

## Evaluación del Tratamiento Farmacológico vs. Neurolisis del Plexo Celiaco en Pacientes con Cáncer de Páncreas. Estudio Retrospectivo a Cinco Años

Dra. Ana Reyes-Ávila \*

Dr. Antonio Tamayo-Valenzuela\*\*

Dr. Uriah Guevara-López\*\*\*

Correspondencia:

Dr. Antonio C. Tamayo-Valenzuela

Unidad de Medicina del Dolor y Paliativa

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Vasco de Quiroga 15. Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan

C.P. 14000, México, D.F.

ancetaval@yahoo.com.mx

\* Médico Anestesiólogo-algólogo adscrito al Servicio de Anestesiología Hospital General "Raúl A. Carrillo". San José del Cabo, BCS

\*\* Médico adscrito a la Unidad de Medicina del Dolor y Paliativa Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" Profesor asociado del Curso Universitario de Medicina del Dolor

\*\*\* Jefe de la Unidad de Medicina del Dolor y Paliativa Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" Profesor titular del Curso Universitario de Medicina del Dolor

### Resumen

**Objetivo:** Comparar la eficacia analgésica entre el empleo de opiáceos sistémicos respecto al bloqueo neurolítico del plexo celiaco (BNPC) en pacientes con cáncer de páncreas. **Material y métodos:** Durante un período de 5 años se registraron los expedientes de los pacientes con cáncer de páncreas. Se asignaron dos grupos. El grupo I incluyó a todos aquellos pacientes en quienes se realizó un BNPC. El grupo II comprendió a aquellos enfermos que recibieron únicamente opiáceos sistémicos como terapia analgésica. Se valoró la intensidad del dolor al inicio y en el curso de su enfermedad mediante la escala visual análoga (EVA) registrada y se calculó la EVA promedio. Se comparó EVA promedio en ambos grupos y el consumo total de opiáceos en su equivalente a morfina oral. Se registró la incidencia de efectos adversos en ambos grupos. **Resultados:** Se incluyó un total de 24 pacientes, de los cuales 10 fueron hombres y 14 mujeres, con edad promedio de 58.1 + 15.7. Se observó para cada grupo una EVA inicial de 7.75 (+ 1.66) y 6.37 (+ 2.55) respectivamente. EVA final observado de 3.1 + 2.2 y 2.62 + 1.92. ( $p > 0.55$ ). Dosis total acumulada en mg de morfina fue de 27.7 (+ 25.7) y 76.5 (+ 70.1), respectivamente; con  $p = 0.07$ . **Conclusiones:** El BNPC logra reducir el consumo total de opioides en el control del dolor por cáncer de páncreas, aunque de forma no significativa.

**Palabras clave :** Morfina, Bloqueo plexo celiaco, Cáncer de páncreas

### Abstract

**Objective:** To compare the analgesic efficacy between systemic opioid therapy and neurolytic celiac plexus block (NCPB) in pancreatic cancer pain. **Methods:** During a five year period clinical files were registered from the patients with pancreatic cancer. Two groups were organized. Group I included those patients to whom NCPB was administered. Group II included those cases that were treated only with systemic opiates.

The pain intensity evaluated using the visual analogue scale (VAS) in the files, was registered at the beginning and throughout the course of the disease. The initial and final mean VAS score was calculated for each group. The mean dose of opioid

analgesic for each group was calculated and converted into the equivalent for oral morphine. The mean VAS and total amount of opioid analgesics used for each group was compared. Adverse side effects were also registered for each group. Results: A total of 24 patients were included among which 10 were male and 14 female, with an average age of 58.1 years (+ 15.7). The initial mean VAS score for each group was  $7.75 \pm 1.6$  and  $6.37 \pm 2.55$  respectively. The final VAS score for each group was  $3.1 \pm 2.2$  and  $2.62 \pm 1.92$  ( $p=0.055$ ). The total amount of opioid consumption among both groups: 27.7 mg of oral morphine (+ 25.7) for group I and 76.5 mg (+ 70.1) for group II. ( $p=0.07$ ).

Conclusion: NCPB reduces the opioid consumption for pain control in pancreatic cancer, even though it was not significant. Key words : Morphine, Celiac plexus block, Pancreatic cancer

**E**l manejo del dolor en el paciente con cáncer de páncreas es un verdadero desafío para el grupo médico. Este es uno de los síntomas que se presentan con mayor frecuencia, y por lo regular se presenta con una intensidad severa lo que lo hace de difícil manejo. Las manifestaciones clínicas en fases iniciales son casi nulas, y cuando el paciente manifiesta sintomatología, el cáncer se encuentra en etapas avanzadas. El dolor se presenta alrededor del 80 al 85% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada o metástasis a distancia. Otros síntomas que destacan son ictericia, anorexia, saciedad temprana, pérdida de peso, depresión, astenia y adinamia.<sup>1-3</sup>

Para el manejo de dolor oncológico severo, la Organización Mundial de la Salud recomienda que se trate con opiáceos fuertes, siendo la morfina la primera opción. La presencia de efectos secundarios puede tener un papel importante en el éxito o fracaso de la terapéutica analgésica de estos pacientes.<sup>4</sup>

La morfina se absorbe favorablemente por la vía oral. Sin embargo, su biodisponibilidad es del 19 al 47% debido a que se metaboliza de forma considerable por efecto de primer paso.<sup>5</sup> Su vida media de eliminación es de 1.4-3.4 horas; su volumen de distribución de 2.1-4 L/Kg. Su metabolismo se lleva a cabo, principalmente, por vía hepática pudiéndose observar dos metabolitos principales: morfina-3-glucurónido (M3G) y la morfina-6-glucurónido (M6G).<sup>6</sup> De estos metabolitos, la M6G tiene actividad analgésica y se presenta en plasma en concentraciones clínicamente significativas. La M3G, por otra parte, carece de actividad analgésica. Ambos metabolitos se eliminan por orina.<sup>7</sup> En pacientes con insuficiencia renal se observa una acumulación de estos metabolitos, y por tanto se asocia a un mayor número de efectos adversos.<sup>7-10</sup>

El bloqueo neurolítico del plexo celiaco (BNPC) es una opción bien aceptada para el alivio del dolor causado por malignidad del abdomen superior. Con este procedimiento se pueden disminuir los requerimientos de morfina y por ende los efectos adversos. El plexo celiaco contiene aferentes y eferentes vagales, por lo cual su bloqueo interrumpe las fibras sensoriales que transmiten estímulos no nociceptivos y estímulos parasimpáticos que van a las vísceras abdominales.<sup>11</sup>

Desde la descripción de la técnica clásica hecha por Kappis, el BNPC ha tenido varias definiciones e innovaciones, incluyéndose en estas las técnicas efectuadas bajo guía ra-

diológica (fluoroscopia, tomografía axial computarizada, ultrasonido), las cuales aparentemente mejoran los resultados y disminuyen las complicaciones.<sup>12-13</sup> Aunque se ha confirmado la eficacia analgésica de esta técnica en 70 a 90%, no se han ratificado resultados concluyentes para pacientes con cáncer de páncreas.<sup>14</sup> Existen factores implicados en la respuesta a este procedimiento. Se ha sugerido que la intervención temprana, se basa en cambios anatómicos producto de fibrosis, adherencias, inflamación o actividad tumoral, lo que limita la difusión adecuada de la sustancia neurolítica para efectuar una adecuada inhibición funcional. El mecanismo de dolor prevalente previo a que el tumor se disemine sobre el eje celiaco. El cáncer puede llegar a dañar estructuras no viscerales e involucrar cambios en los mecanismos productores del dolor.<sup>15</sup>

Las complicaciones más frecuentes informadas en los pacientes sometidos a esta técnica analgésica son el dolor (96%), diarrea (44%), e hipotensión arterial (38%).<sup>16</sup> Otras complicaciones neurológicas raras, representan el 1% de las publicaciones reportadas.<sup>17-19</sup>

Pueden existir otros factores que influyan en los resultados de la eficacia analgésica de la técnica, además del consumo de analgésicos, efectos adversos y calidad de vida previa.<sup>20-21</sup>

En objetivo de este estudio fue determinar la eficacia analgésica del BNPC versus la analgesia obtenida con el uso de opiáceos sistémicos en pacientes con cáncer de páncreas. Asimismo describir los efectos adversos más frecuentes con ambos métodos analgésicos.

## Material y Métodos

Se realizó estudio observacional, retrospectivo en el cual se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes referidos a una unidad de Medicina del Dolor y Paliativa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se analizaron los registros clínicos de pacientes referidos a consulta con el diagnóstico de cáncer de páncreas durante el período de noviembre 1998 a noviembre 2003. Se excluyeron aquellos expedientes que no tuvieran diagnóstico histológico confirmatorio de cáncer de páncreas, con Karnofsky inicial menor de 50%. También se excluyeron los pacientes con antecedentes de adicciones. Se formaron dos grupos. En el grupo I, se incluyeron los pacientes a quienes se les realizó BNPC (figura 1), mientras que en el grupo II se comprendieron a los enfermos que recibieron tratamiento

con opiáceos sistémicos.

Se valoró la intensidad del dolor al inicio y en el curso de su enfermedad mediante el valor de la escala visual análoga (EVA) registrada en los expedientes clínicos y se calculó su promedio. Se comparó el promedio del EVA en ambos grupos y el consumo total de opiáceos. Se calculó la media de la dosis total de opiáceos por grupo, haciendo la conversión a su equivalente a morfina oral por día. Se registró la incidencia de efectos adversos en ambos grupos.

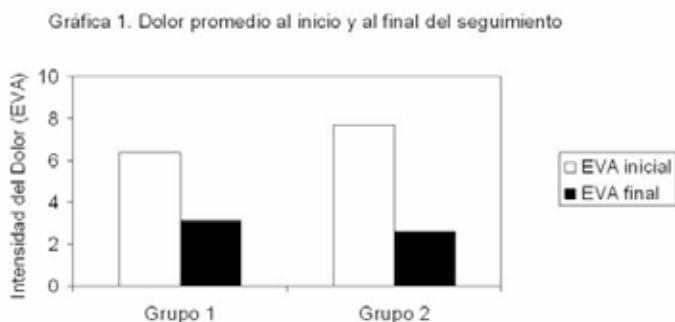
El análisis estadístico de las variables se hizo empleando t-student con paquete SSPS versión 10.



Figura 1. Neuroólisis del plexo celiaco bajo guía tomográfica

## Resultados

Se revisaron 65 expedientes, de los cuales 41 fueron excluidos. Del total de la población el 41.6% fue del género masculino, mientras que el 58.4% fue femenino; el rango de edad osciló en un promedio de  $58.1 + 15.7$  (tabla 1). El 33.3% de la población fueron manejados con BNPC con volumen de 10-15ml de fenol al 6%, mientras que el 66.6% de la muestra fue manejado con opiáceos, de los cuales tuvieron E.V.A. mayor de 4 al inicio. La E.V.A. promedio inicial de  $7.75 + 1.66$  y  $6.37 + 2.55$ , respectivamente para el grupo I (BNPC)



	Grupo I (BNPC)	Grupo II (Opioide)	Total
Masculino	2	8	10
Femenino	6	8	14
Edad en años			
30 - 39	2	1	3
40 - 49	1	4	5
50 - 59	3	3	6
60 - 69	2	1	3
70 - 79	1	4	5
> 80	0	2	2
Total	9	15	24

y grupo II (opiáceos), con una reducción observada de  $3.1 + 2.2$  y  $2.62 + 1.92$ , respectivamente (gráfica 1).

En el análisis comparativo entre grupos, el resultado final en E.V.A. se obtuvieron una p comparativa sin relevancia estadística ( $p > 0.55$ ), no siendo así para la valoración inicial versus final para cada grupo de estudio.

La dosis acumulada de opioide promedio (conversión a mg de morfina) en 24 horas fue de  $27.7 + 25.7$  y  $76.5 + 70.1$  para el grupo I y II, respectivamente, ( $p > 0.07$ ); no significativa. Quince pacientes (62.5%) del grupo II tuvieron efectos adversos (constipación, náuseas y vómitos) y solo 7 (16.6%) enfermos del grupo I tuvieron estos mismos efectos secundarios. Otros de los efectos reportados son falla cognitiva y sedación en menor proporción. Un paciente reportó tolerancia con un incremento de los requerimientos diarios de opiáceos. En el grupo I, dos pacientes no reportaron efectos adversos, a diferencia del grupo II, donde 6 pacientes no tuvieron consecuencias por el tratamiento analgésico (tabla 2). Al realizarse análisis comparativo del total de efectos adversos reportados por los pacientes se observa una  $p > 0.02$ , significativa para el grupo I en comparación del grupo II. Se puede observar que algunos de los pacientes reportó más de un efecto colateral.

Efecto colateral	Grupo I (BNPC)	Grupo II (Opioide)
Sedación	0	2
Falla cognitiva	2	3
Mioclonías, convulsiones e hiperalgesia	1	1
Constipación	4	8
Náusea y vomito	3	7
Tolerancia	0	1
Otros (Prurito)	0	1

## Discusión

El cáncer de páncreas tiene un pronóstico muy pobre para la vida de estas personas. Por lo general, la atención médica se centra en el control de los síntomas de la enfermedad como son la ictericia, prurito, anorexia, pérdida de peso, depresión, astenia y adinamia. El dolor ocupa un apartado principal en el manejo integral de estas desafortunadas personas. El dolor suele presentarse del 80 al 85% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada o metástasis a distancia. Varios autores sugieren que el BNPC es eficaz para el manejo analgésico en cáncer de vísceras del abdomen superior. Mercadante y colaboradores<sup>14</sup>, concluyeron que el BNPC reduce el consumo de opiáceos para controlar el dolor por cáncer de páncreas, siendo los mayores efectos analgésicos en las primeras cuatro semanas después de realizado el procedimiento.

El manejo exitoso del dolor requiere que se proporcione una adecuada analgesia con mínimos efectos adversos. De acuerdo a lo anterior, se estima que únicamente del 10 al 30% de los pacientes tratados con morfina oral no tienen un manejo exitoso por tres motivos principalmente: una alta proporción de efectos adversos (>40%), una inadecuada analgesia y por la combinación de ambos factores.<sup>6-7</sup> Sin embargo en un meta-análisis Eisenberg y colaboradores<sup>15</sup>, analizaron aproximadamente 1 400 pacientes sometidos a BNPC apreciaron que el 70 al 90% de los pacientes obtuvieron un repuesta buena a excelente, en un periodo de tiempo de hasta 3 meses. Además hay que tomar en cuenta que la integridad de la región anatómica es un factor importante para que el bloqueo neurolítico pueda ser eficiente. Si no hay una adecuada difusión del material lítico difícilmente se puede obtener una analgesia eficaz. De Cicco y colaboradores sugieren que la mayor preservación de las estructuras retrocraurales en pacientes con malignidades del abdomen superior, propician una mejor neurolisis de los nervios espláncnicos pudiendo representar una alternativa razonable al BNPC, cuando el área celiaca se encuentra ampliamente afectada.<sup>12</sup>

Con el empleo del BNPC como alternativa analgésica para control del dolor por cáncer del páncreas han surgido controversias, sugiriéndose que existe un amplio desconocimiento con relación al consumo previo de opioides, características, localización y duración del dolor, tiempo del bloqueo con respecto al diagnóstico hasta el bloqueo, así como la supervivencia y el seguimiento hasta la muerte de estos enfermos. Mercadante y colaboradores ponen énfasis en algunos de los factores que debieran tomarse en cuenta para decidir a cuáles de los pacientes se les puede sugerir esta terapéutica analgésica, como son las variables que influyen en el dolor, síntomas que aquejan al paciente y calidad de vida previa al procedimiento, que pueden contribuir a los resultados finales en los estudios publicados, que en muchos de ellos al parecer no son tomados en consideración.<sup>21</sup> El estudio dem ue stra

que los pacientes manejados con BNPC reducen de manera no significativa la EVA en comparación con aquellos manejados con opiáceos sistémicos. El BNPC reduce el consumo de opiáceos. También se demostró reducción de los efectos adversos producidos por el consumo de opiáceos. Esto debe ser tomado en cuenta para sugerir próximas investigaciones.

## Referencias

1. Sharfman WH, Walsh TD: Pain management in pancreatic carcinoma: A review. *Pain* 1989; 36: 1-11
2. Di Magno E, H. A. Reber, Tempero M. AGA Technical review on epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal carcinoma. *Gastroenterology* 1999; 117: 643-656.
3. Kalser MH, Barkin J, McIntire JM. Pancreatic cancer. Assessment of prognosis by clinical presentation. *Cancer* 1985; 56:397-402.
4. World Health Organization: Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. WHO, Geneva 1996
5. Säwe J, Dahlstöm B, Svensson L, Paalzowl L. Morphine kinetics in cancer patients. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:629-635
6. Christrup LL. Morphine metabolite. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:116-122
7. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, Mc Quay H. J., Mercadante S, Pasternak G, Ventafridda V. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: An evidence based report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542-2554
8. European Association of Palliative Care: Morphine in cancer pain: Modes of administration Experts working group of the European Association of Palliative Care. *BMJ* 1996; 312:823-26
9. Twycross R, Wilck A. Pain Relief. In *Symptom management in advanced cancer*. Twycross R, Wilck A. eds. Radcliff Medical Press Oxon England . 2001 pp 17-68
10. Collin E. Is Disease progression the major factor in morphine "tolerant" in cancer pain treatment?. *Pain* 1993; 55:319-26
11. Walkman S, Patt R. Celiac Plexus Block in Interventional pain management. Walkman S ed W.B. Saunders Company. Philadelphia Pennsylvania 2001
12. De Cicco M, Matovic M, Botolussi R, Coran F, Fantin D, Fabián F, Caserta M, Santantonio C, Fracasso A., Celiac plexus block: Injected spread and pain relief in patients with regional anatomic distortions. *Anesthesiology* 2001; 94: 561-565
13. Wlserema MJ, Wlserema LM. Endosonography-guided celiac plexus injection for abdominal pain due to chronic pancreatitis. *Gastroint Endoscop* 1996;44:656-62.
14. Mercadante S. Celiac plexus block versus analgesics in pancreatic cancer pain. *Pain* 1993; 52:187-192.
15. Eisenberg E, Carr D, Calmers TC. Neurolytic celiac plexus block for the treatment of cancer pain: A metha-analysis. *Anesth Analg* 1995;80:290-295.
16. Chan Vincent. Chronic diarrhea: an uncommon side effect of celiac plexus block. *Case report. Anesth Analg* 1996;82:205-207.
17. Cherny DA, Lamberty J. Paraplegia following celiac plexus block. *Anesth Intensive Care*. 1984; 12:59 -61.
18. De Conno F, Caraceni A, Aldrighetti L, Magnani G, Ferla G, Comi G, Ventafridda V. Paraplegia following celiac plexus block. *Pain* 1993;55:383-5.
19. Takeda J, Namai H, Fukushima K. Anterior spinal artery syndrome alter left celiac plexus block. *Anesth Analg*. 1996;83:178-179.
20. Brown D, Bulley CK., Quiel E. Neurolytic celiac plexus block for pancreatic cancer pain. *Anesth Analg* 1987;66: 869-873.
21. Mercadante S, Catala E, Arcuri E, Casuccio A., Celiac plexus block for pancreatic cancer pain: Factors influencing pain, symptoms and quality of life. *J of Pain Symptom Manage* 2003; 26:1140-1147.