

Artículo original - Metanálisis

# SÍNDROME DE NEUROTOXICIDAD INDUCIDA POR OPIOIDES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EN CUIDADO PALIATIVO

Gabriela Sarmiento Brecher, MD<sup>1</sup>, Juan Carlos Hernández Grosso<sup>2</sup>

1. Médico cirujano - Universidad Nacional de Colombia, Máster Cuidados Paliativos Universidad de Valladolid, Director Programa Soporte Oncológico y Cuidado Paliativo Clínica Colsanitas

2. MD. Máster Cuidados Paliativos - Universidad de Valladolid - Docente Fundación Universitaria Sanitas.

## RESUMEN

La neurotoxicidad inducida por opioides (NIO) es un síndrome neuropsiquiátrico de hiperexcitabilidad neuronal asociado a la toxicidad por opioides. El objetivo de esta revisión es determinar la evidencia existente en los últimos diez años acerca de la fisiopatología, el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de esta entidad, con el fin de generar recomendaciones claras al respecto. Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura disponible en diferentes bases de datos; sólo 28 artículos cumplían los criterios de inclusión. Los resultados mostraron que la fisiopatología de la NIO se relaciona con inhibición del sistema colinérgico y dopaminérgico del SNC, acumulación de metabolitos tóxicos de los opioides y pérdida de la regulación endógena del dolor. Los síntomas más frecuentes descritos de la NIO son: delirium, alucinaciones, mioclonías, hiperalgesia, alodinia y convulsiones. Para su prevención es importante determinar los factores de mal pronóstico para el manejo del dolor y antecedentes de NIO previos, entre otros. El tratamiento está orientado a corregir los posibles factores desencadenantes, evaluar la dosis e indicaciones del uso de opioides antes de iniciarlos y, finalmente, la recomendación más importante es rotar a otro opioide como medida para mejorar los síntomas del NIO. En conclusión, el NIO es un efecto secundario al uso de opioides frecuente, subdiagnosticado, que genera una disfunción neurológica que puede alterar de forma severa la calidad de vida de los pacientes y la familia, dificultando un adecuado tratamiento del dolor. Es prevenible, de fácil diagnóstico y su tratamiento consiste en identificar los factores desencadenantes, en hidratación y rotación del opioide.

**Palabras claves:** neurotoxicidad por opioides, delirium por opioides, NIO.

• \*Correspondencia: [gasarmiento@colsanitas.com.co](mailto:gasarmiento@colsanitas.com.co)

Fecha de recepción: 6 de julio de 2012 - Fecha de aceptación: 12 de julio de 2012

## SYNDROME OF NEUROTOXICITY INDUCED BY OPIOID IN ONCOLOGY PATIENTS IN PALLIATIVE CARE

### ABSTRACT

Opioid-induced neurotoxicity (NIO) is a neuropsychiatric syndrome of neuronal hyper excitability associated with opioid toxicity. The aim of this review is to determine the evidence over the past ten years about the pathophysiology, diagnosis, prevention and treatment of this entity, in order to generate clear recommendations about it. We conducted a thorough review of the available literature on different databases, only 28 articles met the inclusion criteria. The results showed that the pathophysiology of NIO relates to inhibition of cholinergic and dopaminergic system at CNS, accumulation of toxic metabolites of the opioids and the loss of endogenous pain regulation. The most common symptoms are described in the NIO: delirium, hallucinations, myoclonus, hyperalgesia, allodynia and seizures. The treatment is aimed at correcting the possible triggers, evaluate the dosage and indications of opioid use before they are initiated and finally the most important recommendation is to rotate to another opioid as a measure to improve the symptoms of NIO. In conclusion the NIO is a common secondary effect to opioid use, underdiagnosed, which generates a neurological dysfunction can severely impact the quality of life of patients and family, hindering a proper pain treatment. It is preventable, easily diagnosed and its treatment is to identify triggers, hydration and opioid rotation.

**Keywords:** delirium induced by drugs, opioid-induced neurotoxicity, NIO.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO) es un conjunto de efectos neuropsiquiátricos secundarios a la terapia con opioides (1). Se caracteriza por uno o más de los siguientes síntomas: alteraciones cognitivas, delirium, alucinaciones, mioclonías, alodinia, hiperalgesia y convulsiones (1,2,3,4,5,6), en algunos casos los síntomas no pueden ser bien diferenciados de aquellos relacionados con la progresión de la enfermedad o comorbilidades subyacentes (3). Los factores de riesgo descritos para la NIO son (1,2,3,7):

- **Factores dependientes de opioides:**

Inicio de la terapia analgésica opioide usando altas dosis. Tiempos prolongados de tratamiento con opioides. Uso continuo de opioides con rápida escalada de su dosis (8).

- **Medicamento opioide elegido:**

Mayor incidencia de NIO con opioides con metabolitos activos como morfina, codeína, meperidina e hidromorfona (en menor grado), la oxycodona tiene metabolitos activos, pero su repercusión clínica es aún debatida (7). Menor incidencia con metadona y fentanyl (1,8). La meperidina no está recomendada en el manejo de

dolor crónico por cáncer, el 60% es metabolizada a nor-meperidina, su metabolito tóxico, relacionado con alta incidencia de crisis convulsivas (1).

- **Deshidratación:**

Es el principal factor contribuyente para la acumulación de metabolitos opioides especialmente en pacientes que debutan con delirium por NIO (nivel de evidencia II) (5).

- **Insuficiencia renal:**

El deterioro de la función renal tiene clara relación con el incremento de los índices de metabolitos opioides (nivel de evidencia II) (5). La falla renal per se o la elevación de metabolitos secundaria a la misma se ha relacionado con la aparición de NIO (9).

- **Infección:**

Alteración cognitiva previa. Uso concomitante de fármacos psicoactivos, hipnóticos, anticolinérgicos y antidepresivos tricíclicos. Edad avanzada. Episodio previo de NIO.

El uso de opioides en cuidados paliativos se ha venido incrementado en los últimos años debido a la aparición de nuevos medicamentos, mayor disponibilidad en el mercado, nuevas presentaciones y vías de administración. La expan-

sión de la terapia opioide ha incrementado la incidencia de NIO (2). Es una necesidad profundizar en el conocimiento de este síndrome con el objeto de hacer un manejo efectivo del dolor por cáncer minimizando la toxicidad opioide.

El objeto de esta revisión sistemática de la literatura es responder la siguiente pregunta: ¿cuál es la evidencia existente sobre de la fisiopatología, diagnóstico, prevención y tratamiento del síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides (NIO)?

**MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudio descriptivo integrativo de tipo revisión sistemática, que parte de la búsqueda de información científica publicada en inglés y español, con niveles de evidencia I, II, y III, en las bases de datos Medline, Medscape, Cochrane, Up to Date, Trip Data Base y RIMA en los últimos diez años. Se obtuvieron 50 documentos entre resúmenes y artículos en texto completo; se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: mencionar en cualquier parte del artículo la palabra toxicidad por opioides, artículos de 2002 a 2012, ser artículos en texto completo, dentro del artículo mencionar fisiopatología, criterios diagnósticos, factores prevenibles y tratamiento del síndrome NIO, ser evaluados dentro de niveles de evidencia I, II, III. Los criterios de exclusión fueron: se excluyeron 12 resúmenes, 10 artículos tipo revisión de caso, 5 artículos con neurotoxicidad por causas diferentes a los opioides y 5 artículos de opinión de expertos y bibliografía con antigüedad mayor de diez años (antes de 2002).

Se utilizaron los siguientes términos: “*neurotoxicidad*”, “*opioides*”, “*hiperalgesia*”, “*delirium por opioides*” y la combinación de “*neurotoxicidad por opioides*” y “*efectos neuroexcitatorios de opioides*” en español. Además, se usaron en inglés términos como “*delirium induced by drugs*”, “*opioid-induced neurotoxicity*”, “*NIO*”.

**RESULTADOS**

Se revisaron 28 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 2 tienen nivel de evidencia I y 26 con nivel de evidencia II y III. La mayoría de los artículos era una revisión sistemática de la literatura. Hay escasa evidencia encontrada en los últimos diez años.

**FISIOPATOLOGÍA**

La neurotoxicidad inducidos por opioides tienen 3 mecanismos de patogénesis:

- Inhibición de la actividad colinérgica central a nivel cortical y subcortical asociado a un desbalance de los sistemas colinérgico y dopaminérgico en sistema nervioso central.
- Acumulación de metabolitos tóxicos: utilizando la morfina como opioide “gold standard”, el 10% se excreta sin cambios por la orina, porcentaje que varía según la depuración de creatinina, pero existen tres metabolitos resultantes de su metabolismo (1,2,9,10,11):

A pesar de los amplios estudios de los metabolitos tóxicos de los opioides, se han reportado casos de NIO con opioides no productores de metabolitos activos como la metadona y el fentanyl, aunque en mucha menor proporción, lo cual confirma que su mecanismo de acción aun no está muy claro (1,5,8).

**DIAGNÓSTICO CLÍNICO**

Antes de diagnosticar NIO se deben descartar otras posibles causas de neurotoxicidad, como los son las anormalidades metabólicas secundarias a deshidratación, metástasis cerebrales e hipoxia. Las drogas no opioides pueden desencadenar cuadros similares a NIO (3). El NIO típicamente se desarrolla dentro de los primeros días hasta la primera semana del inicio de opioides, o en el momento en que se incrementa la dosis (5). Los pacientes que reciben dosis

Tabla 1: Metabolitos tóxicos de la morfina		
Metabolito	Afinidad	Consecuencias
M6G: Morfina 6 glucurónido (10%)	Alta afinidad <i>mu</i>	Analgesia. Efectos secundarios clásicos (náuseas, vómito, constipación, depresión respiratoria).
M3G: Morfina 3 glucurónido (55%)	Poca afinidad por los receptores <i>mu</i> Mayor afinidad por los receptores N-metil-D-aspartato NDMA	Elevación de calcio y óxido nítrico intracelular, que se traduce en una despolarización celular mantenida y una consecuente hiperexcitabilidad neuronal, que explican los síntomas neuroexcitatorios del NIO (la evidencia al respecto es conflictiva).
Normorfina (5%)		Rol prominente en la neurotoxicidad inducida por altas dosis o tratamientos prolongados con morfina.

estables de opioides por más de 2 semanas tienen baja probabilidad de cursar con un NIO, a menos que exista un factor clínico agudo que lo precipite (deshidratación, infección, interacción medicamentosa o falla renal) (5). Los seis síntomas típicos que constituyen el síndrome son:

- **Alucinaciones:** tienden a ser visuales o táctiles, y pueden o no ser parte de un cuadro de delirium.

- **Delirium:** el delirium es un cuadro caracterizado por alteraciones cognitivas y perceptuales que incluye alteraciones del ciclo circadiano, psicomotoras y labilidad emocional; típicamente tiene un curso agudo, se desarrolla en horas o días. El DSM IV lo cataloga como de etiología multifactorial, un estudio prospectivo del 2000 en pacientes con cáncer reveló que los opioides y la deshidratación fueron la causa más frecuente de delirium (49%). Es frecuente el delirium hipoactivo en pacientes con cáncer tratados crónicamente con opioides, pero el delirium hiperactivo está más relacionado con NIO (9). En un estudio de cohortes prospectivo con 261 pacientes, se comparó el riesgo de delirium en pacientes con tratamientos con morfina, lorazepam y dexametasona, encontrando que el riesgo se duplicaba con dosis equivalentes de morfina > 90 mg/día, lorazepam > 2 mg día y dexametasona > 15 mg/día. Este estudio concluye que el delirium inducido por drogas se produce como primera causa por opioides, pero también puede ocurrir con otros medicamentos como corticoides, benzodiazepinas, anticolinérgicos y antidepresivos (1).

El delirium es frecuentemente subdiagnosticado, aún por médicos y enfermeras con experiencia (1,9). Entre 5 a 40% de los pacientes con delirium son referidos por médicos generales a psiquiatría con diagnóstico de depresión (1). El subdiagnóstico se atribuye a la no aplicación regular de métodos de screening (1, 9).

Históricamente el *Minimal Mental State Examination* (MMSE) ha sido utilizado en múltiples estudios en pacientes oncológicos con delirium (1,9); sin embargo, el MMSE sólo evalúa la función cognitiva. Existen otras herramientas de diagnóstico específicas para delirium:

- **Confusion Assessment Method (CAM):** validado en cuidados paliativos tiene utilidad diagnóstica, pero no evalúa la severidad del delirium ni permite seguimiento.

- **Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS):** validado en cuidados paliativos para diagnóstico, severidad y seguimiento, pero es complejo de aplicar (10 ítems – 30 puntos) (1).

- **Nursing Delirium screening Scale (NuDESC):** es una escala observacional de 5 ítems. Tiene utilidad para el diagnóstico, evaluación de la severidad; es de aplicación rápida y está en proceso de validación (9).

- **Mioclonías y convulsiones:** la mioclonías se define como temblor incontrolable y/o movimientos espásticos musculares usualmente de las extremidades. Con la continua administración de opioides, los espasmos que inicialmente son episódicos, pueden incrementarse y asociarse con otros síntomas neuroexcitatorios hasta llegar a las convulsiones e igual que el delirium puede ser multifactorial (12,13).

- **Hiperalgnesia y alodinia:** la sensibilidad anormal al dolor ocurre fisiológicamente en el dolor neuropático manifestado por hiperalgnesia, que es la respuesta exagerada ante un estímulo doloroso y por alodinia, que es la respuesta dolorosa ante un estímulo inocuo. La fisiopatología de la hiperalgnesia por opioides es similar a la del dolor neuropático (14) y tiene tres mecanismos neurobiológicos ampliamente estudiados: el sistema glutaminérgico central (metabolitos tóxicos, activación de los receptores NMDA, glutamina), el incremento en la actividad de la *dynorphina* espinal y la facilitación descendente que involucra los cordones espinales posteriores (8,15,16). El fenómeno de la hiperalgnesia por opioides ha sido claramente demostrado en modelos animales (15,16). Hay amplia evidencia que demuestra que la hiperalgnesia es una realidad en pacientes con uso crónico y continuo de opioides que requieren una escalada progresiva de dosis (8,13,16,17,18). La hiperalgnesia por opioides no es un indicador de tolerancia. La diferencia radica en que en pacientes con tolerancia a opioides se requiere de un incremento de la dosis para mantener la analgesia, mientras que en la hiperalgnesia el dolor se intensifica al incrementar la dosis del opioide (13,16,19). La hiperalgnesia debe ser sospechada en todo paciente con dolor en progresión que no responde al incremento del opioide (8,13,15,16). Adicionalmente, se

debe hacer un diagnóstico diferencial entre la hiperalgesia por opioides y síntomas del fenómeno de abstinencia por supresión abrupta, sobre todo en pacientes con uso crónico o dependencia a estos medicamentos (8).

## PREVENCIÓN

Es fundamental evaluar y tratar factores de riesgo para NIO. La prevención está orientada a (1,2):

- Educar a la familia en la identificación temprana de síntomas de NIO (1,6).
- Evaluar periódica y sistemáticamente la función cognitiva del paciente.
- Ajustar las dosis de opioides en pacientes ancianos y con deterioro de la función renal.
- Reducir el uso de medicamentos psicotrópicos si es pertinente.
- Mantener condiciones adecuadas de hidratación y precaución con el uso de diuréticos.
- Evaluar al paciente de forma multidimensional.
- Identificar factores de pobre pronóstico para control de dolor (Edmonton Classification System for Cancer Pain): dolor incidental, componente neuropático, malestar emocional o conductas adictivas y trastornos cognitivos subyacentes.
- Optimizar la utilización de terapias adyuvantes maximizando las intervenciones no farmacológicas.
- Adoptar una aproximación proactiva: detección e intervención tempranas.
- Considerar el intervencionismo analgésico y la radioterapia para control del dolor en los casos en que está indicado (2).

## TRATAMIENTO

La piedra angular para el manejo de la neurotoxicidad por opioides requiere del diagnóstico de las condiciones etiológicas subyacentes al cuadro de NIO y la valoración sistemática multidimensional del paciente (1). El médico debe considerar: medicamentos psicotrópicos, deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico, infección, desórdenes metabólicos e hipoxia (1,13). Cualquier intervención en cuidados al final de la vida debe ser siempre evaluada en términos de riesgo-beneficio; es decir, debe haber un balance entre analgesia óptima y minimización de efectos adversos (9); por lo tanto, el tratamiento del NIO es multidimensional e incluye las siguientes consideraciones (1):

- Selección adecuada del opioide inicial; por ejemplo, evitar el opioide con metabolitos tóxicos en pacientes con falla renal conocida (1,18).
- Hidratación adecuada oral, parenteral o subcutánea (1,6,11,15,20,21) para favorecer la eliminación de metabolitos tóxicos (2).
- Reducción de la dosis del opioide si el dolor está controlado a razón de 25 a 50% de la dosis (1,2,6,9,11,13,15,18,20,21).
- La coadyuvancia analgésica minimiza los requerimientos de opioides y la posibilidad de efectos adversos (11,13,15,22). Las técnicas intervencionistas de control de dolor tienen gran utilidad para romper el círculo de dolor, hiperalgesia, tolerancia y adicción (18).
- La rotación del opioide es la medida más importante en el tratamiento de NIO (Grado de recomendación II) (13): permite retirar el opioide responsable de los síntomas, eliminando sus metabolitos tóxicos. Esa es la razón de preferir rotar a opioides que no presenten metabolitos clínicamente significativos (oxicodona, metadona y fentanyl) y permite reducir la dosis equianalgésicas del nuevo opioide de un 30 a 50% (1). Dado que el segundo opioide tiene diferente afinidad por los receptores, hay menor tolerancia cruzada, lo cual permite menores dosis para la misma analgesia, con menor toxicidad (2). Un estudio retrospectivo en Chile, en 2008, de 76 pacientes con cáncer colorrectal sometido a rotación de opioides a fentanyl y buprenorfina transdérmico, demostró la utilidad de la rotación del opioide tanto en la disminución de los efectos tóxicos del opioide como en optimizar la analgesia (2,5,6,11,13,15,23,24).
- Cambiar la ruta de administración del opioide también es una estrategia que reduce la acumulación de metabolitos tóxicos. Las vías a utilizar son parenteral, subcutánea, transdérmica y epidural (Grado de recomendación II) (2,5,13).
- Suspender cualquier otro medicamento que induzcan delirium.
- Tratamiento farmacológico específico para cada síntoma (1).
- El 75% al 80% de NIO se resuelve por la acción de rotar el opioide, la hidratación y al discontinuar otras drogas coadyuvantes del cuadro (1) dentro de un periodo de 3 a 5 días.
- Tratamientos específicos: el manejo específico de los

síntomas neurológicos del paciente con NIO se debe realizar de forma conjunta con las recomendaciones antes mencionadas.

### Tratamiento específico para mioclonías y convulsiones

Hay muy pocos estudios sobre el manejo de mioclonías por opioides (2), el Colegio Médico de Wiscosin sugiere que ante un cuadro leve de mioclonías en pacientes con dolor controlado, la conducta es observación, pero hay que explicar al paciente la situación; si el síntoma interfiere con su calidad de vida o progresa, se puede considerar la reducción de la dosis; no se puede reducir las mioclonías a expensas de un aumento de dolor, en cuyo caso se debe rotar el opioide (21,25). Adicionar benzodiazepinas al manejo reduce las mioclonías sin alterar la dosis de opioide, aunque aumente la sedación, lo cual puede ser también un efecto indeseable. Como alternativa se sugiere baclofen, gabapentín o nifedipino (21,25). Las crisis convulsivas requieren las medidas habituales de soporte, benzodiazepinas parenterales, anti-convulsivantes y rotar el opioide (2).

### Tratamiento específico para delirium

En pacientes con delirium hipoactivo, o sedación por opioides, se recomienda el uso de psicoestimulantes tipo metilfenidato (grado de recomendación II) (1,2,5,11,13). Hay algunos reportes de caso que sugieren la utilidad de inhibidores de acetil-colinesterasa, como donepezilo, aprobado para enfermedad de Alzheimer, para aumentar los niveles de acetilcolina intracerebral como estimulante. Sin embargo, no hay estudios que soporten sus beneficios en el contexto de la sedación por opioides. (1,2,11).

En pacientes con delirium hiperactivo inducido por opioides, además del manejo general, se recomiendan neurolépticos como el haloperidol como primera alternativa farmacológica, siendo la clorpromazina una alternativa útil (grado de recomendación I) (2,5). Tienen la ventaja de estar disponibles, tener bajo costo y tener presentación oral y parenteral, pero tienen efectos adversos como hipotensión, arritmias y extrapiramidalismo, por lo cual se recomiendan en dosis bajas y por periodos cortos (2). Datos preliminares indican que algunos antipsicóticos atípicos, actualmente disponibles, como risperidona, olanzapina y quetiapina, pueden disminuir los requerimientos de opioides en pacientes con dolor y delirium leve con ansiedad, con minimización

de efectos adversos (recomendación II) (2,5). En cuadros de delirium refractario se recomienda adicionar midazolam, como medida de sedación paliativa (13).

### Tratamiento específico de la hiperalgesia por opioides

Históricamente la metadona y el fentanyl han sido considerados las mejores opciones de rotación de opioides, puesto que carecen de los metabolitos tóxicos causante del NIO; sin embargo, no hay estudios clínicos importantes que apoyen o desestimen su uso (21).

La mejor opción de tratamiento en el momento disponible para la hiperalgesia por opioides son los NMDA antagonistas, puesto que la reducción de la dosis no es una opción de tratamiento viable en pacientes con dolor severo (14). Se ha descrito que la dexametasona a dosis altas disminuye neuropéptidos de la sustancia P e induce la producción de ácido kinurénico, que antagoniza el receptor NMDA (19).

El uso de metadona y buprenorfina se ha convertido en una opción muy atractiva. Está descrito que la metadona, siendo un agonista mu puro y teniendo antagonismo no competitivo por los receptores NMDA, previene o reduce la incidencia de hiperalgesia por opioides, aunque hay evidencia de casos de hiperalgesia por opioides asociado a metadona (2,18).

La buprenorfina, que es un agonista parcial con antagonismo por los receptores kappa, tendría utilidad en el manejo de dolor crónico y de la hiperalgesia por opioides (18). La rotación a fentanyl también está descrita como estrategia de manejo, pero al igual que con metadona, hay múltiples reportes de caso con evidencia de hiperalgesia por fentanyl (15,26,27).

La ketamina ha sido estudiada ampliamente para el tratamiento de hiperalgesia por opioides y como analgésico coadyuvante en dolor crónico porque tiene propiedades analgésicas intrínsecas y antagonismo por los receptores NMDA (2,15,20). Por lo menos 3 meta-análisis de alivio de dolor agudo soportan su uso (15,18); sin embargo, su utilidad en dolor crónico oncológico y no oncológico sigue siendo controversial. La evidencia sugiere que la utilidad analgésica de la ketamina es menor que su utilidad antihiperalgésica y antialodínica (nivel de evidencia II) (10,20). Se precisa mayor conocimiento de sus efectos secundarios y la FDA no ha aprobado aun su uso en las indicaciones descritas.

La clonidina, que es un alfa 2 agonista, ha sido utilizado en dolor neuropático, dolor postoperatorio y dolor por cáncer; es ampliamente utilizado en procesos de destete a opioides en dolor crónico, pero en estudios experimentales en ratas se ha documentado la aparición de dolor paradójico (18).

## CONCLUSIONES

El NIO es un efecto secundario frecuente relacionado con el uso de opioides; provoca un cuadro de disfunción neurológica que puede alterar de forma severa la calidad de vida de los pacientes y la familia, dificultando un adecuado tratamiento del dolor.

Es una condición clínica prevenible, de allí la importancia de tener presente los factores de riesgo para su aparición y sus posibles causas.

Ante la sospecha diagnóstica de NIO, se debe evaluar la presencia de mioclonías, el grado de hidratación y la presencia de delirium. Se debe, además, hacer una revisión sistemática de la historia clínica del paciente (12), evaluando episodios previos de NIO, record de administración de opioides de los últimos días o semanas, otros medicamentos que

puedan exacerbar el cuadro y estudios paraclínicos recientes como sodio, magnesio, glucosa, y pruebas de función renal y hepática (4,12).

Se requiere mayor investigación sobre la fisiopatología del síndrome para esclarecer el mecanismo de inducción de NIO con opioides no productores de metabolitos tóxicos para ampliar las opciones de prevención y tratamiento.

Se requieren estudios clínicos para validar más ampliamente las herramientas de diagnóstico y seguimiento de delirium.

Aunque se vislumbra la ketamina como una excelente opción terapéutica, aún estamos lejos de utilizarla de forma estandarizada a falta de estudios randomizados bien diseñados; la evidencia demuestra mayor utilidad como antihiperalgésico que como analgésico. Se precisa mayor conocimiento de sus efectos secundarios y la aprobación de la FDA en las indicaciones descritas.

Tener la sospecha diagnóstica de NIO y adoptar medidas de intervención tempranas son estrategias fundamentales para lograr máxima efectividad analgésica y mínima toxicidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bush SH, Bruera E. The assessment and management of delirium in cancer patients, *The Oncologist*, 2009; 14:1039-1049.
- Sociedad Española de Dolor. Síndromes de neurotoxicidad inducida por opioide (NIO), volumen 8, 2008.
- Mike LA. Management of opioid induced neurotoxicity. *Journal of Hospice and Palliative Nursing*, 2005; 7: 127-128.
- Sweeney C, Bogan C. Opioid induced neurotoxicity. *Textbook of Palliative Medicine*. London 2006, 390-401.
- Nacional Cáncer Institute. Efectos cognitivos y otros efectos secundarios neurotóxicos de los opioides. 2011. Disponible en: [http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section\\_164](http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/dolor/HealthProfessional/Page3#Section_164) (revisado noviembre 2011).
- Bower DK. Opioid induced neurotoxicity: too much of a good thing. *J Palliat Med*. 2008; vol 11:947-948.
- Gallagher R. Opioid induced neurotoxicity. *Canada Family physicians*. 2007; vol 53:426-427.
- Low Y, Clarke CF, Huh BK. Opioid-induced hyperalgesia, as review of epidemiology, mechanism and management. *Singapore Med J* 2012; 53: 357-360.
- Lawlor PG. The panorama of opioid-related cognitive dysfunction in patients with cancer. *Cancer*. 2002; vol 15:1836-1853. Citado en: Edmonton Palliative Care program and Division of Palliative Care Medicine, Department of Oncology, University of Alberta; Edmonton, Canada 2005.
- Jové-Casulleras M, González-Barboteo J, Casals-Merchán M, Porta-Sales J, Pardo-Burdalo B. Ketamina en el tratamiento de dolor oncológico: revisión farmacocinética, farmacodinámica, interacciones medicamentosas y recomendaciones de uso. *Medicina paliativa*, 2010; 17: 241-250.
- Cooney GA. The use of opioids in palliative care. 2005 disponible en: <http://www.medscape.com/> (revisado noviembre 2011).
- Wilson RK, Weissman DA. Neuroexcitatory effect of opioids: patient assessment #57. *Journal of Palliative Medicine*. 2004; vol 7:579. (actualizado 2009).
- Portenoy R, Mehta Z, Ahmed E. Cancer pain management with opioids: prevention and management of side effects. 2010 Sep. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-with-opioids-prevention-and-management-of-side-effects> (revisado noviembre 2011).
- Prommer EE. Opioid induced pain. *Journal of Clinical Oncology*, 2011; vol 5: 3464.
- Teuteberg WG. Opioid-induced hyperalgesia #142. *Journal of Palliative Medicine*. 2010; vol 13: 1486-1487.

16. Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician Journal*. 2009; vol 12:679-684.
17. Bannister K, Dickenson AH. Opioid hyperalgesia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010; vol 4:1-5.
18. Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J Opioid manage*, 2008; vol 4:123-130.
19. Rodríguez R. Caicedo ML. Dolor en pacientes con cáncer: enfoque clínico y farmacológico. Libro: *Dolor y cáncer*. Editado por la Asociación Colombiana para el estudio del Dolor ACED. 2009; 137-150.
20. Hocking G. Visser EJ. Schug SA. Cousins MJ. Ketamine: Does Life Begin at 40? *Pain: Clinical Updates*. 2007; 15(3-14).
21. Wilson RK. Weissman DE. Neuroexcitatory effect of opioids: treatment second edition #058. *Journal of Palliative Medicine. J Palliat Med*. 2004;vol 7:580-581.
22. Myotoku M. Nakanishi A. Kanematsu M. Sakaguchi N. Hashimoto N. Koyama F. and Cols. Reductions of opioid side effects by prophylactic measures of palliative care team may result in improve quality of life. *J Palliat Med*. 2010; vol 13:401-406.
23. Sepulchre MC. Aguilera MT. Delgado C. Sánchez P. Santos A. Rotación de opioides usando buprenorfina y fentanyl transdérmico en personas con cáncer colon rectal, Unidad de Alivio de Dolor y Cuidados paliativos del servicio de salud de Talcahuano, Chile, 2008. Poster presentados en el VI Congreso ALCP, Curitiba Brasil; Abril 2012.
24. Quigley C. Cambio de opiáceos para mejorar el alivio del dolor y tolerancia del fármaco. Revisión sistemática. Versión traducida de la Biblioteca Cochrane Plus 2008, numero 2. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/> (revisado noviembre 2011).
25. Opioid side effects and toxicity. Libro: *Palliative medicine Handbook*. Tercera Edición. 2010; 69-71.