Neurología 41 (2026) 501945

NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia

CARTA AL EDITOR

Leucoencefalopatía extensa aguda secundaria a intoxicación por fentanilo transdérmico y tapentadol oral: a propósito de un caso

Acute extense leukoencephalopathy secondary to transdermal fentanyl and oral tapentadol intoxication: a case report

Sr. Editor,

La intoxicación secundaria a opioides puede tener efectos neurotóxicos potencialmente graves, siendo una de las presentaciones de peor pronóstico la leucoencefalopatía tóxica aguda (LTA). La presentación clínica es variable, desde síntomas neuropsiquiátricos leves hasta el coma y la muerte[1]. Presentamos el caso de un paciente con LTA secundaria a intoxicación por fentanilo transdérmico y tapentadol oral.

Varón de 48 años, con antecedentes de síndrome ansioso-depresivo y dolor radicular en tratamiento analgésico con tapentadol 150 mg cada 12 horas y fentanilo transdérmico 50 mcg/h, que fue hallado inconsciente y sin respuesta a estímulos en su domicilio, sin poder precisar la duración de dicho estado. El tratamiento con opioides se había iniciado hacia dos años y se había ido incrementando progresivamente, sin haberse registrado ningún episodio de sobredosis hasta la fecha del ingreso. No se reportan otros antecedentes médicos o psiquiátricos conocidos. Se encontraron adheridos a su piel 5 parches transdérmicos de fentanilo, y varios blísteres vacíos de tapentadol oral alrededor de donde fue hallado. Se administraron tres dosis de naloxona sin respuesta clínica, por lo que se procedió a intubación orotraqueal para protección de la vía aérea y se trasladó a nuestro centro. El estudio de tóxicos en orina resultó positivo para opioides y benzodiacepinas, habiéndose administrado estas últimas previo a la intubación orotraqueal. Se practicó una tomografía computarizada (TC) cerebral que objetivó una tenue hipodensidad difusa de la sustancia blanca cerebral de predominio a nivel de ambos lóbulos frontales (fig. 1). Debido al estado crítico del paciente y a la baja sospecha clínica de infección, se decidió no realizar una punción lumbar para estudio del líquido cefalorraquídeo.

A 72 horas del ingreso hospitalario, al suspender la sedo-analgesia, el paciente no mostraba reactividad a estímulos. A la exploración presentaba los ojos abiertos con la mirada fija y centrada, las pupilas eran isocóricas y normoreactivas, y los reflejos de tronco estaban preservados. No había movimientos espontáneos ni reflejos al dolor, las extremidades estaban espásticas, con reflejos osteotendinosos vivos y reflejo cutáneo plantar extensor bilateral. Se realizó un electroencefalograma (EEG) que mostraba lentificación difusa a 2-5 Hz, y una resonancia magnética (RM) cerebral en la que se observó una hiperseñal difusa de la sustancia blanca cerebral en secuencias T2 y FLAIR, que respetaba las fibras U, pero que afectaba al esplenio del cuerpo calloso y el hipocampo izquierdo. Las secuencias de difusión (DWI) presentaban un patrón con áreas de restricción (figs. 1 y 2).

Durante las siguientes tres semanas el paciente no presentó ninguna mejoría neurológica. Se repitió la RM cerebral que mostró progresión de la leucoencefalopatía y aparición de áreas necrótico-malácicas en el centro de la lesión (fig. 2). Se realizó un nuevo EEG que mostró mayor enlentecimiento de la actividad eléctrica cerebral con ausencia de reactividad a estímulos de alerta o dolorosos, compatible con una disfunción cerebral difusa grave. En base a los hallazgos descritos y a la ausencia de mejoría clínica, se consideró que el paciente presentaba un mal pronóstico neurológico y, en consenso con los deseos de la familia, se decidió limitar el soporte terapéutico del paciente, quien terminó falleciendo un mes después del ingreso.

Los hallazgos de la neuroimagen fueron compatibles con el diagnóstico de LTA por intoxicación por opiáceos[1,2]. La LTA se ha descrito en pacientes en tratamiento quimioterápico, inmunodeprimidos o con fallo hepático, entre otros[1], y se considera una consecuencia muy infrecuente de la intoxicación por opioides. No obstante, esta posibilidad debería ser considerada en el diagnóstico diferencial de pacientes con encefalopatía aguda de causa desconocida[1,2], especialmente si consideramos que su prevalencia podría aumentar en los próximos años debido al carácter epidémico que está adquiriendo el abuso de opiáceos en países europeos y en Norteamérica[3,4].

La presentación radiológica de la LTA se define como cambios simétricos confluentes en la sustancia blanca profunda correspondientes a edema citotóxico. La alteración en la TC cerebral puede ser difícil de apreciar, siendo la RM cere-

https://doi.org/10.1016/j.nrl.2025.501945
0213-4853/© 2025 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

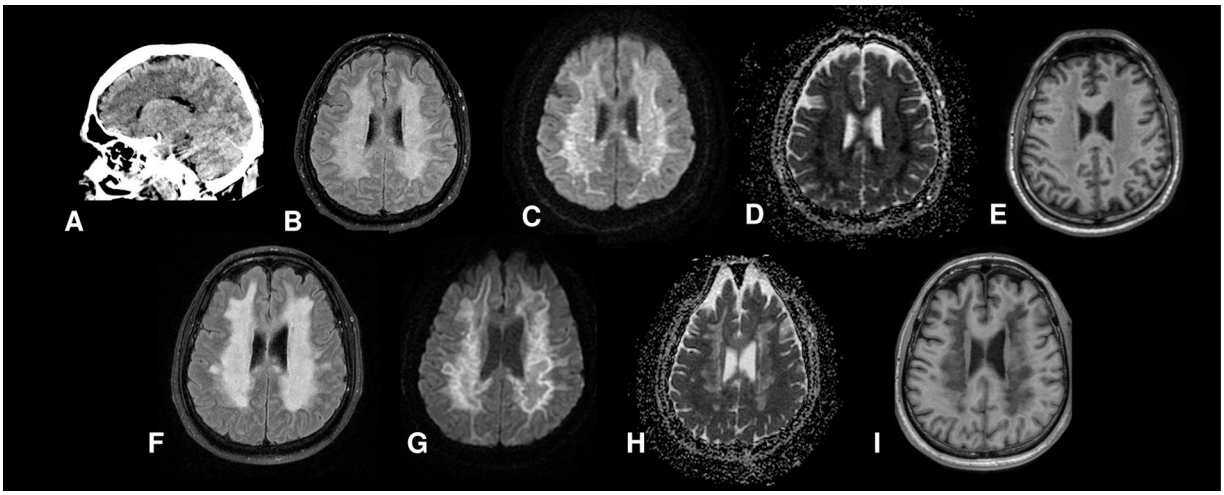

Figura 1 Tomografía computarizada cerebral inicial con hipodensidad difusa en sustancia blanca (A). Resonancia magnética cerebral a los 7 días que muestra una hiperseñal difusa en sustancia blanca subcortical y periventricular en *Fluid-Attenuated Inversion Recovery* (T2-FLAIR) (B); e incremento de señal en secuencia de difusión (C); con su correspondiente hipointensidad en la periferia de la sustancia blanca en el mapa de difusión aparente (D); y discreta hipointensidad en secuencia T1 en la sustancia blanca (E). Resonancia magnética cerebral a los 21 días que muestra incremento de la hiperseñal de la sustancia blanca en FLAIR (F) y progresión del edema citotóxico junto con cavitaciones en la sustancia blanca profunda en secuencia de difusión (G) y mapa de difusión aparente (H) y con mayor hipointensidad en secuencias T1 sugiriendo la presencia de cambios necróticos (I).

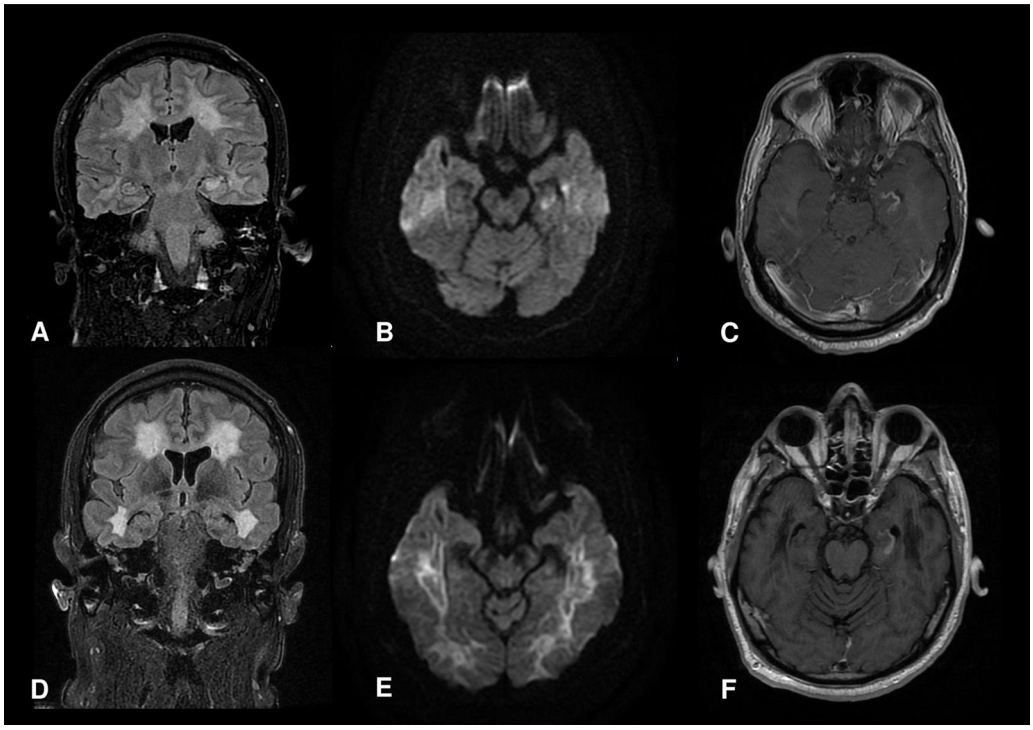

Figura 2 Resonancia magnética cerebral a los 7 días que muestra alteración de la señal hipocampal izquierda con patrón de restricción en la DWI y captación de contraste (A, B, C); resonancia magnética cerebral a los 21 días del ingreso que muestra una discreta disminución del tamaño hipocampal previa con persistencia de la captación indicativo de rotura de la barrera hematoencefálica (D, E, F).

bral de elección, al mostrar áreas de alteración de señal que involucran la sustancia blanca cerebral, respetando las fibras U[1,2,5], como es el caso del paciente que presentamos. Las características radiológicas difieren del daño hipóxico-isquémico agudo, que suele involucrar estructuras de la sustancia gris, por lo que se hipotetiza una fisiopatología diferente para ambos procesos. Estudios de espectroscopia en casos de LTA sugieren un déficit metabólico posiblemente secundario a toxicidad mitocondrial que causaría un daño selectivo de la sustancia blanca[6,7]. Por otro lado, otra de

las presentaciones radiológicas iniciales secundarias a la toxicidad aguda por opioides es la afectación únicamente hipocampal, que se acompaña de un síndrome amnésico, y que en algunos casos puede evolucionar a leucoencefalopatía difusa[8,9].

La LTA debe diferenciarse de la leucoencefalopatía post-hipóxica retardada, que también puede ser una manifestación clínica de la intoxicación por opioides. Su presentación radiológica es muy similar, aunque clínicamente se diferencia por un curso bifásico. Típicamente después de un evento hipóxico, aparece una mejoría temprana inicial seguida de un deterioro neurológico que puede llegar a ser grave, con alteración cognitiva, parkinsonismo e incluso mutismo acinético[10,11].

El pronóstico de la LTA por abuso de tóxicos suele ser desfavorable, con una mortalidad de hasta el 40%, siendo infrecuente los casos con recuperación total[12]. Se ha descrito una relación entre la etiología de la LTA y el pronóstico, siendo los quimioterápicos y los opioides los relacionados con una peor evolución. También se ha correlacionado la mayor extensión de las lesiones en DWI y FLAIR con un peor pronóstico funcional[1]. Además, diferenciar las lesiones agudas de las subagudas o crónicas también puede ser de utilidad pronóstica, por lo que la que cabe incluir en la RM cerebral DWI, cuya extensión se relacionaría con lesiones agudas[12].

En casos más leves el diagnóstico precoz es necesario para identificar el agente causante y cesar la exposición al paciente. En los casos graves, teniendo en cuenta el mal pronóstico, y dada la ausencia de opciones terapéuticas específicas, el tratamiento recomendado en la mayoría de los casos es paliativo y de soporte[1,12].

El caso presentado incluye las características radiológicas típicas de la LTA, junto con afectación hipocampal, ambas secundarias a intoxicación por opioides, contribuyendo a ilustrar esta entidad. Es necesario conocer dichas características para un diagnóstico precoz y poder ofrecer así el soporte necesario a los pacientes y un pronóstico adecuado a sus familiares.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación del sector público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

Declaración de ética

Los autores no tienen conflictos éticos que revelar.

Consentimiento del paciente

La familia del paciente ha dado su consentimiento para la elaboración y publicación de este manuscrito.

Contribución al trabajo

Los autores declaran haber contribuido significativamente en la elaboración de este manuscrito, cumpliendo con los criterios establecidos por la ICMJE.

Bibliografía

1. Özütemiz C, Roshan SK, Kroll NJ, Benson JC, Rykken JB, Oswood MC, et al. Acute toxic leukoencephalopathy: Etiologies, imaging findings, and outcomes in 101 patients. Am J Neuroradiol. 2019;40:267—75, http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5947.
2. Wheaton T, Toll BJ, Breznak K, Da-Silva S, Melvin J, Misra A, et al. Opioid-induced toxic leukoencephalopathy: A case report and review of the literature. Heliyon. 2019;5:e03005, http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e03005.
3. Volkow ND, Blanco C. The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. Mol Psychiatry. 2021;26:218—33, http://dx.doi.org/10.1038/s41380-020-0661-4.
4. di Gaudio F, Mortali C, Tini A. Opioid epidemic spread from Northern and Eastern Europe to Mediterranean Area. Clin Ter. 2021;172:209—10, http://dx.doi.org/10.7417/CT.2021.2315.
5. Bates DDB, Gallagher K, Yu H, Uyeda J, Murakami AM, Setty BN, et al. Acute radiologic manifestations of America's opioid epidemic. Radiographics. 2018;38:109—23, http://dx.doi.org/10.1148/rg.2018170114.
6. Kriegstein AR, Shungu DC, Millar WS, Armitage BA, Brust JC, Chillrud S, et al. Leukoencephalopathy and raised brain lactate from heroin vapor inhalation (''chasing the dragon''). Neurology. 1999;53:1765—73, http://dx.doi.org/10.1212/wnl.53.8.1765.
7. Muttikkal TJE, Wintermark M. MRI patterns of global hypoxic-ischemic injury in adults. J Neuroradiol. 2013;40:164—71, http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2012.08.002.
8. Switzer AR, Beland B, Sarna JR, Walzak A, Pfeffer G. Fentanyl overdose causing hippocampal ischaemia followed by delayed leukoencephalopathy. Can J Neurol Sci. 2020;47:398—9, http://dx.doi.org/10.1017/cjn.2020.33.
9. Meng D, Randhawa J. Opioid-associated amnestic syndrome progressing to diffuse leukoencephalopathy. Neurohospitalist. 2023;13:109—10, http://dx.doi.org/10.1177/19418744211045862.
10. Kim J, Hyung SW, Seo J, Lee H, Yu HJ, Sunwoo MK. Delayed post-hypoxic leukoencephalopathy caused by fentanyl intoxication in a healthy woman. Dement Neurocognitive Disord. 2020;19:170—2, http://dx.doi.org/10.12779/dnd.2020.19.4.170.
11. Knudsen GH, Kermanian N, Kock-Jensen CH, Antulov R. Opioid-induced leukoencephalopathies: A report of two cases. Case Rep Neurol. 2022;14:25—30, http://dx.doi.org/10.1159/000521410.
12. Macchi ZA, Carlisle TC, Filley CM. Prognosis in substance abuse-related acute toxic leukoencephalopathy: A

scoping review. J Neurol Sci. 2022;442(120420):120420, http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2022.120420.

M. Massons[a], J.L. Núñez-Pizarro[b,*], J. Zapatero[b], N. Bargalló[c], C. Gaig[a,d,e] y E. Muñoz[a,d,e]

[a] *Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España*
[b] *Unidad de Cuidados Intensivos de Enfermedades Hepáticas, Servicio de Hepatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España*
[c] *Centro de Diagnóstico por Imagen, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España*
[d] *Institut de Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España*
[e] *Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*

[*] Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jlnunez@clinic.cat
(J.L. Núñez-Pizarro).