



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**REACCIONES ADVERSAS A OPIOIDES EN EL DOLOR
ONCOLÓGICO EN EL ADULTO MAYOR
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN 2017**

**PRESENTADA POR
MARÍA PILAR BOZA SEGURA**

**ASESORA
DORIS MEDINA ESCOBAR**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GERIATRÍA**

**LIMA – PERÚ
2018**



Reconocimiento - No comercial

CC BY-NC

La autora permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



USMP
UNIVERSIDAD DE
SAN MARTIN DE PORRES

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**REACCIONES ADVERSAS A OPIOIDES EN EL DOLOR
ONCOLÓGICO EN EL ADULTO MAYOR
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL SOLOGUREN
2017**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GERIATRÍA

PRESENTADO POR

MARÍA PILAR BOZA SEGURA

ASESORA

MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	3
1.4.1. Importancia	4
1.4.2. Viabilidad	4
1.5 Limitaciones	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definición de términos básicos	22
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	23
3.1 Formulación de la hipótesis	23
3.2 Variables y su operacionalización	23
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	24
4.1 Diseño metodológico	24
4.2 Diseño muestral	24
4.3 Procedimientos de recolección de datos	25
4.4 Procesamiento y análisis de datos	25
4.5 Aspectos éticos	26
CRONOGRAMA	27
FUENTES DE INFORMACIÓN	28
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La Organización Mundial de la Salud sitúa entre las diez principales causas de muerte en el mundo, a las reacciones adversas medicamentosas. Los eventos adversos a los opiáceos ocurren en un 80%, con afectación de un 30% gastrointestinal y en menor proporción en el resto de sistemas y aparatos. ¹

En el 2014, Amaro S. *et al.* realizaron un estudio de farmacovigilancia repostándose 4645 sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM) sabiendo que en el país son más de 5000 los medicamentos registrados con más de 150 000 RAM, a través del formato de la hoja amarilla; el formato antes mencionado es el único sistema admitido por la OMS para el retiro del fármaco. Para poder identificar las posibles RAM y los errores de administración, se debería tener conocimiento de los RAM de cada fármaco, además de su presentación y vía de administración.²

En un estudio realizado en Trujillo por el comité de farmacovigilancia, se reportaron 208 reacciones adversas de tipo serias, como no serias 7 y graves solo 2. Los analgésicos opioides fueron responsables del 47% de estos eventos adversos y los sistemas comprometidos fueron 35% reacciones dérmicas; 23% afectó al sistema respiratorio; 18%, al sistema gastrointestinal y 9%, al SNC. El lugar donde fueron reportados los eventos adversos fue en hospitalización un 49,3%, en consulta externa ocurrió un 39,2; en emergencia se reportaron 7,4%; 8% ocurrió en el tópico de curaciones y en el centro quirúrgico ocurrieron 2 eventos.³

Las reacciones adversas no serias se presentan con baja prevalencia debido a una escasa notificación, en los servicios de consulta externa y emergencia.

El desconocimiento de farmacovigilancia podría ser la explicación de la escasa notificación de estos eventos adversos; por lo que se debería tomar medidas de seguimiento a las terapias farmacológicas, a través de los sistemas informáticos.

En el hospital Sabogal, se cuenta con una gran cantidad de pacientes adultos mayores que cursan con enfermedades oncológicas avanzadas y presentan dolor crónico siendo en su mayoría tratados con analgésicos opioides; debido a sus características clínicas, son más susceptibles de presentar RAM y requieren ser estudiados para tener un manejo óptimo de este grupo etario.

En el servicio de geriatría del Hospital Sabogal se ha observado que los pacientes adultos mayores que reciben opioides para el manejo del dolor oncológico presentan frecuentemente distintas reacciones adversas medicamentosas como estreñimiento, náuseas, vómitos, retención urinaria, hasta un cuadro clínico más severo como la depresión respiratoria, generando dificultades y limitando el manejo adecuado del dolor con dichos fármacos. Motivo por el cual, se decide realizar este estudio para poder identificar y poder prevenir la presentación de estos eventos adversos y poder realizar una prescripción adecuada y segura de los opioides en los adultos mayores.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las reacciones adversas a opioides en el dolor oncológico del adulto mayor en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante 2017?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Identificar las principales reacciones adversas a opioides en el dolor oncológico del adulto mayor del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el 2017.

1.3.2 Objetivos específicos

Precisar si los eventos adversos gastrointestinales, urinarios y del sistema nervioso central serán las reacciones adversas a opioides, más frecuentes, en el dolor oncológico del adulto mayor.

Identificar la reacción adversa más frecuente de opioide menor tramadol y los opioides mayores morfina y oxicodona, en el adulto mayor con dolor oncológico.

Determinar la dosis/día más frecuente de evento adverso con opioide menor (tramadol) y opioide mayor (morfina y oxicodona) en el adulto mayor con dolor oncológico.

Establecer la vía de administración más frecuente de efecto adverso con opioide menor (tramadol) y opioide mayor (morfina y oxicodona) en el adulto mayor.

1.4 Justificación

La realización de este estudio es útil, porque nos permitirá identificar las reacciones adversas más frecuentes secundarias al uso de opioides, que presentaron los adultos mayores con dolor oncológico en el Hospital Nacional Alberto Sabogal durante el 2017, para intervenir de manera oportuna y tener un uso más racionalizado de estos fármacos en este tipo de población.

Al tener un dolor controlado se disminuye la inmovilidad, el desarrollo de úlceras por presión, la pérdida de funcionalidad y la disminución de la calidad de vida, sobrecarga del cuidador e incremento de uso de los recursos sanitarios.

La realización de este estudio es relevante debido a que los estudios previos sobre los efectos adversos incluyen muy poco a los adultos mayores en su población de estudio mientras que este si los incluye y nos reportará datos más exactos en los ancianos.

El beneficio que se pueden obtener de este estudio al identificar los efectos adversos más frecuentes en este nosocomio, es poder prevenirlos y mejorar la adherencia a los analgésicos opioides para lograr aliviar el dolor oncológico de este grupo etario con seguridad y poder mejorar su calidad de vida.

La ejecución de este estudio va a beneficiar principalmente al paciente y su familia, debido a que se podrá realizar prácticas más seguras en el manejo del dolor oncológico y habrá un menor temor de emplear los analgésicos opioides por parte del paciente y sus familias.

1.4.2 Viabilidad

El estudio es viable, porque se cuenta con el tiempo, espacio, recurso humano y económico para poder realizarlo.

1.5. Limitaciones:

Una limitación sería que solo se identificaría a los adultos mayores de hospitalización del servicio de geriatría durante el año 2017 y no abarcarían los otros servicios con población geriátrica que haya cursado con efectos adversos con opioides.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En el 2016, Sáez L. *et al.* mencionan que el riesgo de desarrollar eventos adversos a analgésicos opioides, es 10-25 % más frecuente en ancianos, interfiriendo con el uso a largo plazo y el cumplimiento del tratamiento. Los efectos gastrointestinales son los más frecuentes y por el contrario es poco usual que ocurra depresión respiratoria, teniendo un adecuado manejo. Otros efectos adversos que se pueden presentar por la acción anticolinérgica son: estreñimiento e impactación fecal y retención urinaria.⁴

En el 2017, Wiffen PJ. *et al.* realizaron una revisión *Cochrane* sobre opioides en manejo del dolor oncológico, reportando que el uso de opiáceos para tratar el dolor por cáncer es decepcionantemente bajo, pero los usuarios de opioides logran un alivio o reducción del dolor a leve a los 14 días de tratamiento. Es frecuente la aparición de eventos adversos indeseables, los más comunes: estreñimiento y náuseas. 1 de cada 10 y 2 de cada 10 personas tratadas con opioides encontrarán que estos eventos adversos son intolerables, lo que lleva a un cambio en el tratamiento.⁵

En el 2017, Swart LM *et al.* efectuaron una revisión sistemática de seis estudios observacionales en departamentos quirúrgicos. Los resultados informaron que el uso de tramadol o meperidina se asoció con un mayor riesgo de delirio, mientras que el uso de morfina, fentanilo, oxycodona y codeína no lo fueron, en comparación con ningún opioide. La meperidina fue el opioide con mayor riesgo de delirio mientras que el tramadol fue de menor riesgo. El riesgo de delirio parece ser menor con hidromorfona o fentanilo, en comparación con otros opioides.⁶

En el 2014, Taberna M. *et al.* en un estudio hacen referencia a la aparición de efectos secundarios en casos de dosis altas, periodos de exposición prologados, estado cognitivo alterado previamente, deshidratación, insuficiencia renal y uso concomitante de psicótropos. Además todos los

opioides son dosis-dependientes a la hora de inducir depresión respiratoria. Presentando 2,8; 5,4 y 8,7 veces más riesgo de presentarla en personas de 61-70 años, 71-80 años y mayores de 80 años respectivamente.⁷

En el 2013, Martínez-Guadarrama E. *et al.* ejecutaron una investigación de tipo descriptiva, observacional, transversal, retrospectiva; determinando 181 casos de reacciones adversas a opioides en pacientes hospitalizados. Se incluyeron adultos mayores de 60-89 años de edad, pero no se clasificó eventos adversos por grupo etario, los eventos adversos más frecuentes fueron estreñimiento (54%) y náuseas (14%) taquicardia (8%) y vómitos (3%) Principalmente estreñimiento para morfina (54%) seguida de tramadol (37%) y para náuseas tramadol (19%), seguida de morfina (15%).¹

En el 2013, Camacho S. *et al.* elaboraron un estudio descriptivo sobre reportes de sospecha de reacción adversa notificados en los años 2010 y 2011; El 42% de la población de estudio tenían la edad mayor o igual a 60 años. Los analgésicos opiáceos representaron 18% de los reportes. El sistema afectado se distribuyó: 35% con compromiso dérmico; 23% respiratorio; 18% a nivel del sistema gastrointestinal y un 9% sistema nervioso central. El tipo más frecuente de RAM fue serio y la categoría de causalidad fue probable.³

En el año 2011, Santos L. *et al.* efectuaron una investigación de tipo observacional, descriptivo, transversal, de farmacovigilancia, se evaluaron 521 notificaciones de sospecha de RAM en ancianos, el grupo farmacológico más reportado fue el de los antibacterianos, con 121 notificaciones (23,2 %), seguido de los antihipertensivos 87 notificaciones, (16,7 %) y los antiinflamatorios y analgésicos no opioides con 84 notificaciones (16,1 %). Pero no reportan efectos adversos a opioides que podrían estar incluidos en 36% de otros fármacos que no especifica el estudio.⁸

En el 2013, Lapane K. *et al.* realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional, donde se menciona a los efectos adversos gastrointestinales como los más comunes en el tratamiento oral con

opioides. El opioide empleado fue la oxicodona de liberación inmediata. El 47% de los pacientes con dolor agudo y 24% de los pacientes con dolor crónico desarrollaron estreñimiento, náuseas se presentaron más en los pacientes con dolor agudo que con dolor crónico (31 %vs 19%).⁹

En el 2008, Pergolizzi J. *et al.* organizaron un Consenso Internacional sobre Opioides y el Manejo del Dolor Severo Crónico en los Ancianos enfocándose en los seis opioides más utilizados de la Organización Mundial de la Salud (buprenorfina, fentanilo, hidromorfona, metadona, morfina, oxicodona). Con respecto al perfil de eventos adversos en ancianos varía mucho entre los opiáceos. Pudiendo presentar eventos adversos graves, como depresión respiratoria. Además se recomienda usar agentes que tengan un buen perfil de tolerabilidad y que sean lo más seguros posible en caso de sobredosis. La titulación de dosis lenta ayuda a reducir la incidencia de eventos adversos iniciales típicos, como náuseas y vómitos.¹⁰

En el 2017, Santos J. *et al.* informan durante la séptima reunión del *Change Pain Latin America*, sobre el papel del tramadol en el tratamiento del dolor en Latinoamérica, se reconoce su importancia en el tratamiento del dolor en ancianos. Las principales razones como opción de tratamiento son: su amplia eficacia, un perfil de seguridad discreto y su disponibilidad. Además se menciona que tramadol es bien tolerado, sin los problemas de seguridad asociados con el uso de antiinflamatorios no esteroideos a largo plazo (AINE), con menos efectos secundarios similares a los opiáceos que los opiáceos clásicos y menor riesgo de abuso.¹¹

En el 2013, Cubas G. realizó un estudio piloto para evaluar el conocimiento de los médicos acerca las reacciones adversas medicamentosas, evaluando los medicamentos de grupos opioides, benzodiazepinas entre otros. Los efectos adversos más conocidos fueron los del naproxeno, ácido acetil salicílico, etambutol, prednisona, paracetamol y tramadol. Se apreció que los médicos tenían un conocimiento alto sobre los RAMS, pero esto no garantizaba el buen uso de los medicamentos.¹²

En el 2011, King S *et al.* realizaron una revisión sistemática sobre el uso de opioides en el manejo del dolor moderado a severo de tipo oncológico en pacientes con enfermedad renal, identificando a la morfina con un mayor riesgo de presentación de eventos adversos, con respecto al tramadol los efectos serotoninérgico fueron los más frecuentes, solo un estudio reportó convulsiones, confusión.¹³

En el 2010, Mintzer M. *et al.* realizaron un estudio para valorar el rendimiento cognitivo en usuarios de opiáceos, el opioide empleado fue morfina subcutánea (15 mg, 4 veces / día) y tramadol oral (50, 200 mg, 4 veces / día) por de 5-7 días . El rendimiento fue significativamente peor en los usuarios de morfina en proporción a los de tramadol. Resultando el tramadol un medicamento más seguro que morfina en relación a medidas cognitivas y psicomotoras.¹⁴

En el 2017, Duehmke RM. *et al.* reportan en una revisión de seis estudios aleatorios doble ciego, que incorporaron a 438 pacientes con dolor neuropático, los efectos adversos más frecuentes asociados a tramadol náuseas, xerostomía, cansancio y convulsiones en pacientes con edad media entre 50 y 67 años.¹⁵

En el 2017, Els C. *et al.* realizaron una revisión *Cochrane* que evidenció un incremento del riesgo de eventos adversos con opioides en comparación con placebo (RR) 1.42, IC 95% (1,22- 1,66) y los eventos adversos que se presentaron fueron constipación, convulsiones, debilidad, náuseas, prurito y vómitos.¹⁶

2.2 Bases teóricas

Reacción adversa

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son una respuesta perjudicial a un fármaco, desencadenada involuntaria, a pesar de haberse administrado a dosis establecidas para el uso en humanos. El ambiente

donde se presenta con mayor frecuencia en consultorio externo entre un 5-35% mientras que el 15% ocurren en los pacientes hospitalizados. ¹

Para poder prevenir los eventos adversos se recomienda optar por terapias individualizadas, fomentar una educación continua, mantener informado al paciente, mejorar las terapias, en ancianos se recomienda siempre iniciar pequeñas dosis e ir incrementando progresivamente, evitar la polifarmacia, educar a los pacientes de tener un registro detallado de su medicación habitual, crear programas de farmacovigilancia e inspeccionar la información sobre reacciones adversas.¹

Para instaurar la causalidad de un evento adverso se emplea los criterios de Karch y Lasagna, y se construye las categorías de causalidad según la puntuación obtenida. Las categorías de causalidad van desde improbable hasta definida. Estos criterios son empleados por el Centro Nacional de Farmacovigilancia e Información de Medicamentos de la dirección general de medicamentos insumos y drogas del ministerio de salud y los centros de referencia regionales de salud a nivel nacional. ⁸

Los factores que se consideran para determinar la relación de causalidad de las notificaciones de los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos son una secuencia temporal adecuada, donde se evalúa la duración del tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la reacción adversa; conocimiento previo; respuesta a la suspensión del fármaco; los efectos de la reexposición al medicamento; existencia de causas alternativas, es decir, la explicación alternativa (sea una patología de base u otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el medicamento evaluado; factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad y exploraciones complementarias.

La gravedad de la reacción adversa presentada se clasifican en

No serias: Son aquellas manifestaciones clínicas de baja intensidad, que no requieren una medida terapéutica importante y/o no ameritan suspensión del fármaco.

Serias: Son aquellas manifestaciones clínicas importantes, sin amenaza inmediata de la vida del paciente pero que requieren medidas terapéuticas y/o suspensión del fármaco.

Graves: Las que ocasionan la muerte o amenazan la vida del paciente, generando incapacidad permanente o sustancial, además requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, producen alteraciones congénitas o neoplasias.

En el año 2013, Martínez-Guadarrama E *et al.* mencionan que las reacciones adversas a los opiáceos ocurren hasta en 80%, con afectación del aparato gastrointestinal en 30% y en menor proporción en el resto de los aparatos y sistemas.¹

Martínez-Guadarrama E *et al.* describen que la buprenorfina es el opiáceo más frecuente de reacciones adversas gastrointestinales (52%), la reacción más frecuente es el estreñimiento, que se presentó en 95%, seguida de oxycodona, morfina, fentanilo transdérmico. Además, se considera a la hidromorfona como opiáceo ventajoso para pacientes con constipación crónica.¹

Los Opioides

Los opioides son derivados de la amapola, la morfina es el opioide más activo obtenido de estos 20 alcaloides. ¹⁷

En la terapia con opioides, la morfina es el fármaco principal, todavía en nuestro país las estrictas normas limitan el uso de estos fármacos. Esta desconfianza puede derivar del desconocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de los opioides a la hora de seleccionar las mejores

opciones terapéuticas disponibles. Se debería promover políticas que favorezcan el uso de opioides para que sean más accesibles, y los pacientes puedan ser favorecidos en el alivio del sufrimiento con estos analgésicos opioides.

Dependiendo de la intensidad y del tiempo de presentación del dolor se escogen los opioides, pero cuando ocurre un evento adverso su uso se ve limitado. Sin embargo, la presentación de eventos adversos graves es raro.

Clasificación de los opioides:

Por su composición química: Morfinas (levorfanol), fenilpiperidinas (sufentanil, alfentanil, fentanil, meperidina,), fenilheptilaminas (metadona y propoxifeno), fenantrenos (oxicodona, codeína, morfina, hidrocodona, y oximorfona),

Si el fármaco que genera hipersensibilidad pertenece a un mismo grupo de opioide se mantendrá la misma hipersensibilidad con los otros fármacos. Los síntomas generados por la reacción adversa a opioides como broncoespasmo, rubor e hipotensión son generados por la liberación de histamina y otros mediadores desencadenados por la de granulación del mastocito, pero esto no ocurre con el fentanilo y sus derivados.

Clasificación por el potencial analgésico:

Opioides débiles: (Tramadol, nalbufina, codeína, dextropropoxifeno)

Opioides potentes: (Morfina, petidina, fentanilo, buprenorfina, oxicodona, metadona).

Según su funcionalidad: Se desarrollaron diversos fármacos que mejoren las propiedades analgésicas de la morfina, que se clasifican según el efecto que poseen sobre el receptor del opioide.

Efecto agonista puro: Caracterizados por tener actividad y afinidad sobre el receptor. Estos son fentanilo y sus derivados, oxycodona, morfina, meperidina, metadona.

Efecto antagonista puro: Son fármacos que no poseen actividad intrínseca por el receptor, además impiden la unión del fármaco agonista con su receptor. La naltrexona y la naloxona son los más usados.

Agonistas parciales: Actividad intrínseca leve sobre los receptores μ , esto trae como consecuencia que tengan un efecto techo o limitado en su acción analgésica. Pueden actuar como antagonistas si se administran simultáneamente con un agonista puro. Podrían incluso interferir con el sistema endógeno de la analgesia. En este grupo está la buprenorfina.

Agonistas Antagonistas mixtos: Son aquellos opioides capaces de actuar como agonistas sobre un receptor (κ) y antagonistas sobre otro tipo (μ). Su uso es controversial, porque pueden contrarrestar el efecto analgésico inducido por agonistas puros o por el del sistema endógeno de analgesia. En este grupo se encuentran la pentazocina, el butorfanol y la nalbufina.

La variedad de intensidades del dolor pueden ser adecuadamente controlada con los analgésicos opioides. Se puede lograr un mejor control del dolor con los opioides debido a la gran variedad de presentación de estos fármacos y las características particulares de cada uno, permitiendo la rotación ya sea de vía de administración u opioide.

Para lograr una analgesia adecuada, durante la titulación del fármaco se puede emplear dosis extras del opioide (que se denomina rescate) a pesar de tener indicada la medicación a horario. Para lograr el control del dolor Evaluación visual analgésica (EVA) 4/10 se puede usar las veces que sea necesario, no hay una dosis máxima en el caso de opioides mayores y cada caso se debe individualizar. Tomar en cuenta antes de iniciar el tratamiento, la presentación de eventos adversos, en especial, estreñimiento, náusea y vómitos.

Tramadol

El tramadol es un opioide débil, situado en la escalera analgésica de la OMS en el segundo escalón, se emplea para el manejo del dolor de intensidad moderada.

Farmacocinética

Absorción

El tramadol alcanza máximas concentraciones a las 2 horas de su absorción oral; posee un 70 % de biodisponibilidad, logra incrementar su biodisponibilidad a 90-100% durante la múltiple administración oral.

Distribución

Este opioide se difunde ampliamente por los fluidos y tejidos corporales debido a 2.7lt/Kg de volumen de distribución. El tramadol tiene 6 horas de vida media y los metabolitos activos de 7.5 horas.

Biotransformación y excreción

La O-, N- desmetilación y reacciones de conjugación son las reacciones de biotransformación que puede presentar tramadol y se elimina por vía renal. El tramadol se excreta un 90% por vía renal y 10% por las heces. El efecto analgésico del tramadol se debe al metabolito O desmetilado.

Farmacodinamia

El efecto analgésico del tramadol está determinado por múltiples mecanismos de acción. Químicamente está compuesto por un isómero dextro y un isómero levo, con efecto sobre los receptores μ . El tramadol tiene la propiedad farmacológica de actuar a nivel del asta dorsal de la

medula espinal, inhibiendo la recaptación de norepinefrina, estimulando a los receptores alfa 2 e inhibiendo la recaptación de serotonina.

Dosificación

Para prevenir los eventos adversos, se recomienda titular la dosis inicial del tratamiento del dolor con tramadol. La dosis de inicio es de 0,5 mg/kg cada 6 horas y se puede aumentar hasta 2 mg/kg cada 6 horas según la aparición de efectos adversos y el control del dolor; hasta máximo 400 mg. Si a pesar de emplear dosis máximas de tramadol no se consigue un dolor controlado se debe rotar a un opioide fuerte.

Para prevenir la emesis y constipación asociado al tramadol, se debe emplear antieméticos y laxantes. Además en pacientes con riesgo de convulsiones, y epilepsia se debe evitar este tipo de analgésico.

Interacciones farmacológicas

Tramadol interactúa farmacológicamente con los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO); inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) y con antidepresivos tricíclicos. El tramadol posee un efecto inhibitorio de la recaptación de serotonina incrementando el riesgo de convulsiones y del síndrome serotoninérgico.

Morfina

Es el analgésico opioide más importante y empleado en el manejo del dolor oncológico. Alcaloide derivado de la amapola. Una de sus características es que no tiene techo analgésico, en la escalera analgésica de la OMS se sitúa en el tercer escalón. Ideal en el manejo del dolor severo.

Farmacocinética

Absorción

Cuando la morfina se administra por vía oral tiene una disponibilidad del 20-30. Su absorción ocurre a nivel del intestino delgado. La morfina cuenta con una variedad de vías de administración como: intravenosa, subcutánea, intratecal, epidural, intraarticular, rectal excepto por vía nasal, transdérmica y sublingual por no ser lipofílico.

Distribución

La morfina se puede distribuir en los diferentes tejidos como al SNC y sistema nervioso periférico, porque posee un volumen de distribución amplio de 3.3 +/- 0.9 lt /kg. Además tiene un tiempo de vida media de 2-4 horas.

Biotransformación

La morfina sufre reacciones de glucuronización, transformándose en glucurónido 6 de morfina (G-6-M) y al glucurónido 3 de morfina (G-3-M), el primero con propiedades analgésicas y el segundo responsable de los efectos secundarios sobre el SNC, debido a que puede atravesar la barrera hematoencefálica.

Excreción

La morfina y de sus metabolitos se eliminan por vía renal y en las heces.

Farmacodinamia

El dolor es aliviado por el siguiente mecanismo, la morfina interactúa con el receptor μ , en esta interacción que incluyen proteínas G, se produce una cadena de señalización, que se dirige al asta dorsal y a la sustancia gris periacueductal, ocasionando la activación de las vías descendentes que

impactan en el asta dorsal. El dolor tiene un componente afectivo y la morfina también tiene acción a nivel de los receptores del sistema límbico, logrando aliviar este componente.

Dosificación

La vía de administración oral, es la ideal al emplear morfina. Se inicia con dosis de 5 mg cada 4 horas y cada 6 horas si el paciente es anciano o tiene comorbilidades. El tiempo de acción de la morfina es de 20 minutos si es de liberación inmediata y a los 60 minutos logra concentraciones máximas; en cambio la morfina de liberación prolongada, es de 1 a 2 horas y se mantiene concentraciones plasmáticas constante por 12 horas.

Si se opta por emplear morfina por vía intravenosa es de 0,1 mg/kg en pacientes adultos y de 0,05 mg/kg en mayores de 60 años y con comorbilidades. Se emplea el 10% de la dosis diaria como dosis de rescate. El tiempo de acción de morfina por vía intravenosa es inmediato.

La equivalencia de morfina según la vía de administración es de 1:3 y 1:2, de morfina intravenosa a morfina oral y vía subcutánea respectivamente.

Interacciones farmacológicas

Los fármacos que pueden interactuar con morfina son: clorpromazina, un fenotiacínicos, antagonizando su analgesia; con los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la mono amino oxidasa, potenciando sus efectos; los inhibidores enzimáticos tipo ketoconazol o los inductores enzimáticos como rifampicina pueden alterar los niveles plasmáticos de morfina.

Oxicodona

La oxicodona es un opioide semisintético, de tipo agonista. Este fármaco tiene la capacidad de interactuar con los receptores μ y κ . Las vías de administración que se pueden emplear son: la vía oral, existen

presentaciones de liberación prolongada e inmediata; vía endovenosa, vía intranasal y rectal. En la escalera analgésica de la OMS, la oxycodona se ubica en el tercer escalón, con indicación para el manejo del dolor de intensidad moderada a severa. En nuestro país no poseemos la presentación parenteral ni intranasal.

Con respecto al metabolismo de la oxycodona se puede mencionar que se realiza a nivel hepático, mediante citocromos CYP3A4 y CYP2D6, además que su excreción es por vía renal, debido a ello se recomienda ajustar la dosis en casos de pacientes con insuficiencia hepática y renal.

La biodisponibilidad por la vía oral es mejor con oxycodona que con morfina y con respecto a su potencia es dos veces más potente, con una relación de 2/1. En los pacientes con malnutrición y en estado de caquexia se recomienda reducir la dosis a un 30-50 %. El tiempo de analgesia en el anciano es más prolongada que en los adultos jóvenes, de 4-5 h en la de liberación rápida y 12 h en la de liberación prolongada.

La oxycodona resulta muy útil en el manejo del dolor de presentación aguda y en el tipo de dolor nociceptivo y neuropático.

La oxycodona es farmacocinéticamente más segura en ancianos, debido a que se elimina solo un 9% por la vía renal y por su vida media corta. Este opioide tiene la ventaja de presentar pocas interacciones farmacológicas y fácil al momento de realizar ajustes en la dosis en casos de insuficiencia renal, por lo que resulta ideal emplearse en el anciano hospitalizado.¹²

Fentanilo

El fentanilo es un opioide potente semisintético, comparado con morfina es 80 -100 veces más potente, con propiedades lipofílicas, de tipo agonista puro, indicado para el manejo del dolor de intensidad moderada a severa.

Las vías de administración del fentanilo son: nasal, transmucoso, bucal y sublingual, y transdérmica.

Inicio de la analgesia con fentanilo es inmediato, por lo que lo hace ideal para el manejo del dolor de tipo irruptivo. La vía de excreción del fentanilo es renal, por lo que requiere un ajuste dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

La fórmula transdérmica el inicio de acción es lento y permanece los efectos analgésicos tras la retirada del parche, es decir se continua absorbiendo el medicamento en un 50 % a las 17 horas de haberse retirado.

La acción máxima al administrarse fentanilo en parche, ocurre a los 18-24 h. Cuando se va administrar por primera vez este fármaco en pacientes vírgenes de opioides, se recomienda dosis iniciales de 12 ug cada 3 días, pero si ha usado morfina previamente, se recomienda utilizar 25 ug de fentanilo por cada 60 mg/día de morfina.¹²

El tiempo de acción de la vía transdérmica tiene una duración de 3 días.

Buprenorfina

Buprenorfina al ser un opioide de tipo semisintético mixto, con acción agonista a nivel de los receptores μ y con efecto antagonista de los receptores kappa.

Su potente efecto analgésico es 25-40 veces más que la morfina, volviéndola muy eficaz en el alivio del dolor oncológico y neuropático.

Este opioide se metaboliza vía hepática, es metabolizada por CYP3A4 y se eliminan por vía biliar.

Opioide ideal en pacientes con insuficiencia renal y se recomienda evitar en pacientes con problemas pulmonares o usuarios de fármacos depresores del Sistema Nervioso Central, por riesgo de depresión respiratoria.

La dosis de inicio en usuarios de opioides es de 35ug transdérmica, con una duración de 96 h.¹²

Opioides en el anciano

Según la Organización Mundial de la Salud, en el dolor oncológico moderado a severo se emplea como analgésico de elección a los opioides y cada vez se está encontrando mayor evidencia para el manejo en el dolor no oncológico.

En el año 2016, Sáez L. *et al.* en su estudio mencionan que no se dispone de evidencia sobre el tratamiento de opioides en ancianos, ya que sólo el 3,4 % de los ensayos randomizados incluyen a ancianos, y siempre a menores de 85 años y sin comorbilidades. Por este motivo, el uso de estos fármacos en la población geriátrica se basa en la experiencia y en los resultados de los estudios realizados en población adulta.⁴

Los ancianos que reciben analgesia con opioides, si sufren deterioro funcional o cognitivo se suele atribuir al opioide, a pesar que tenga buena eficacia analgésica. Son muchos los fármacos o patologías agudas que pueden provocar deterioro funcional y cognitivo, por lo que una adecuada valoración geriátrica puede ayudar a diagnosticar la causa y no atribuirlo directamente al opioide. .

Efectos secundarios de los opioides en el anciano

Los ancianos tienen un 10-25 % más de riesgo de desarrollar efectos adversos que los jóvenes, lo que interfiere con el uso a largo plazo y el cumplimiento terapéutico. La mayoría de los efectos adversos disminuyen con el uso a largo plazo, excepto el estreñimiento. Una adecuada titulación, prevención e información sobre los eventos adversos mejoraría la adherencia y la eficacia de estos fármacos.⁴

En el 2016 Sáez L. *et al.* mencionan sobre la posibilidad de sufrir efectos secundarios, especialmente con compromiso de órganos, es superior para los AINE que para los opioides.⁴

Para prevenir los posibles efectos secundarios se debe seguir las siguientes pautas: Siempre que se prescribe opioide añadir laxante y antiemético preventivo al inicio del tratamiento, mantener una hidratación adecuada, revisar la medicación habitual para prevenir las posibles interacciones, especialmente con psicofármaco, evaluar el riesgo/beneficio y respuesta analgésica, asegurar el cumplimiento terapéutico, y cuando aparecen efectos secundarios, se debe bajar la dosis del opioide o rotar, o cambiar la vía de administración o manejar los síntomas de los efectos adversos con otros medios.

Efectos adversos a opioides:

Efectos gastrointestinales

El efecto adverso más frecuente asociado al uso de opioides, es el compromiso gastrointestinal como: plenitud gástrica, constipación, náuseas y vómitos.

Los efectos gastrointestinales ocurren debido a que, los analgésicos opioides poseen receptores a nivel gastrointestinal, de tipo μ . Al estimularse estos receptores ocurre un incremento del tono ileocecal y del esfínter anal disminuyendo el peristaltismo y un efecto antisecretorio generado indirectamente por la serotonina liberada por el plexo mientérico. El 50 % de los eventos adversos gastrointestinales, es la constipación

El uso de laxantes para poder manejar la constipación por opioides es frecuente, ocurre en un 87% en el tratamiento con opioides fuertes, el 74% en tratamiento con opioides débiles y el 58% emplean más de dos laxantes

Náuseas y emésis

Son efectos adversos frecuentes durante el uso de opioides. Se presentan de mayor a menor incidencia con tramadol, seguido de buprenorfina,

oxicodona, morfina y codeína. Las náuseas y vómitos suelen presentarse al inicio o al momento de incrementar la dosis del opioide.

Debido a la acción en la zona quimiorreceptora y gatillo se produce la emesis por opioide, posteriormente este efecto disminuye por la administración repetida del fármaco generando tolerancia.¹⁷

El uso de fármacos antieméticos como: metoclopramida, haloperidol, clorpromazina y ondasetrón ayudan a controlar estos síntomas.¹⁷

Retención urinaria

Es una presentación usual en varones en un 3-18%.

Depresión respiratoria

Este efecto adverso grave, e infrecuente, es mediado por la acción del opioide sobre el receptor mu. Algunos opioides como la morfina y fentanilo son dosis dependiente y si se asocian a otros fármacos depresores que actúan sobre el SNC podrían generar apnea.⁴

El efecto depresor de la respiración ocurre por la acción de los analgésicos opioides de tipo agonista mu en el núcleo del tracto solitario y rafe medio. Además este evento adverso va a depender de varios factores como: la velocidad de penetración al SNC determinada por la solubilidad del opioide, su vía de administración.¹⁷

La naloxona es el antagonista opioide capaz de revertir la depresión respiratoria se recomienda administrar en infusión continua hasta revertir el efecto adverso.⁴

Si se tiene una adecuada titulación y monitorización durante manejo del dolor con opioides es poco frecuente que se presente.⁴

Existe mayor riesgo de que se presente en pacientes con patología respiratoria por lo que se recomienda tener mucho cuidado al momento de titular la dosis. ⁴

2.3 Definición de términos básicos

Reacciones adversas medicamentosas: Se define como el efecto nocivo de un fármaco, que se presenta con dosis aprobadas para el uso, con fines diagnósticos, profilácticos y terapéuticos.¹

Opiáceo: Es toda sustancia natural o sintética derivada del opio, que posee o no actividad analgésica.¹⁸

Opioide: Incluye las drogas naturales, semisintética y sintéticas; que generan efecto analgésico debido a la unión a receptores opioides. Por ejemplo: la papaverina es un opiáceo, aunque no posee actividad analgésica, la metadona no es opiáceo al ser totalmente sintética, pero si es un opioide.¹⁸

Los analgésicos opioides: Los opioides son derivados del jugo de la amapola, la morfina es el opioide más activo obtenido de estos 20 alcaloides.¹⁷

Dolor: Según *International Association for the Study of Pain* define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular real o potencial, o bien descrita en términos de tal daño.¹⁹

Dolor oncológico: Se define al dolor generado por el tumor, en forma directa, por obstrucción de conductos de órganos sólidos, por crecimiento del mismo tumor en un órgano sólido, por metástasis a otros órganos
Dolor Nociceptivo: es un tipo dolor somático que es producido por lesión a nivel de la piel, pleura, peritoneo, músculo, periostio o hueso. Es bien localizado y descrito como punzante u opresivo y continuo; o también de tipo visceral: es mal localizado, sordo, irradiado y muy difícil de describir.

Adulto mayor: Según los criterios de la (OMS), se define como adulto mayor o anciano a toda persona mayor de 60 años, subdivididos en las siguientes categorías: Tercera edad: 60 – 74 años, Cuarta edad: 75 – 89 años, Longevos: 90 – 99 años, Centenarios: Más de 100 años.²⁰

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Este estudio al ser de enfoque cuantitativo, de tipo observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, no posee hipótesis.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo de naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría	Valores de las categorías	Medio de verificación
Efecto adverso	Reacción nociva no intencionada de un fármaco que aparece a dosis normalment e usadas	Cualitativa	Tipo de efecto adverso	Nominal	Nauseas Vómitos Retención urinaria Constipación Depresión respiratoria	Si /no Si /no Si /no Si /no	Historia clínica
Edad	Años de edad	Cuantitativa	Años cumplidos	Nominal Intervalo			Historia clínica
Sexo	Conjunto de seres pertenecientes a un mismo sexo. <i>Sexo masculino, femenino.</i>	Cualitativa	Sexo biológico	Nominal dicotómica	Femenino masculino	Si /no	Historia clínica
opioide	Agente exógeno o endógeno que se une al receptor opioide del sistema nervioso central	Cualitativa	Fármaco opioide que generó efecto adverso	Nominal	Tramadol Morfina Oxicodona	Si /no	Historia clínica
Dosis opioide	Cantidad de fármaco administrado	Cuantitativa	mg/día de opioide que generó efecto adverso	Nominal			Historia clínica
Vía de administración opioide	Manera elegida de incorporar un fármaco al organismo.	Cualitativa	Vía de administración de opioide que generó efecto adverso	Nominal	VO SC EV	Si/no	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

El presente estudio será de enfoque cuantitativo, de tipo observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población

Todos los adultos mayores hospitalizados en el servicio de geriatría durante el 2017 que durante su estancia hayan cursado con dolor oncológico y terapia analgésica con opioides.

Muestra

La muestra de este estudio serán todos los adultos mayores hospitalizados en el servicio de geriatría del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el 2017 que hayan cursado durante su estancia con dolor oncológico y con los efectos adversos de estudio en analgesia con tramadol, morfina, oxicodona.

Muestreo

El muestreo de este estudio será de tipo no probabilístico, porque es por conveniencia debido a que la muestra es poca.

Criterios de selección

Inclusión

Adultos mayores hospitalizados durante el año 2017 en el servicio de geriatría, que durante su estancia hayan cursado con efecto adverso durante el manejo del dolor oncológico con tramadol, morfina y oxicodona.

Será incluido en el estudio al adulto mayor que haya presentado como efecto adverso náuseas, vómitos, retención urinaria, constipación, depresión respiratoria consignada en la historia clínica.

Adultos mayores con historia clínica que contenga todas las variables completas requeridas en el estudio, edad, sexo, vía de administración y dosis/día de tramadol, morfina y oxicodona empleada.

Exclusión

Paciente adulto mayor que haya empleado como analgesia para el dolor oncológico paracetamol, aines y otro opioide no descrito en los criterios de inclusión.

Adulto mayor que haya cursado con otro efecto adverso no consignado en los criterios de inclusión.

Paciente con antecedente de constipación, retención urinaria y portador de sonda urinaria.

4.3 Procedimiento de recolección de datos

Para poder realizar este estudio se recolectarán los datos requeridos a través de la revisión de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados durante el periodo 2017 y se empleará como instrumento, la tabla de recolección de datos del Anexo N°1 para extraer las variables de estudio historia por historia para posteriormente hacer una sumatoria total de cada variable.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

En este estudio se procesarán los datos obtenidos de cada variable a través del programa Excel para hacer un consolidado, donde se pueda detallar total de cada variable, para luego poder generar porcentajes de cada una de

estas. Luego se realizará cuadros, figuras y gráficos; para poder presentar de manera más detallada los resultados obtenidos.

Para el procesamiento de la información obtenida se empleará el paquete estadístico SPSS v. 20.0.

4.5 Aspectos éticos

Este estudio será original, debido a que no existe reporte previo de efectos adversos a opioides en población geriátrica, ni datos sobre los mismos en el Hospital Sabogal. Para garantizar la privacidad de la información recolectada de las historias clínicas se mantendrá anónima los datos recolectados y se solicitará el permiso respectivo al Comité de Investigación y Ética del Hospital para poder ejecutar este estudio.

CRONOGRAMA

Actividades	Mes											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Fase I												
Recopilación de Información para la propuesta de investigación	X											
Elaboración de planteamiento del problema	X											
Elaboración de objetivos y justificación	X											
Revisión de bibliografía, construcción de marco teórico y conceptual	X											
Diseño y aplicación de metodología		X										
Redacción y revisión			X									
Mecanografía y presentación			X									
Fase II												
Elaboración de instrumentos				X	X	X	X					
Recolección de datos				X	X	X	X					
Tabulación de datos								X	X	X	X	
Análisis e interpretación de resultados								X	X	X	X	
Mecanografía y presentación								X	X	X	X	
Fase III												
Elaboración de informe final												X
Redacción y revisión												X
Mecanografía y presentación												X

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Martínez-Guadarrama E *et al.* Reacciones adversas con la administración de opiáceos en pacientes hospitalizados, *Rev. Mex. Anest.* 2013; 36(2): 98-104.
2. Amaro S. *et al.* Boletín de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. 2014;9:1-16.
3. Camacho S. *et al.* Reacciones adversas halladas por el comité de farmacovigilancia. *Rev.Soc.Perú Med.Interna* 2013; 26 (1): 9-13.
4. Sáez L. *et al.* Tratamiento del dolor en el anciano: opioides y adyuvantes. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2016; 23(2): 93-104.
5. Wiffen PJ *et al.* *Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 6; 7.
6. Swart LM *et al.* *The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review.* *Drugs Aging.* 2017; 34(6):437-443.
7. Taberna M. *et al.* Uso de metadona en el anciano con dolor oncológico: una revisión sistemática. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 2014; 49(3):129–136.
8. Santos L. *et al.* Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas en ancianos. Matanzas. 2005-2009, *Rev. Méd. Electrón.* 2011; 33(4).
9. Lapane K. *et al.* *Gastrointestinal events after opioid treatment in nonmalignant pain: correlates of occurrence and impact on health-related quality of life.* *J_Opioid Manag.* 2013;9(3):205-16.

10. Pergolizzi J. *et al.* Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Practice*, 2008; 8(4): 287–313.
11. Santos J. *et al.* The role of tramadol in pain management in Latin America: a report by the Change Pain Latin America Advisory Panel *Current Medical Research and Opinion*. 2017; 33(9):1-18.
12. Cubas G. Las reacciones adversas de medicamentos ¿Son identificados por los médicos? 2013; *Rev. Cuerpo Méd. HNAAA* 6(3): 52-53.
13. King S. *et al.* A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011;25(5):525-52.
14. Mintzer M. *et al.* Effects of repeated tramadol and morphine administration on psychomotor and cognitive performance in opioid-dependent volunteers. *Drug Alcohol Depend.* 2010; 111(3):265-8.
15. Duehmke RM. *et al.* Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 15; 6.
16. Els C. *et al.* Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017:10.
17. ALCP. *Uso de Opioides en tratamiento del dolor. Manual para Latinoamérica* 2011: 1-112.

18. Gilman AG. *et al.* Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of. 11° Ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
19. Ortiz L y Velasco. Chronic pain and psychiatry. Rev. Med. Clin. Condes - 2017; 28(6) 866-873.
20. Mejía M. *et al.* Discapacidad en el adulto mayor: características y factores relevantes. Rev. Fac. Cienc. Méd. 2014; 11(2): 27-33.

ANEXOS

Anexo 1. Matriz de consistencia

Título de la investigación	Problema general de investigación	Objetivo general de investigación	Hipótesis	Variables	Metodología	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Reacciones adversas a opioides en el dolor oncológico en el adulto mayor Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2017	¿Cuáles son las reacciones adversas a opioides en el dolor oncológico del adulto mayor en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2017?	<p>Identificar cuáles son las reacciones adversas a opioides en el dolor oncológico del adulto mayor en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren 2017.</p> <p>Objetivos específicos: Precisar si los eventos adversos gastrointestinales, urinarios y del sistema nervioso central serán las reacciones adversas a opioides, más frecuentes, en el dolor oncológico del adulto mayor.</p> <p>Identificar la reacción adversa más frecuente de opioide menor tramadol y los opioides mayores morfina y oxicodona, en el adulto mayor con dolor oncológico.</p> <p>Determinar la dosis/día más frecuente de evento adverso con opioide menor (tramadol) y opioide mayor (morfina y oxicodona) en el adulto mayor con dolor oncológico.</p> <p>Establecer la vía de administración más frecuente de efecto adverso con opioide menor (tramadol) y opioide mayor (morfina y oxicodona) en el adulto mayor.</p>	Por ser un trabajo descriptivo, este trabajo no posee hipótesis	-Efecto adverso -Edad -Sexo -Opioide -Dosis de opioide -Vía de administración de opioide	Cuantitativo Observación Descriptivo Transversal Retrospectivo	Todos los adultos mayores hospitalizados durante el 2017 que durante su estancia hayan cursado con dolor oncológico y terapia analgésica con opioides	Ficha de recolección de datos

Anexo 2: Instrumento de recolección de datos

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N.º de Historia clínica

Evento adverso	Constipación Nauseas Vómitos Retención urinaria Depresión respiratoria
Edad	
Sexo	Femenino Masculino
Opioide	Tramadol Morfina Oxicodona
Vía de administración	Vía oral Vía E.V Vía SC
Dosis /día del opioide empleado	Mg/día del Opioide
