, los cambios en la farmacocinética y la atención simultánea por diferentes facultativos son factores que incrementan el riesgo potencial de interacciones farmacológicas en estos pacientes, lo cual tiene una gran repercusión sanitaria y puede suponer el fracaso terapéutico o la aparición de efectos adversos. En esto radica la importancia de conocer el tipo y la frecuencia con que se producen estas interacciones y la repercusión que tienen sobre la salud de estos enfermos, ya que podrían ser potencialmente evitables.

Es responsabilidad ética de todos los profesionales del cuidado de la salud, Instituciones de Salud públicas o privadas, de la industria farmacéutica, investigadores y unidades de investigación, etc., contribuir de forma activa en las tareas de farmacovigilancia en México en beneficio de toda la población.(27)

Considerando que la Norma Oficial Mexicana para la Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, es un documento de carácter oficial, a continuación se enlistan los objetivos de la misma:

- 1- Facilitar la comprensión y realización de las actividades de Farmacovigilancia, así como fomentar la cultura del reporte en nuestro país.
- 2- Definir los procedimientos que deben seguirse para que todas las Sospechas de RA /EA relacionados con la seguridad de medicamentos (productos aprobados para su comercialización o en investigación), dispositivos médicos, sustancias farmacéuticas, etc. (ingredientes activos de

origen químico o biológico), o excipientes, sean oportuna y adecuadamente notificados a las autoridades de salud SS

3- Guiar de manera clara para facilitar el llenado del formato de Notificación de Sospecha de Reacción Adversa

Tiempos “obligatorios” para someter Reportes de Sospechas de Reacción / Evento Adverso

De acuerdo con lo señalado en el numeral 5.5.2 de la Norma Oficial Mexicana 220

En la Atención médica.

- Las sospechas de reacciones adversas graves y letales deben ser reportadas hasta siete días naturales después de su identificación y no más de quince días si se trata de un solo caso; cuando se trate de tres o más casos iguales con el mismo medicamento o que se presenten en el mismo lugar, deben ser reportadas inmediatamente.

- Las sospechas de reacciones adversas leves o moderadas, deben reportarse en un periodo de 30 días naturales después de su identificación.

Recordando que la calidad y la veracidad de la información proporcionada en el reporte, permitirá evaluar la relación de causalidad entre el medicamento y la RA/EA, por consiguiente, analizar de manera objetiva cada reporte (28)

Para la exacta descripción y objetivo análisis del evento, se deben consignar los siguientes datos:

- Mencionar la fecha del término del Evento adverso, es decir, la fecha en la que todos los signos o síntomas desaparecieron (puede reportarse en un reporte de seguimiento).

- Especificar la duración del evento adverso, es decir después de la administración del medicamento cuanto tiempo duraron las manifestaciones clínicas.

- Proporcionar una breve descripción de las circunstancias relacionadas al evento: detalles clínicos, tratamiento del evento y respuesta.

Si se requirió algún medicamento para tratar el evento adverso deberá ser reportado Información sobre el medicamento sospechoso

Nombre Genérico

- Indicar nombre genérico del(os) fármaco(s) completo y correctamente escrito Denominación distintiva
- Proporcionar el nombre comercial del(os) fármaco(s) Laboratorio productor: • Proporcione el nombre del laboratorio (completo y correctamente escrito) que comercializa el producto Número de lote
- Si se dispone del dato, registrar el número de lote del producto que genera el reporte. Fecha de caducidad
- Escribir la fecha indicada en el empaque /producto si se dispone de la información Dosis diaria
- Indicar la dosis diaria, especificando intervalos de administración y tiempo de la misma. (28)

Criterios para valorar las consecuencias de la Reacción / Evento Adverso (RA /EA) son los siguientes:

Recuperado sin secuela: RA /EA terminó y el paciente tuvo capacidad de realizar nuevamente sus actividades cotidianas.

Recuperado con secuela: Dichas secuelas se asociaron a la RA /EA y pueden ser temporales o permanentes.

No recuperado: Esta opción deberá ser marcada en caso de que al momento del reporte la RA / EA se encuentre aún presente, y una vez que todos los síntomas terminen deberá notificarse con un reporte de seguimiento marcando la opción adecuada (recuperado con o sin secuela).

Muerte/ asociada a la reacción adversa: El paciente falleció, aparentemente, como consecuencia del evento adverso como tal.

Muerte/ fármaco pudo haber contribuido: Esta opción se refiere a que se sospecha que la muerte del paciente tiene relación causal con la medicación de referencia.

Muerte no relacionada al medicamento: En esta opción se descarta que la medicación haya contribuido a la muerte del paciente, es decir, no hubo relación causal positiva entre la medicación y la presencia del evento adverso.

No se sabe: desconocimiento del desenlace del evento adverso en el paciente.

Datos de la Sospecha del Evento adverso

-Indicar fecha en la que el primer signo o síntoma del Evento

- Proporcionar descripción de las circunstancias alrededor del evento, cronología de los signos, síntomas y detalles clínicos cuando se disponga de la información: resultados de procedimientos diagnósticos, resultados de estudios de laboratorio, etc., reportados en unidades internacionales. con los rangos de normalidad y las fechas de resultados, resultados de autopsia (especificar si se desconocen) y otros detalles del caso.
- Especificar el tratamiento y / o medidas que se utilizaron para contrarrestar el evento adverso (contramedidas) y respuesta del paciente a las mismas.
- Especificar si el Evento Adverso originó la hospitalización del paciente o prolongo la hospitalización.
- Consecuencias del Evento (29)

De acuerdo con el Modelo del Consejo de Salubridad General para la atención en salud con calidad y seguridad se establece como parte de la estructura indispensable el comité de farmacia y terapéutica del cual se deriva el subcomité de farmacovigilancia los eventos adversos se deben documentar en los formatos de reporte de caso y deben ser informados oportunamente de acuerdo a la NOM-220-SSA1-2012 (1) (3) (5)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Norma Oficial Mexicana 220 es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y profesionales de la salud, para los titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos y remedios herbolarios, así como para las unidades de investigación clínica que realizan estudios con medicamentos.

La obligatoriedad de la Norma Oficial Mexicana 220 implica que el incumplimiento en tiempo y forma de lo requerido en ella puede tener como consecuencia la aplicación de sanciones a los individuos o entidades responsables de reportar las Sospechas de RA/EA que no cumplan Actividades de la Farmacovigilancia (del notificador) Están dirigidas a la detección, evaluación, análisis, reporte, seguimiento, manejo (técnico y/o médico) de las sospechas de reacciones adversas que se presenten con el uso, abuso, mal uso, sobredosis y falta de eficacia, uso preventivo, diagnóstico y/o terapéutico de los medicamentos. Para contribuir óptimamente al cumplimiento de las actividades de FV, hay que considerar como un factor clave la difusión y fomento de la farmacovigilancia, así como el entrenamiento y capacitación de todo el personal que sea necesario.

Es responsabilidad ética de todos los profesionales del cuidado de la salud, Instituciones de Salud públicas o privadas, de la industria farmacéutica, investigadores y unidades de investigación, etc., contribuir de forma activa en las tareas de farmacovigilancia en México en beneficio de toda la población.

Considerando que la Norma Oficial Mexicana para la Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, es un documento de carácter oficial, a continuación se enlistan los objetivos de la misma:

- *Facilitar la comprensión y realización de las actividades de Farmacovigilancia, así como fomentar la cultura del reporte en nuestro país.
- Definir los procedimientos que deben seguirse para que todas las Sospechas de RA /EA relacionados con la seguridad de medicamentos (productos aprobados para su comercialización o en investigación), dispositivos médicos, sustancias farmacéuticas, etc. (ingredientes activos de

origen químico o biológico), o excipientes, sean oportuna y adecuadamente notificados a las autoridades de salud SS

- Guiar de manera clara para facilitar el llenado del formato de Notificación de Sospecha de Reacción Adversa

Debido a lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la incidencia de Evento Adverso Farmacológico secundario a la terapia analgésica con opioide en los pacientes del servicio de Cuidados Paliativos Hospitalizados en el Hospital Regional 1° de Octubre?

JUSTIFICACIÓN

Los cuidados paliativos son un derecho de la persona, reconocido internacionalmente, que ha de prestarse en 3 niveles de atención: primario (básico), secundario (consulta de equipos especializados) y terciario (atención a pacientes muy complejos que precisan hospitalización).

Es preciso definir las funciones que cada uno de estos 3 niveles debe desempeñar, la capacitación necesaria y los criterios de derivación de casos desde la atención primaria a los equipos de cuidados paliativos.

Los instrumentos básicos sobre los que se sustenta la práctica diaria de los cuidados paliativos son:

- El control de síntomas: reconocer, evaluar y tratar adecuadamente los numerosos síntomas que alteran el bienestar de los pacientes.
- El apoyo emocional y la comunicación con el enfermo, su familia y el equipo terapéutico, estableciendo una relación franca y honesta.
- Las modificaciones precisas en la organización que permitan el trabajo interdisciplinar y una adaptación flexible a las necesidades cambiantes de los pacientes.
- El equipo interdisciplinar con formación específica que permita el abordaje de los múltiples problemas y necesidades que se plantean en una situación de enorme complejidad como es la del paciente al final de la vida

Siendo entonces uno de los principales objetivos de los Cuidados Paliativos el control del dolor, son los opioides los fármacos que funcionan como piedra angular en el tratamiento analgésico oncológico.

Es por lo anterior que se debe poner ante todo la seguridad y calidad de vida en el enfermo terminal, entendida como «la ausencia de daño producido por el proceso de atención sanitaria, así como las estrategias destinadas a la prevención o minimización del mismo», es una dimensión esencial de la calidad de la atención sanitaria, y se ha convertido en una estrategia prioritaria del Sistema Nacional de Salud (SNS), por las consecuencias que sobre la salud y el bienestar de los pacientes puede tener la complejidad actual de la práctica clínica. Siendo a

través de la identificación de Eventos adversos (EA) a lo largo del tratamiento y el reporte de los mismos.

La respuesta al EA debe incluir la estabilización clínica del paciente, un plan terapéutico para mitigar los daños, la custodia y/o retirada del material o productos sanitarios implicados; la comunicación al paciente y los familiares de lo acaecido; el apoyo y sustitución de los profesionales afectados si se precisa; la notificación a los responsables asistenciales y de la dirección; la documentación de todo lo concerniente al EA; y el inicio de la investigación y análisis. Además de restaurar la confianza y la recuperación de paciente, familiares y profesionales, el propósito último de la respuesta a un EA debe ser la mejora de los procesos asistenciales para evitar su repetición, primando su evaluación como errores de sistema, y el aprendizaje y mejora a partir de su análisis.

HIPÓTESIS

-La incidencia de evento Adverso secundario a la terapia analgésica con opioide es menor al 45%.

OBJETIVO GENERAL

-Determinar la incidencia de los Efectos Adversos de los opioides utilizados en la Unidad de Cuidados Paliativos

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes que presentan evento adverso
- Determinar qué fármacos reportaron efectos adversos en la Unidad de Cuidados Paliativos
- Describir la vía de administración que presenta mayor incidencia de evento adverso en la Unidad de Cuidados Paliativos
- Determinar la manifestación del evento adverso
- Describir el tratamiento del evento Adverso

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de cohorte, causa-efecto en 200 pacientes derechohabientes del Hospital Regional 1° de Octubre ISSSTE hospitalizados y bajo tratamiento analgésico con opioides a través del Servicio de Cuidados Paliativos, desde el mes de Noviembre de 2016 al mes de Abril de 2017.

Se incluyeron los pacientes que presentaron o en quienes se reportaron eventos adversos y que se encontraban hospitalizados y en tratamiento analgésico con opioides.

*Pacientes con enfermedades oncológicas hospitalizados a cargo del servicio de cuidados

*Paliativos que estén recibiendo tratamiento con analgésicos opioides.

*Pacientes derechohabientes de ISSSTE en tratamiento en la Unidad de Cuidados Paliativos desde el mes de noviembre de 2016 a l mes de abril de 2017

*Pacientes de ambos géneros que inicien tratamiento con opioides

*Pacientes a partir de los 18 años de edad que acepten participar en el estudio y otorguen su consentimiento informado

Se utilizaron como criterios de exclusión

*Pacientes con expedientes incompleto

*Se eliminará del protocolo de estudio a todo paciente que habiendo sido incluido en el mismo cambie de Hospital por traslado para recibir cualquier otro tratamiento aun cuando regrese a este Hospital.

*Pacientes que presenten algún evento adverso previo a la administración de opioides

*Pacientes que ya estén en tratamiento con opioides por otro servicio diferente a Cuidados Paliativos

Se buscaron a todos los pacientes oncológicos Hospitalizados, cuyo manejo analgésico sea con opioides, a cargo del servicio de Cuidados Paliativos Hospitalizados en el Hospital Regional 1° de Octubre a partir del mes de Noviembre de 2016 hasta el mes de Abril de 2017, que cumplieron con los criterios de inclusión ya mencionados, haciendo una revisión completa de su expediente clínico.

Una vez identificados dichos pacientes se les otorgó el consentimiento informado, en donde se les dio a conocer de forma clara y concisa en qué consistía el proyecto de investigación y la finalidad del mismo, esperando su aceptación para ser partícipes del mismo.

Ya obtenido el consentimiento informado se procedió a descargar la información necesaria de cada paciente en una base de datos electrónica para realizar las acotaciones pertinentes respecto al hallazgo de algún evento adverso relacionado con el tratamiento analgésico opioide otorgado durante su estancia intrahospitalaria. Asimismo, se indicó el tratamiento brindado en caso de haberse presentado, sus características y el tiempo de aparición y de remisión de dicho evento adverso. El reporte de algún evento adverso fue diario, pues cada paciente fue visitado e interrogado sobre su estado actual, la evolución que haya presentado y la existencia de alguna anomalía a lo largo de su estancia hospitalaria relacionada con su tratamiento analgésico asociado con opioides, revisando al mismo tiempo las notas diarias en su expediente clínico.

Una vez finalizada la estancia intrahospitalaria de cada paciente se agradeció su participación y se dio por terminada la misma como parte de este protocolo.

La información obtenida por cada paciente se analizó en una base de datos descargada en Excel. A través de un software estadístico se analizaron los resultados, dando a conocer el analgésico opioide que haya presentado eventos adversos, el tratamiento de éste y las variables asociadas a los resultados.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio de Cohorte en donde los individuos son identificados en función de la presencia o ausencia de exposición a un determinado factor. En un principio todos estaban libres de la enfermedad de interés (evento adverso) y son seguidos durante un período de tiempo para observar la frecuencia de aparición del fenómeno que nos interesa. Si al finalizar el período de observación la incidencia de la enfermedad (evento adverso) es mayor en el grupo de expuestos, podremos concluir que existe una asociación estadística entre la exposición a la variable y la incidencia de la enfermedad. La cuantificación de esta asociación la podemos calcular construyendo una razón entre la incidencia del fenómeno en los expuestos a la variable (I_e) y la incidencia del fenómeno en los no expuestos (I_o). Esta razón entre incidencias se conoce como riesgo relativo y su cálculo se estima como (Tabla 5):

$$RR = \frac{I_e}{I_o} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

Tabla 5. Tabla de 2 x 2 en los estudios de Cohortes			
	Enfermos	Sanos	Total
Expuestos	a	b	a + b
No expuestos	c	d	c + d
Total	a + c	b + d	a + b + c + d
$\text{Riesgo relativo} = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{I_e}{I_o} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$			

En este tipo de estudio como quiera que los participantes estén libres de la enfermedad al inicio del seguimiento, la secuencia temporal entre exposición y enfermedad se puede establecer más claramente. A su vez este tipo de estudio permite el examen de múltiples efectos ante una exposición determinada. La información se recolectó de forma manual en la hoja de recolección de datos para después realizar una recaudación de datos en hoja Excel. Se recabó la información de manera manual y posteriormente se utilizó una base de datos electrónica y en Microsoft Excel. Para el análisis estadístico se empleó el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 17.0. El análisis estadístico fue seguido con pruebas paramétricas y no paramétricas, t de Student y Chi cuadrada para comparar variables cuantitativas continuas y cualitativas entre los dos grupos de estudio.

Estadística descriptiva → medidas de frecuencia

Medidas de tendencia central para variables Cualitativas / Cuantitativas

Xi cuadrada, tablas de contingencia, riesgo relativo.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Con la autorización de los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Regional 1º de Octubre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, previo consentimiento informado se incluyeron 200 pacientes de ambos sexos de la Unidad de Cuidados Paliativos.

En los resultados demográficos se observa como dato mínimo edad 18 años, se hace mención notable por no haber presentado efecto adverso a pesar de la edad y tratamiento. Cuadro 1

Cuadro 1

Datos Demográficos e la población estudiada

Demográfico N 20	Mínimo	Máximo	Media
Sexo	Masculino	125	
	Femenino	75	
Edad	18	92	55.29
Peso	45	81	58.89
Talla	1.5	158	4.181
IMC	25	31.23	28.1997

Se encontraron como los padecimientos más frecuentes en la Unidad de Cuidados Paliativos en tratamiento analgésico con opioides los siguientes. Cuadro 2

Cuadro 2.

Diagnósticos oncológicos más frecuentes en la Unidad de Cuidados Paliativos.

	Diagnóstico N 200	Número de casos	
Se agruparon los el tratamiento analgésico administración, como se y 4.	CA MAMA	39	pacientes de acuerdo con opioide y su vía de menciona en los Cuadros 3
	CA PÁNCREAS	14	
	CA GÁSTRICO	13	
	CA PRÓSTATA	13	
	MELANOMA	11	
	CA COLON	10	
	OSTEOSARCOMA	10	

Cuadro 3.

CA OVARIO	9
-----------	---

CACU	8
------	---

Cuadro 4.

CA HEPÁTICO	7
-------------	---

OTROS...	
----------	--

Tratamiento opioide

Vía de

administración de los opioides

N 200 Tratamiento	Frecuencia	N 200 Medicamento	Frecuencia
BUPRENORFINA	75	TRANSDÉRMICO	64
TRAMADOL	54	VO	52
OXICODONA	28	IV	46
TAPENTADOL	25	VO	8
BUPRENORFINA/ OXICODONA	11	TRANSDÉRMICO / SUBLINGUAL	8
TRAMADOL/ OXICODONA	6	VO /	
BUPRENORFINA/ TRAMADOL	1	TRANSDÉRMICO	6
TOTAL	200	VO / SUBLINGUAL	3
		TRANSDÉRMICO	3
		VO /	
		TRANSDÉRMICO	1
		VO / IV	1
		TRANSDÉRMICO /	
		VO	1
		SUBLINGUAL	1
		TOTAL	200

Se observó que la mayor incidencia de Eventos Adversos se presentó en pacientes cuyo tratamiento analgésico fue con Tapentadol, cuya administración es vía oral; seguido por Buprenorfina transdérmica, siendo considerados los medicamentos más seguros y sin haber presentado evento adverso, Oxycodona y Tramadol. Cuadro 6

Cuadro 6.

Medicamentos que Presentaron Eventos Adversos y Vía de administración que presentó mayos número de Eventos adversos.

N 14 Medicamento	Frecuencia
-------------------------	-------------------

N 14 Medicamentos	Frecuencia
--------------------------	-------------------

TAPENTADOL	8
BUPRENORFINA/ TRAMADOL	1
BUPRENORFINA/ OXICODONA	1
BUPRENORFINA	4
<hr/>	
Total	14

VO	8
TRANSDÉRMICO	3
VO /	1
TRANSDÉRMICO /	1
VO /	1
SUBLINGUAL	1
<hr/>	
TOTAL	14

Los Eventos Adversos más frecuente fueron disforia y fiebre, presentándose hasta en 8 pacientes tal como muestra la Figura 1.

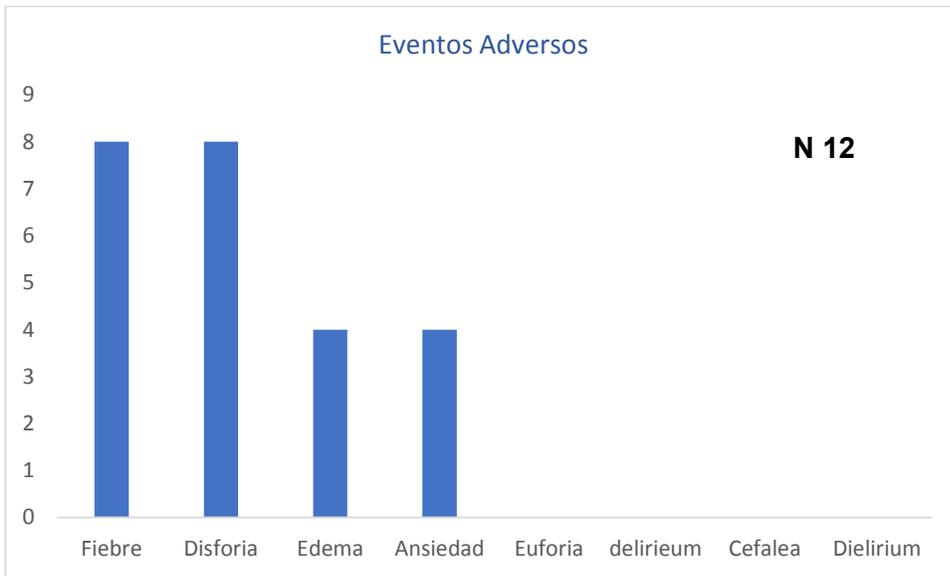


Figura 1

Incidencia de Evento Adverso con tratamiento analgésico con opioide en la Unidad de Cuidados Paliativos

Respecto al número de casos de Evento Adverso encontrados se observó que existieron pacientes que presentaron más de un Evento Adverso como muestra la figura 2.

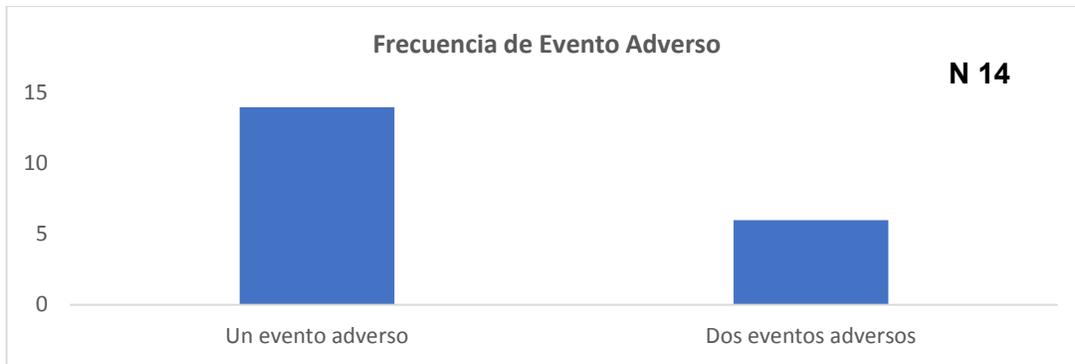


Figura 2

Frecuencia de dos Evento Adverso con tratamiento analgésico con opioide en la Unidad de Cuidados Paliativos

Además, se observó que no existe relación entre la presencia de Evento Adverso y padecimientos agregados. Cuadro 6

Cuadro 6

Existencia de evento adverso con diferentes

Características	Evento Adverso
Polifarmacia	0
Comorbilidades	0
Alergias	0

Se analizaron los resultados con el programa estadístico SPSS versión 21, y se estableció un Intervalo de Confianza (IC) del 95%. Un valor de p 1.27 considerado no significativo; considerando la presencia de Eventos Adversos como un suceso inherente a cada paciente.

DISCUSIÓN

En pacientes con cáncer, los opioides constituyen la piedra angular en el manejo del dolor moderado a severo. Son parte de la lista de medicamentos esenciales de la International Association for Hospices and Palliative Care. Un abordaje efectivo implica individualizar el tratamiento para buscar la dosis mínima efectiva que permita un adecuado control del dolor, pero a su vez un uso seguro de los medicamentos para minimizar la posibilidad de reacciones adversas y efectos secundarios.(1)

La morfina y los opioides agonistas similares a la morfina tienen mecanismos de acción semejante, pero diferencias en su afinidad por los receptores y en las propiedades farmacocinéticas, siendo estas las que determinan la dosis, vía de administración e intervalo para obtener una analgesia adecuada. (2, 3)

Por lo anterior, se convierte en una prioridad para iniciar una terapia con opioides fuertes, realizar un proceso de titulación de estos medicamentos, teniendo en cuenta las características de cada paciente, que permita buscar la dosis óptima evitando los efectos secundarios. (4) En aquellos pacientes que ya se encuentren recibiendo opioides, pero presentan pobre control del dolor, efectos secundarios o pobre tolerancia a la vía oral se hace necesario cambiar el medicamento o la vía de administración. Se presenta una propuesta que incluye un esquema para uso en titulación parenteral e inicio de opioides por vía oral de pacientes que no han recibido previamente opioides y un esquema para hacer rotación de los mismos.(5)

En este sentido, es importante disponer de distintas formulaciones y vías de administración, aún más en el contexto del paciente oncológico en donde las vías recomendadas para el manejo son la oral, y cuando no está preservada la deglución, la vía subcutánea o transdérmica suelen ser la alternativa teniendo como ventaja esta última, el evitar el metabolismo de primer paso. (6, 7)

La formulación transdérmica de buprenorfina supera los problemas que plantea la farmacocinética de los opioides orales (corta duración de efecto, escasa biodisponibilidad, efectos colaterales) y parenterales (picos de concentración), favoreciendo la liberación continua a velocidad constante en la circulación sistémica, logrando una analgesia eficaz durante largos periodos, y reduciendo eventos adversos. (7)

Estudios clínicos en dolor oncológico han señalado eficacia de la buprenorfina y ausencia de un efecto techo para la analgesia dentro del rango de dosis terapéutica. Se ha demostrado además, que puede ser usado en combinación con agonistas mu puros tales como tramadol y morfina, con efecto aditivo sin antagonismo.(8)

La buprenorfina es un opioide semisintético derivado de la tebaína con una potencia 30 veces mayor que la morfina. Sus propiedades físico-químicas favorecen su penetración en los tejidos tanto en formulaciones transdérmicas como transmucosas. La presentación transdérmica permite la administración directamente a través de la piel sana. Se ha seleccionado para administrarse de forma transdérmica debido a su elevada lipofilia, a su bajo peso molecular y a la dosis diaria. La elevada afinidad y la baja disociación de la buprenorfina de los receptores opioides dan lugar a una duración de acción prolongada. (9, 10)

En el caso del Tapentadol se trata de un medicamento opioide agonista de receptores mu e inhibidor de la recaptura de noradrenalina. Su mecanismo es dual: actúa de manera periférica en los receptores mu opioides, para bloquear la transmisión de las señales de dolor hacia SNC. El Tapentadol es 50 veces menos a fin a receptores mu que la morfina y tan solo 2-3 veces menos potente como analgésico. De tal forma que el efecto de recaptura de noradrenalina de Tapentadol juega un papel importante como efecto analgésico. Este efecto además de disminuir la existencia de efectos adversos, además, le otorga mayor resistencia a tolerancia comparado con Morfina. Las características farmacológicas de Tapentadol le otorgan buen resultado analgésico en dolor neuropático y muscular. Además, no cuenta con efectos asociados sobre inhibición de la recaptura de 5HT. (11)

Respecto a las reacciones adversas esperadas con el uso de éste medicamentos se encuentran, náusea, vómito, mareo, constipación y somnolencia, sin embargo, dichos efectos se registran con menor incidencia e intensidad comparado con oxycodona y morfina. (12)

De acuerdo con lo anterior y los resultados obtenidos en nuestro estudio, se observa que los eventos adversos encontrados con ambos opioides no son los reportados en la literatura. Se observó además que el efecto de los opioides para control analgésico es seguro y confiable

arrojando excelentes resultados para control analgésico, reportando un bajo número de eventos adversos en los pacientes. (13,14)

En el caso del Tapentadol, siendo el medicamento con mayor número de Eventos Adversos, se destaca que la presencia de dichos casos fue a partir de 50 mg desde la primera dosis, los padecimientos más comunes fueron aquellos asociados con dolor osteomuscular por metástasis en mujeres con cáncer de mama. Habría que valorar en un mayor número de pacientes si en realidad existe dicha relación entre diagnóstico, sexo y dosis o los casos presentados son aislados inherentes a cada paciente.

CONCLUSIÓN

Con base en los resultados obtenidos en este estudio se concluye que el tratamiento analgésico con opioides en pacientes oncológicos es seguro y eficaz siendo la piedra angular de dicho padecimiento. Los eventos adversos identificados durante el estudio no se encuentran registrados en la literatura de los fármacos en cuestión, por lo cual valdría la pena identificar más casos asociados para mejorar la evidencia de dichas eventualidades.

De acuerdo con el riesgo relativo obtenido, (1.25) indicando que existe asociación positiva, es decir, que la presencia del factor de riesgo se asocia a una mayor frecuencia de suceder el evento, sin embargo, la sola medida de un riesgo relativo alto no prueba causalidad. En este caso se observó que la presencia de evento adverso se daba de forma inherente a cada paciente, lo cuál, nos deja un amplio campo de estudio para futuras generaciones.

Se considera a los opioides como medicamentos seguros en el tratamiento analgésico de pacientes oncológicos, aun cuando, existan comorbilidades, polifarmacia, y/o combinación entre los mismos opioides, no se esperará la presencia de Evento Adverso, y en caso de existir, bastará con retirar el medicamento en cuestión para eliminar dicho suceso.

RECOMENDACIONES

A pesar de ser fármacos seguros, los opioides son sustancias que requieren amplio conocimiento sobre su farmacocinética y farmacodinamia, por tanto, cada paciente que sea beneficiado del mismo debe firmar un consentimiento informado en donde se le haga saber sobre los posibles efectos secundarios o eventos adversos que se puedan presentar durante su tratamiento.

Se debe dar a conocer a cada paciente que existe manera de contrarrestar dichos eventos adversos y la posibilidad de cambiar el tratamiento sin poner en riesgo su salud.

Los profesionales en la salud deben ser adiestrados en el uso de opioides para brindar mayor beneficio a los pacientes que requieran de ellos y eliminar mitos sobre sus efectos secundarios.

BIBLIOGRAFIA

- 1- WHO Cancer control. Knowledge into action, WHO. Guide for effective programs. Palliative Care. 2nd Ed. Geneva World Health Organization 2007
- 2- Billings, A. 1998 "What is Palliative Care". Journal of Palliative Medicine 2008; Volumen 1 [1]: 73-81. Mary Ann Liebert, Inc, USA, p. 73-81
- 3- Díaz M., Ramos H., Ramos P. Martín G. García M. Bernejo A., Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados paliativos, Medicina Paliativa 2012; 19(1):17-23
- 4- Yau Wai Shan, Drug Interactions in Palliative Care, Newsletter of Hong Kong Society of Palliative Medicine; Abril 2010 issue No. 1p12-16
- 5- Mora C., Serrano D.; Estudio descriptivo de intoxicaciones y reacciones adversas reportadas por morfina al programa distrital de farmacovigilancia Bogotá D.C. 2008-2012, universidad de ciencias aplicadas y ambientales U.D.C.A., facultad de química Farmacéutica Bogotá 2013
- 6- Currow D., Vella-Brincat J., Fazekas B. Clark K., Doogue M. Rowett D. y cols; Pharmacovigilance in Hospice/palliative Care: Rapid Report of Net Clinical Effects of Metoclopramide, Journal of Palliative Medicine Vol. 15, number 10,2012
- 7- Procedimientos para la operación del Centro institucional de Farmacovigilancia "PALIA" octubre 2004
- 8- Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 14 de enero de 1999.
- 9- Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 13 de abril de 2004.
- 10- Martínez-Guadarrama E., Guevara López U., Serratos -Vázquez C. Mejía-Espinosa R, Roa-Aguirre L. Reacciones adversas con la administración de opioides en pacientes hospitalizados, revista mexicana de anestesiología vol. 36, No. 2 Abril junio 2013 pp. 98-104
- 11- The Uppsala Monitoring Centre/WHO Collaborating Centre for International Monitoring Centre. "Definition" [en línea] <<http://www.who-umc.org>> [Consulta: 21 de abril de 2004].
- 12- Meyboon RHB, Hekster YA, Egberts AGC, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or Casual? Drug Saf. 1997;17(6):374-389.
- 13- Guía Nacional para la Integración y el Funcionamiento de los Comités de Hospitalarios de Bioética. Comisión Nacional de Bioética. Secretaría de Salud, 2010. 60, págs.

- 14- Bertolino, Mariela, Wenk, Roberto. Concurrencia Postbásica en Cuidados Paliativos, Hospital E. Tornu. <http://www.buenosaires.gob.ar/areas/salud/dircap/res/prog/ciupalconcu.pdf>. Consultado el 24/04/2014.
- 15- Ley General de Salud.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 7 de febrero de 1984 y sus reformas y adiciones hasta el 19 de enero de 2004.
- 16- Casas Martínez, Ma. de la Luz. Sedación terminal, eutanasia y bioética.
- 17- http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232005000500013&script=sci_arttext. Consultado el 24/04/2014.
- 18- Ley Federal sobre Metrología y Normalización.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 1 de julio de 1992 y su reforma y adiciones hasta el 20 de mayo de 1997.
- 19- Reglamento de Insumos para la Salud.- México: **Diario Oficial de la Federación**, 4 de febrero de 1988 y su reforma del 19 de septiembre de 2003.
- 20- The Uppsala Monitoring Centre/WHO Collaborating Centre for International Monitoring Centre. “¿Cómo identificamos los riesgos de los medicamentos?”, Boletín Punto de Vista, parte 1, página 11, 2003.
- 21- Seow H, Barbera L, Sutradhar R, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1151-1158
- 22- Lie, H. C., Hjerstad, M. J., Fayers, P., Finset, A., Kaasa, S., & Loge, J. H. (2015). Depression in advanced cancer – Assessment challenges and associations with disease load. *Journal of Affective Disorders*, 173, 176–184. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.006>
- 23- Meyer-Junco, L. E. (2015). Aripiprazole for the Treatment of Depression in Palliative Care. *Journal of Palliative Medicine*, 18(4), 316–316. <http://doi.org/10.1089/jpm.2014.0412>
- 24- Porche, K., Reymond, L., Callaghan, J. O., & Charles, M. (2014). Depression in palliative care patients: a survey of assessment and treatment practices of Australian and New Zealand palliative care specialists. *Australian Health Review*, 38(1), 44. <http://doi.org/10.1071/AH13041>
- 25- N. Hodgson, L. Gitlin, L. Winter, W. Hauck. Caregiver`s Perceptions of the Relationship of Pain to Behavioral and Psychiatric Symptoms In Older Community Residing Adults with Dementia. *Clin J Pain*. 2014 May; 30(5): 421-427

- 26- N. Hodgson, L. Gitlin, L. Winter, W. Hauck. Caregiver`s Perceptions of the Relationship of Pain to Behavioral and Psychiatric Symptoms In Older Community Residing Adults with Dementia. *Clin J Pain*. 2014 May; 30(5): 421-427
- 27- Ahmedzai S, et al. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer* 2015; 23:823–830
- 28- Cryer B, et al. A Randomized Study of Lubiprostone for Opioid-Induced Constipation in Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pain Medicine* 2014; 15: 1825–1834
- 29- Ashworth J, et al. Opioid use among low back pain patients in primary care: Is opioid prescription associated with disability at 6-month follow-up? *Pain* 2013; 154:1038–1044
- 30- McNeil M, KamalA, Kutner J, Ritchie C, Abernethy A. The burden of polypharmacy in patients near the end of life. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Feb;51(2):178-183.e2. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.09.003. Epub 2015 Sep 30



ANEXOS
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE
INVESTIGACION MEDICA

Incidencia de evento adverso farmacológico en pacientes oncológicos en tratamiento analgésico con opioides en el servicio de Cuidados Paliativos del Hospital Regional 1° de Octubre

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Celina Trujillo Estéves, Jefe de Sección Médica del Servicio de Anestesiología y Cuidados Paliativos

DIRECCION: Avenida Instituto Politécnico Nacional 1669. Colonia Magdalena de las Salinas. Delegación Gustavo A. Madero **TELEFONO:** 55866011 Ext 126 **CORREO ELECTRONICO:** celitrujillo@hotmail.com **HORARIO DE ATENCION:** Lunes a Viernes de 8:00 – 15:00hrs

INVESTIGADORES ASOCIADOS: Dr. Bernardo Soto Rivera, Laura Reyes Salazar

HOSPITAL SEDE: Hospital Regional 1o de Octubre ISSSTE

REPRESENTANTE DEL COMITÉ DE ETICA: Dr. Vicente Rosas Barrientos

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

CEDULA:_____ **EDAD:**_____ **FECHA:**_____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier duda. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme el consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. El propósito principal de este estudio es identificar la existencia de Evento (s) Adverso (s) secundario a su tratamiento de dolor con medicamentos administrados por el Servicio de Cuidados Paliativos durante su internamiento en este hospital.

2.- OBJETIVO DEL ESTUDIO Este estudio de investigación tiene como objetivo saber si se presentan Eventos Adversos con los medicamentos para el dolor utilizados por el Servicio de Cuidados Paliativos

3.- BENEFICIOS DEL ESTUDIO Con este estudio se confirmará la existencia de Eventos Adversos relacionado con medicamentos para el dolor utilizados en el Servicio de Cuidados Paliativos.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO Se le preguntará sobre alguna molestia que presente mientras se encuentre hospitalizado y en tratamiento para el dolor con medicamentos utilizados por el Servicio de Cuidados Paliativos. El investigador responsable es el encargado de controlar todo el proceso desde el primer día que reciba tratamiento por la Unidad de Cuidados Paliativos mientras se encuentre hospitalizado, una vez dado de alta se dará por terminado el interrogatorio.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO Cabe aclarar que el Servicio de Cuidados Paliativos administrará medicamentos para quitar el dolor y mejorar su calidad de vida, los cuales pueden producir reacciones alérgicas, complicaciones, que a pesar de ser poco probables, son posibles, y pueden ser desde leves a graves, ya que así está mencionado en muchos estudios. El beneficio que obtendrá al identificar Eventos Adversos durante su tratamiento es mejorar su calidad de vida quitando el dolor con el menor riesgo posible.

6. ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación, ya que se le cuidara de igual manera que a los demás pacientes.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable Dra. Celina Trujillo Estéves Teléfono: 55866011 Ext 126 y Dra. Laura Reyes Salazar Teléfono: 55866011 Ext 126
- La información utilizada para la identificación de cada paciente en este estudio será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o

difundidos con fines científicos. Convengo en participar; recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Nombre y firma del participante o del padre o tutor	Fecha
Nombre y firma del Testigo 1	Fecha
Nombre y firma del Testigo 2	Fecha

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible, he preguntado si tiene alguna duda.

Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación en seres humanos apegandome a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Nombre y Firma del investigador	Fecha
---------------------------------	-------

CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Incidencia de evento adverso farmacológico en pacientes oncológicos en tratamiento analgésico con opioides en el servicio de Cuidados Paliativos del Hospital Regional 1° de Octubre

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Celina Trujillo Estéves, Jefe de Sección Médica del Servicio de Anestesiología y Cuidados Paliativos

DIRECCION: Avenida Instituto Politécnico Nacional 1669. Colonia Magdalena de las Salinas. Delegación Gustavo A. Madero **TELEFONO:** 55866011 Ext 126 **CORREO ELECTRONICO:** celitrujillo@hotmail.com [HORARIO DE ATENCION: lunes a viernes de 08:00 – 15:00hrs](#)

INVESTIGADORES ASOCIADOS: Dr. Bernardo Soto Rivera, Dra. Laura Reyes Salazar

HOSPITAL SEDE: Hospital Regional 1o de Octubre ISSSTE

REPRESENTANTE DEL COMITÉ DE ETICA: Dr. Vicente Rosas Barrientos

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

CEDULA: _____ **EDAD:** _____ **FECHA:** _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:

Nombre y firma del participante o del padre o tutor Fecha

Nombre y firma del Testigo 1 Fecha

Nombre y firma del Testigo 2 Fecha



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Incidencia de evento adverso farmacológico en pacientes oncológicos en tratamiento analgésico con opioides en el servicio de Cuidados Paliativos del Hospital Regional 1° de Octubre

Número de caso: _____ **Fecha:** _____

Datos del Paciente (solo iniciales): _____ **Número de afiliación:** _____

Edad (años): _____ **Género:** _____

Talla (centímetros): _____ **Peso (Kg):** _____

Diagnóstico: _____ **Opioide administrado:** _____ **Dosis:** _____

Vía de administración: _____ **Fecha de inicio de tratamiento(día/mes/año):** _____

Comorbilidades: Si / No **¿Cuál?:** _____

Polifarmacia: Si / No

Alergia(s): _____

Datos de sospecha de Evento (s) Adverso (s)

Marcar con una "X" el (los) Evento (s) Adverso (s) obtenidos durante su estancia hospitalaria con el opioide administrado.

Evento Adverso	Si	No
Euforia		
Fiebre		
Disforia		
Mioclónicas		
Diaforesis		
Cefalea		

Delirium		
Ansiedad		
Edema		

Medidas ejercidas ante la presencia de Evento (s) Adverso (s)

¿Se suspendió el opioide?	Si	No	
¿Desapareció el Evento Adverso al suspender el opioide?	Si	No	
¿Se disminuyó la dosis?	Si	No	
¿Cuánto?			
¿Se cambió la vía de administración?	Si	No	¿Cuál?
¿Se cambió el tratamiento por otro opioide?	Si	No	