



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

3ª EDICIÓN

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

MANEJO DE FÁRMACOS OPIOIDES

Solicitada **acreditación** a la
Comisión de Formación Continua
de las Profesiones Sanitarias
de la Comunidad de Madrid-SNS



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

3ª EDICIÓN

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

MANEJO DE FÁRMACOS OPIOIDES

COORDINACIÓN

DR. JOSÉ ANTONIO LÓPEZ TRIGO

Presidente de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG)

AUTORES

DR. CECILIO ÁLAMO GONZÁLEZ

Catedrático de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid

DRA. HELENA BARAHONA ÁLVAREZ

Geriatra. Psicooncóloga. Unidad de Cuidados Paliativos. Servicio de Geriatria. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

DRA. LARA GUARDADO FUENTES

Geriatra. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

DR. JOSÉ ANTONIO LÓPEZ TRIGO

Presidente de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG)

DR. JUAN PÉREZ CAJARAVILLE

Jefe de la Unidad de Dolor. Clínica Universitaria de Pamplona. Navarra

DRA. AURORA VILORIA JIMÉNEZ

Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Clínico San Carlos. Madrid



Test de evaluación para acreditación

Para realizar el test de evaluación y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse a

www.segg.es/farmacosopioides3

Disponible a partir del día 19 de diciembre de 2016.

© Sociedad Española de Geriátría y Gerontología
Príncipe de Vergara, 57-59. 28006 Madrid
www.segg.es • segg@segg.es

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer, 13, 1.º D. 28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-315-5

Depósito Legal: M-18259-2015

JUSTIFICACIÓN A LA EDICIÓN

El interés suscitado por la Guía de Buena Práctica Clínica en Geriátrica sobre “Manejo de fármacos opioides” entre las distintas especialidades que forman parte de la atención clínica de los pacientes, originó que se agotaran todos los ejemplares editados y, ante la incesante demanda, la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, con el patrocinio de Grünenthal, ha decidido realizar esta tercera edición y dar la oportunidad a los profesionales sanitarios interesados en el tema del dolor de obtener el certificado de acreditación como curso *on-line* de la guía sobre “Manejo de fármacos opioides” por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-SNS, respondiendo el 80% de las preguntas tipo test que están alojadas en el sitio web www.segg.es/farmacosopioides3

El curso *on-line* basado en la guía “Manejo de fármacos opioides” tiene una duración aproximada de 40 horas y se podrá realizar desde el 19 de diciembre de 2016 hasta el 1 de junio de 2017.

Además, esta guía forma parte a su vez del curso *on-line* sobre “Abordaje y manejo del dolor”, con una duración de 120 horas e integrado por cuatro módulos que corresponden a las siguientes guías de Buena Práctica Clínica en Geriátrica:

- Manejo de fármacos opioides
- Dolor crónico en el anciano
- Dolor oncológico en el anciano
- Dolor neuropático en el anciano

Para obtener el certificado de acreditación de Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-SNS se deberá responder correctamente al 75% de las preguntas tipo test que están alojadas en el sitio web www.segg.es/cursoabordajeymanejodolor

Este curso *on-line* sobre “Abordaje y manejo del dolor” estará disponible desde el 19 de diciembre de 2016 hasta el 1 de junio de 2017.

ÍNDICE

PRÓLOGO 7

Dr. José Antonio López Trigo

**EVALUACIÓN DEL PACIENTE
CON DOLOR Y HERRAMIENTAS
DE VALORACIÓN** 9

Dr. José Antonio López Trigo

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES
EN LOS PACIENTES ANCIANOS** 19

Dr. Cecilio Álamo González

**EVIDENCIAS EN EL MANEJO DE LOS
ANALGÉSICOS OPIOIDES. ELEMENTOS
CRÍTICOS EN LA DECISIÓN DE USO.
ESCALA ANALGÉSICA** 39

Dr. Juan Pérez Cajaraville

**ÁMBITO Y ESTRATEGIAS DE
INTERVENCIÓN EN EL USO
DE OPIOIDES** 55

Dra. Lara Guardado Fuentes

**MITOS SOBRE EL USO DE OPIOIDES
EN EL ANCIANO. TOLERANCIA,
DEPENDENCIA Y ADICCIÓN. OPIOFOBIA** 69

Dra. María Aurora Viloría Jiménez



PRÓLOGO

DR. JOSÉ ANTONIO LÓPEZ TRIGO

El primer motivo de consulta, el quinto signo vital, experiencia desagradable, primer determinante de calidad de vida..., todas estas y muchas más son formas que utilizamos para referirnos al dolor, para intentar describir su importancia y su capacidad de ser disruptivo en la vida de las personas.

La subjetividad que impregna a las sensaciones, los diferentes dinteles de tolerancia para cada persona, la propia forma de entender y, a veces, de aceptar el dolor hacen que sea muy complejo valorarlo y abordarlo terapéuticamente. La impronta emocional que produce el dolor, sobre todo el dolor crónico y el llamado dolor total, y lo que este complica o desestabiliza otros procesos y funciones de las personas debe ser otro factor a tener en cuenta cuando decidimos tratar el dolor.

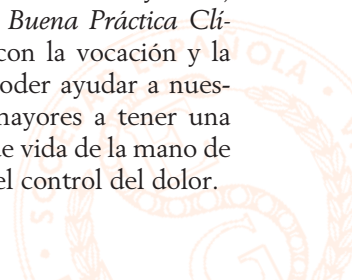
En el paciente anciano todos los impactos negativos, ya sean físicos o psíquicos, están aumentados, como también están dificultados la interpretación de síntomas y signos por parte del clínico, y la exposición y respuesta a medidas farmacológicas.

Este conglomerado de circunstancias, unidas a factores inducidos por

el envejecimiento, como son las modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, la comorbilidad y la polifarmacia que suelen acompañarla, hacen complejo el tratamiento del dolor en el paciente anciano.

Las novedades y mejoras en el arsenal terapéutico son importantes y suponen un salto cualitativo en el abordaje del dolor. Aun así, en ocasiones, observamos ciertas reticencias en los profesionales en usar tal o cual grupo de fármacos, amparados en mitos o en ser fármacos “muy duros”, como si lo realmente “duro” no fuese un dolor no controlado.

Conscientes de estas dificultades, desde la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología pedimos a nuestro Comité de expertos en dolor que abordara el uso de opioides en el anciano. Fruto del trabajo de este Comité, en el que hay geriatras, oncólogos, anestesiólogos, especialistas que trabajan en clínica de dolor y en cuidados paliativos, del área de urgencias, médicos de familia y otros, es esta *Guía de Buena Práctica Clínica*, que nace con la vocación y la convicción de poder ayudar a nuestros pacientes mayores a tener una mejora calidad de vida de la mano de la supresión o del control del dolor.



Quisiera, en nombre de nuestra Sociedad, agradecer y valorar el esfuerzo de los autores de esta guía, su compromiso con el Comité de expertos en dolor y, por ende, con la SEGG, su presteza y diligencia para acometer este y otros proyectos en los que han intervenido.

A Grünenthal y Fundación Grünenthal nuestro agradecimiento,

una vez más, por tantos años de caminar juntos en pos de la mejoría de nuestros mayores, por su continuo apoyo a iniciativas que tienen que ver con el dolor en el anciano y por la calidad humana y científica de las personas que nos acompañan en tantos proyectos como compartimos. Gracias Isabel, Mar, Ana, por vuestra confianza.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON DOLOR Y HERRAMIENTAS DE VALORACIÓN

DR. JOSÉ ANTONIO LÓPEZ TRIGO

■ INTRODUCCIÓN. CARACTERÍSTICAS GENERALES

El determinante más fiable de la existencia e intensidad del dolor es la referencia del propio paciente: “si el paciente dice que le duele es que le duele”. No hay marcadores objetivos del dolor, de su intensidad y de lo que lo acompañe. Dado que el dolor corresponde a una experiencia emocional y sensorialmente desagradable que está sometida a la subjetividad de la persona que lo padece, su valoración puede ser realmente compleja, pero será de gran interés, toda vez que nos permitirá modular, de alguna manera, esa subjetividad y poder monitorizar, reevaluando a futuro, nuestra intervención y sus logros.

Para poder efectuar una correcta y profunda valoración del dolor en el paciente anciano hemos de considerar algunos aspectos que, si bien trascienden de lo que recogerá este capítulo, merecen, al menos, ser citados, toda vez que hacen y explican las peculiaridades del dolor en la población a la que atendemos.

Efectivamente, el envejecimiento fisiológico comporta cambios que hacen que algunos autores hayan descrito una percepción distinta del dolor por las modificaciones en el sistema nervioso periférico (pérdidas de mielina, alteraciones axonales y otras) y del sistema nervioso central (modificaciones en los neurotransmisores, pérdida neuronal y de dendritas). El aumento en el umbral de dolor, muchas veces relacionado con el envejecimiento, puede hacer que el dolor se diagnostique más tarde y que el pronóstico empeore. A todo lo anterior uniremos que hay otros múltiples factores que rodean a la actitud del anciano ante el dolor, como son: factores clínicos, sociales, funcionales, éticos, psicológicos e incluso, culturales.

■ OTROS FACTORES DE COMPLEJIDAD

A los enumerados anteriormente, podíamos añadir otros factores de complejidad que harán más difícil aún el manejo del dolor, como son:

FACTORES PSICOSOCIALES

Hay una serie de factores psicosociales que modifican el comportamiento de la persona mayor ante el dolor, como son: trastornos de la personalidad, menor apoyo social del necesitado, escasez de recursos económicos y otros.

CONCEPTOS ERRÓNEOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Hay una serie de conceptos erróneos que alteran un correcto tratamiento del dolor, entre los cuales están:

- El dolor es resultado de un proceso natural de envejecimiento.
- La percepción dolorosa o la sensibilidad al dolor disminuyen con la edad.
- Los efectos secundarios de algunos fármacos potentes para el control del dolor los hacen demasiado peligrosos para el anciano.
- El dolor es normal en los ancianos.
- Muchos de los que dicen tener dolor lo hacen para llamar la atención.
- Si se les trata, los pacientes se hacen adictos a la medicación.

DIFERENCIAS EN LOS EFECTOS ANALGÉSICOS

El margen de seguridad entre niveles terapéuticos y tóxicos es menor en el anciano por las modificaciones que aparecen en el envejecimiento en

cuanto a farmacocinética, farmacodinamia y metabolización.

DISCRIMINACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN

- La literatura basada en la evidencia es muy limitada en muestras y diseños en cuanto a uso de analgésicos en ancianos (Panel de expertos AGS, 1998).
- Los pacientes ancianos han sido excluidos sistemáticamente de los ensayos clínicos de los analgésicos y de otros tantos fármacos.

BAJA EFICACIA EN EL DIAGNÓSTICO

- Dado que el dolor es con frecuencia remediable, la alta prevalencia de dolor no aliviado de los ancianos puede ser el resultado de su falta de reconocimiento, siendo su falta de tratamiento la consecuencia.
- Los profesionales seguimos siendo poco eficaces en la valoración y tratamiento del dolor.

ERRORES Y FALSAS CREENCIAS EN LOS ANCIANOS QUE PADECEN DOLOR

- Reconocer que se tiene dolor es un signo de debilidad.
- El dolor es un castigo por nuestras acciones pasadas.
- Es una parte inevitable de la vejez.
- Significa que la muerte está cercana.

- Significa que hay una enfermedad grave.
- Se necesitarán pruebas caras y dolorosas.
- Dará lugar a una pérdida de la independencia.

■ DIFICULTADES PARA UNA ADECUADA VALORACIÓN DEL DOLOR

En muchas ocasiones nos encontramos con barreras a la comunicación con el paciente que pueden hacer aún más dificultosa una cuidadosa valoración del dolor y su repercusión en nuestro paciente. Así, la elevada prevalencia de alteraciones cognitivas, senso-perceptivas y habilidades motoras pueden interferir con la posibilidad de comunicar o cuantificar la experiencia de dolor.

Siempre que sea posible debemos obtener del paciente información directa sobre su dolor. Nunca debemos pasar por alto que la expresión del dolor puede tomar forma de confusión, aislamiento social o apatía.

Siguiendo lo recogido por Viloría Jiménez, en otra guía de esta serie (*Guía de Buena Práctica Clínica en Geriatría. Dolor oncológico en el anciano*), hay una serie de barreras para la valoración y abordaje del dolor crónico, que incluyen:

- Fallo en identificar el dolor como "prioridad" a tratar.
- Ignorancia respecto a la valoración adecuada del dolor.
- Falta de instrumentos de valoración estandarizados o, por el contrario, "abuso de las escalas".
- Escasas habilidades para la comunicación con el paciente anciano.
- Falta de formación adecuada en el manejo del dolor (sobre todo en grupos especiales, como deterioro cognitivo).
- Creencias sobre como debe responder adecuadamente el paciente ("el buen paciente").
- Mitos sobre el dolor en el anciano (al anciano le duele menos..., el dolor es "normal" en los ancianos..., si no se queja de dolor es que no tiene dolor..., cuando se quejan habitualmente, lo hacen para llamar la atención...).
- Fallos en el sistema de salud para mantener a los profesionales adecuadamente formados en el alivio del dolor.
- Miedo a los efectos secundarios de la medicación y reacciones adversas.
- Costes y cobertura inadecuada de fármacos según el nivel asistencial.

DE LOS PROFESIONALES

- Desconocimiento sobre la fisiología del dolor.

DE LOS PACIENTES

- Etiología multifactorial. Comorbilidad. Polifarmacia.

- Dificultad en la comunicación.
- Deterioro cognitivo, sensorial o trastorno afectivo.
- Manifestación atípica del dolor.
- Expectativas y experiencias previas con tratamientos.
- Reticencias a comunicar dolor o tomar tratamientos.
- Creencia/aceptación de que el dolor es consecuencia de la edad.
- Aspectos culturales y sociales.
- "Miedo" o fatalismo ante el dolor por entenderlo como signo de debilidad, progresión de la enfermedad, "no" cura, cercanía de la muerte.

■ VALORACIÓN INTEGRAL DEL DOLOR

La valoración del dolor debe incluir una cuidadosa evaluación no solo de la etiología y factores relacionados, sino también del impacto en la función del individuo y sobre su calidad de vida global.

La medición del dolor agudo, al ser un hecho unidimensional, limitado en el tiempo y poco afectado por otras variables, suele ser más fácil de realizar que la medición del dolor crónico que, como se ha comentado anteriormente, depende de muchos factores.

El dolor debe ser buscado de forma sistemática en los ancianos, dado que no todos lo expresan, reconocen

o pueden comunicarlo espontáneamente.

Para valorar integralmente el dolor hemos de valorar íntegramente a la persona, es decir, realizar una valoración geriátrica completa en la que prestaremos especial atención a antecedentes, comorbilidades, situaciones causales y concausales, posible etiología, características del dolor (localización, irradiación, tipo de dolor, inicio, duración, frecuencia e intensidad), qué lo agrava y qué lo atenúa, impacto sobre las capacidades de la persona para realizar las actividades de la vida diaria, estado anímico, interferencia en el sueño y apetito. Un apartado de análisis especial merece una cuidadosa historia farmacológica relacionada con el dolor: tratamientos realizados, eventos negativos con fármacos para el dolor y otros. Será necesario conocer/explorar la cognición de la persona para determinar su capacidad de relatar u ofrecer información sobre el dolor. Igualmente valoraremos psicossocialmente a la persona.

■ HERRAMIENTAS PARA LA VALORACIÓN DEL DOLOR

Como ya se ha comentado anteriormente, el diagnóstico del dolor es exclusivamente clínico y está condicionado por variables que dependen de la persona y otras que dependen del clínico.

Aquello que nos cuenta el paciente es la prueba más fiable y afinada de la existencia e intensidad del dolor y es válido para todas las edades y situaciones. Ahora bien, en aras a disminuir el impacto de la subjetividad, por parte y parte, y ayudarnos en la valoración y medición, son útiles las escalas.

Averiguar la terminología del dolor por parte del paciente es una parte importante de la valoración integral y puede ayudarnos a determinar la tipología del dolor y otras características.

A veces, el anciano niega el dolor, pero podría responder positivamente cuando se le pregunta en términos de molestias, malestar, etc.

Hemos de saber que existen pocas escalas validadas para estudiar el dolor en el anciano y que, además, las escalas empleadas en pacientes jóvenes no tiene el mismo grado de correspondencia en ancianos. Algunas de las escalas más usadas son:

CUESTIONARIO DEL DOLOR, MCGILL

Es una prueba mutidimensional para evaluar la localización, intensidad, cualidades temporales; es sensible al cambio de aspectos sensoriales (incluye 87 descripciones) y afectivos del dolor. Presenta un dibujo del cuerpo para que el paciente indique la localización exacta del dolor. Aunque resultados preliminares su-

gieren que es fácilmente entendible por los ancianos, no se recomienda para su uso por analfabetos o cognitivamente afectados. Debido al largo tiempo que se precisa para pasar este cuestionario, puede ser agotador para algunos ancianos.

ESCALA DESCRIPTIVA O VERBAL SIMPLE

Es una escala categorial verbal que usa una serie de frases que representan diferentes niveles de dolor: “sin dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor grave, dolor extremo y el dolor más intenso imaginable”. Requiere que los pacientes interpreten y expresen su dolor en términos verbales, es más adecuada para pacientes más capacitados. Esta escala reproduce lo más cotidiano, cuando preguntamos a un paciente qué tal está de su dolor. Aunque es una escala validada y fácil de aplicar, debido a su baja sensibilidad, su uso en investigación es muy limitado.

Otra escala similar es la *Present Pain Inventory*, que utiliza adjetivos como: “ninguno, ligero, incómodo, penoso, horrible y atroz”. Tiene buena validez y es factible para ancianos con afectación cognitiva leve o moderada con tasas de cumplimentación de hasta el 65%.

ESCALA VISUAL ANALÓGICA

En una línea de 10 cm (a la izquierda se observa un “no dolor” y a la derecha “el mayor dolor imaginable”),

pedimos al paciente que marque cuál es su situación actual de dolor. La distancia entre el extremo izquierdo de la escala y el punto señalado por el paciente se denomina puntuación del dolor. Resulta útil para medir la intensidad del dolor a lo largo del tiempo o mientras se aplica un determinado tratamiento. Es un método muy empleado, fiable, válido y aplicable a gran número de personas por su independencia del nivel cultural.

Tiene mayor tasa de fallos que otros instrumentos menos abstractos y es que precisa de que la persona tenga sus capacidades de pensamiento abstracto y sus habilidades motoras y perceptivas conservadas.

En el estudio experimental de Herr se observó que los errores se relacionaban con el nivel educativo, la afectación cognitiva y las habilidades motoras y no la edad por se.

Es una escala poco aceptada por la población anciana.

EL “TERMÓMETRO” DEL DOLOR

El termómetro del dolor es una variación de la escala verbal descriptiva con una escala de adjetivos que describen el dolor y se ilustra con un termómetro.

Esta es preferida para enfermos con afectación cognitiva moderada o severa o para pacientes con dificultades con el pensamiento abstracto y problemas de comprensión verbal.

En general, es la escala preferida por los ancianos.

Se presenta al paciente un dibujo de un termómetro a cuyo lado hay una lista de palabras que representan los diferentes niveles de intensidad de dolor (sin dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor intenso, dolor muy intenso y el peor dolor imaginable). Facilita la comprensión, sobre todo para aquellas personas con cognición alterada o problemas con el pensamiento abstracto.

ESCALA DE GRADUACIÓN NUMÉRICA

También conocida como *Numering Rating Scale*, implica preguntar al paciente el grado de dolor de 0 a 10, donde el 0 representa la ausencia de dolor y 10 el dolor más intenso posible. Aunque esta es una herramienta fiable y válida para medir la intensidad entre ancianos, bien aceptada por pacientes y profesionales, una proporción no desdeñable de mayores, con alteración cognitiva y sin ella, tienen dificultades para responder a la misma.

ESCALAS FACIALES DEL DOLOR O ESCALAS PICTÓRICAS

La más usada es la *Faces Pain Scale*, que presenta una serie de caras con expresiones faciales de dolor progresivo que se desarrollaron para su uso en niños. Posteriormente se adaptaron a adultos. Tiene fiabilidad y validez como alternativa para la va-

loración del dolor en pacientes con leve o moderada afectación mental. Tiene una clara ventaja sobre otras cuando se evalúan ancianos con niveles educacionales escasos o con problemas de dislexia y otros.

Esta escala presenta dibujos de caras con expresiones faciales que han mostrado consistencia, como son: entrecejo fruncido, párpados apretados y mejillas levantadas, nariz arrugada y labios apretados y ojos cerrados.

A cada dibujo de cara le asignamos un valor numérico, desde el 0, cara más a la izquierda de la persona que hace la prueba, hasta la sexta cara a la que asignamos valor 6. El seguimiento de la puntuación nos sirve para “monitorizar” al paciente.

VALORACIÓN DE DOLOR EN SITUACIONES ESPECIALES: EL CASO DEL DETERIORO COGNITIVO

El dolor, como experiencia subjetiva, solo puede evaluarse correctamente mediante la declaración de quien lo padece, por ello, no se puede valorar de igual forma en aquellos pacientes que pueden expresarse de forma correcta que en los que no pueden hacerlo. La incapacidad de los pacientes con demencia para comunicarse y expresarse dificulta la correcta evaluación de su dolor y de la posible respuesta al tratamiento y, por ello, de recibir un

adecuado tratamiento, generando sufrimiento evitable.

Ante un paciente con demencia es esencial, en primer lugar, saber en qué estadio se encuentra y conocer las capacidades de comunicación que mantiene, ya que de ello van a depender las implicaciones en su manejo.

La valoración del dolor en los pacientes con demencia presenta importantes consideraciones y variaciones con respecto a la valoración del anciano sin trastornos cognitivos que son necesarias conocer. Afortunadamente se ha demostrado que la información del dolor en los ancianos con demencia en estadios leves y moderados-leves es la misma que en los pacientes ancianos no demenciados.

La Sociedad Americana de Geriatría concluye, en el panel de expertos de dolor persistente en el anciano, con un nivel de evidencia IIA, que en los pacientes con demencia leve y demencia moderada-leve la valoración del dolor no debe de diferenciarse con respecto al anciano sin deterioro cognitivo, siendo una valoración multidimensional (valoración clínica, funcional, cognitiva y psicosocial) y centrándose en la información dada por el propio paciente.

Una situación distinta con un abordaje muy distinto se produce en los ancianos con demencia en estadios moderados-graves o estadios graves, en donde el deterioro cognitivo pre-

sente no permite la valoración habitual del dolor, presentando serias dificultades tanto en su valoración cualitativa (presencia o no del dolor) como en su valoración cuantitativa (intensidad leve-moderada-severa).

En pacientes con cuadro de demencia avanzada es una excelente fuente de información cualitativa sobre el comportamiento, el uso de medicación, las posibles repercusiones funcionales y psicosociales, y sobre la observación de acciones o posturas que podrían agravar o reducir el dolor.

De entre las muchas escalas existentes para ayudarnos a medir el dolor en un paciente con demencia (PACSLAD, PAINAD, DOLOPLUS 2, DS-DAT, CNPI, PADE, PPQ, ADD, Abbey PAin Scale Comfort Checklist y otras), las más usadas son:

Escala de disconfort de Hurley o DS-DAT (*Discomfort Scale-Dementia of the Alzheimer Type*)

Esta escala fue diseñada para evaluar comportamientos que indicaban disconfort en pacientes con demencia severa ingresados en residencias. Los comportamientos asociados a manifestaciones de dolor que valora son: respiración ruidosa, vocalización de negaciones, contenido de la expresión facial (expresión facial triste, expresión facial de miedo o ceño), lenguaje corporal (relajado, en tensión) e inquietud. Los valores de la escala pueden presentar puntua-

ciones del 0 (sin disconfort) al 27 (máximo grado de disconfort).

PACSLAC (*Pain Assessment Checklist for Senior with Limited Ability to Communicate*)

Se basa en la aplicación de 60 ítems por medio de cuatro subescalas: expresiones faciales, movimientos corporales y, en general, actividad, comportamiento social, personalidad y ánimo, y una última subescala relacionada con aspectos fisiológicos, la alimentación, el sueño y las vocalizaciones.

PAINAD (*Pain Assessment in Advanced Dementia*)

Analiza cinco esferas: respiración, vocalización negativa, expresión facial, lenguaje corporal y capacidad de alivio. A su vez, cada una de estas cinco puede ser puntuada entre 0 (normal o ausencia) y 2 (situación o síntoma muy disruptivo).

A pesar de la utilidad de las escalas, de algunos de los beneficios que su uso puede aportar, no hemos de sustituirlas, en el campo de valoración del dolor y, especialmente, en pacientes con demencia, por una minuciosa exploración clínica y la observación de sus expresiones y actitudes. De acuerdo con Gómez Pavón, "... el uso sistemático de escalas estructuradas que son útiles sobre todo para el desarrollo de investigaciones, en la práctica geriátrica diaria es más beneficioso ante la evidencia actual, de la simple valora-

ción de la existencia o no de expresiones faciales y de comportamientos que expresan disconfort y su precisa valoración en las situaciones en donde más dolor se puede producir, es decir, en los momentos de los cuidados (cuidado de la mañana al despertarse, al cambio de pañal, cuidado de las úlceras, en la deambulación, en las transferencias ...)". En este sentido, otro punto de valoración de gran importancia es el pensar y valorar que el dolor es la posible causa de un trastorno de conducta distinto al habitual, o bien el empeoramiento de dicho trastorno de conducta sin respuesta al tratamiento habitual. Es necesario pensar que el dolor puede ser el causante de la aparición o empeoramiento del grado de trastornos de conducta, como agitación, irritabilidad, agresividad verbal o física, alteraciones

del patrón del ritmo sueño-vigilia, ansiedad, depresión, resistencia a los cuidados, negativa a la ingesta...

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bruckenthal P. Assessment of pain in the elderly adult. *Clin Geriatr Med* 2008; 24:213-36.
- Gómez Pavón FJ. Dolor y demencia. En: Dolor en el paciente anciano. Reunión de expertos. Fundación Grünenthal. Cátedra extraordinaria del dolor. Madrid. 2006.
- McCleane G. Pain perception in the elderly patient. *Clin Geriatr Med* 2008; 24:203-11.
- Rodríguez Solís, J. Valoración del dolor en el anciano. En: Dolor en el paciente anciano. Reunión de expertos. Fundación Grünenthal. Cátedra extraordinaria del dolor. Madrid. 2006.
- Viloria Jiménez, A. Valoración del dolor crónico en el anciano oncológico. En: Guía de Buena Práctica Clínica en Geriátría. Dolor Oncológico en el anciano. SEGG 2013.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES EN LOS PACIENTES ANCIANOS

DR. CECILIO ÁLAMO GONZÁLEZ

■ INTRODUCCIÓN (1, 2)

La inversión de la pirámide de edad de nuestra sociedad hace que cada vez sea más frecuente la presencia de pacientes ancianos que sufren de dolor. La prevalencia del dolor se incrementa cada década de la vida, tanto por causas oncológicas como no oncológicas. El dolor en el anciano es más prevalente e interfiere con su vida diaria. El dolor en el anciano no es siempre controlado de forma adecuada, lo que contribuye al deterioro cognitivo, depresión y otros trastornos del humor, y reduce la actividad y la calidad de vida diaria del paciente geriátrico.

Los opioides son una herramienta fundamental en el tratamiento del dolor, pero para su prescripción se requieren habilidades para las que el personal sanitario ha sido pobremente entrenado. Ni la formación universitaria ni la continuada dedican unos recursos adecuados para formar a los alumnos en el tratamiento del dolor en general y el manejo de opioides en particular. Esto es aún más llamativo en el anciano,

lo que ha contribuido, sin duda, al concepto de “opiophobia”, aspecto que será ampliamente tratado en otro capítulo de esta guía, y al de “opiomanía”, que empieza a ser preocupante en algunos países desarrollados, en especial en Norteamérica.

Durante años se ha tenido como dogma que los términos opioides, anciano y dolor, en especial el dolor crónico, eran incompatibles. La existencia de incertidumbres sobre la eficacia a largo plazo de los opioides en dolor crónico y su seguridad en el anciano, junto a una excesiva preocupación sobre la posible adicción, hace que los opioides estén infrutilizados en este grupo de edad.

Por otra parte, la edad se acompaña con mayor frecuencia de patologías comórbidas que reciben sus correspondientes tratamientos, a lo que se le suma la muy frecuente y casi siempre desafortunada automedicación. Todo ello abona el campo de las posibles interacciones farmacológicas. Además, en estos pacientes pueden existir discapacidades físicas y mentales que añaden un punto im-

portante de dificultad al diagnóstico y al tratamiento.

Las diferencias farmacocinéticas consecuentes a la edad y a las patologías presentes en cada anciano en particular pueden afectar a todos los procesos del ciclo intraorgánico del fármaco (absorción, distribución, metabolización y eliminación) y son factores a tener en consideración al inicio y durante el tratamiento. Además, existen modificaciones fisiológicas y patológicas relacionadas con la edad que pueden modificar la farmacodinamia de muchos fármacos y la de los opioides en particular.

En cualquier caso, el reto del tratamiento del dolor no es eludible, pero para hacerlo con éxito es imprescindible el conocimiento de las peculiaridades del anciano y las de los fármacos, en este caso opioides, que vamos a emplear para su tratamiento. En este sentido es importante considerar en cada paciente, más que su edad cronológica, su edad funcional, que viene determinada por sus capacidades funcionales y por sus condiciones comórbidas.

Existe un arsenal importante de medicamentos opioides, que sin embargo difieren entre sí por su potencia analgésica y perfil de efectos adversos. El objetivo del manejo del dolor crónico geriátrico es aliviar el dolor, más que abolirlo totalmente, y conseguir la optimización de las actividades de la vida diaria del anciano. Para ello debe utilizarse la

dosis eficaz mínima, empezar con dosis bajas e incrementarlas lentamente, que aporte la mejor relación beneficios-riesgos (1).

■ PUNTOS CLAVE

- El objetivo general de este capítulo es revisar los elementos claves conceptuales que ayuden a realizar un tratamiento farmacológico con opioides del anciano con dolor.
- Los ancianos con dolor varían ampliamente en su respuesta al tratamiento con opioides al presentar distinta vulnerabilidad a la sedación, sobredosis y adicción.
- El uso adecuado de los opioides en el anciano requiere conocer aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos básicos para un mejor desarrollo de la terapia analgésica en el anciano.
- Establecer una correcta relación riesgo-beneficio con el tratamiento opioide en el anciano es fundamental para que este “no sufra en silencio”.

■ METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión narrativa hemos consultado las bases de datos PubMed, Science Direct®, y los recursos electrónicos y fondo bibliográfico de la Universidad de Alcalá, así como bibliografía propia del autor. La búsqueda abarcó estudios publicados en inglés, francés y es-

pañol durante los últimos 15 años, utilizando fundamentalmente términos médicos relevantes en inglés (*aging, elderly, old, older, pain, nociception, neuropathic, opioid, opiate, analgesic...*) y términos similares en castellano. Se encontraron artículos adicionales mediante la búsqueda de artículos de revisión y la bibliografía de los estudios identificados. Se han seleccionado algunos trabajos representativos para evitar un exceso bibliográfico.

ASPECTOS GENERALES DE LOS OPIOIDES (1-3)

Los opioides son medicamentos que tienen la capacidad de unirse a los receptores opioides e imitar las acciones del sistema opioide endógeno. Como es conocido, este sistema está formado por unos neurotransmisores, los péptidos opioides endógenos, entre los que destacan las endorfinas y encefalinas, y los receptores opioides μ , delta y kappa.

Existen diversos criterios para clasificar a los opioides. Así pueden clasificarse por su origen y por su estructura química, pero desde que se instauró la clásica escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los opioides se han clasificado de una manera más práctica por su potencia analgésica. Hablamos de fármacos *opioides mayores o potentes*, entre los que tenemos a la morfina como prototipo y *opioides débiles o menores*, como la codeína o el tramadol (tabla 1).

Sin embargo, la clasificación basada en la relación fármaco-receptor es la que a nuestro entender tiene mayor relevancia farmacológica y clínica. En ella se contempla la afinidad, como capacidad de fijarse sobre el receptor, y la actividad intrínseca, como capacidad de estimular en mayor o menor medida al receptor. Además se considera el espectro de cada opioide para interactuar con los tres principales tipos de receptores: μ , delta, kappa. En este sentido nos encontramos con:

- **Agonistas puros o totales:** presentan afinidad y máxima actividad intrínseca sobre los receptores opioides μ , (morfina, fentanilo, hidromorfona, tapentadol, etc.), aunque pueden tener además acciones sobre otros receptores opioides. Son los opioides más interesantes desde el punto de vista terapéutico.
- **Agonistas parciales:** poseen afinidad por los receptores μ , pero exhiben una actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros. Administrados solos se comportan como agonistas, pero en presencia de un agonista puro pueden comportarse como antagonistas. El único representante de este grupo comercializado es la buprenorfina.
- **Antagonistas puros:** presentan afinidad por los receptores opioides, en especial por el receptor μ , pero carecen de actividad intrínseca, por lo tanto bloquean a estos

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES OPIOIDES, SEGÚN SU RELACIÓN RECEPTORIAL

Grupo	Denominación Farmacología IUPHAR Biología molecular	Receptor μ OP3, MOR	Receptor δ OP1, DOR	Receptor κ OP2, KOR
	Representantes			
Agonistas puros	Codeína	+	+	+
	Fentanilo	++++	+/0	0
	Hidromorfona	+++	+	0
	Meperidina	++	+	+
	Metadona	+++	+	+?
	Morfina	++++	+	++
	Oxicodona	++	+	++
	Tramadol* Tapentadol**	+ +++	+? +++	++ ++
Agonistas parciales	Buprenorfina	###	+	-
Agonistas Antagonistas mixtos	Pentazocina	-	?	##
Antagonistas	Naloxona	---	-	--
	Naltrexona	---	-	---

Agonista: +++ (potente); ++ (moderado); + (débil); Antagonista: --- (intenso); -- (moderado); - (débil); Agonista parcial: ### (gran afinidad); ## (afinidad moderada); # (baja afinidad); Actividad intrínseca: 0 (ausencia de); 0/+, (mínima); Efectos inciertos ? * Inhibidor recaptación de noradrenalina y serotonina; ** Inhibidor recaptación de noradrenalina. Opioides mayores; opioides débiles.

receptores y se usan en caso de sobredosificación de opioides puros.

La estimulación de cada subtipo de receptor opioide se traduce por diferentes acciones farmacológicas (tabla 2). La acción más importante de los opioides y la más buscada es la capacidad que presentan de producir analgesia tanto a nivel espinal como supraespinal. La estimulación del receptor mu, y en menor medida la de receptores delta, es la principal responsable de la depresión del centro respiratorio y del efecto euforizante

que contribuye de forma sustancial al desarrollo de dependencia. Por el contrario, la estimulación del receptor kappa, que es capaz de producir analgesia, no afecta al centro respiratorio y no produce euforia, ni por tanto dependencia psicológica. Sin embargo, estas ventajas se ven contrarrestadas por provocar un efecto disforizante y una intensa poliuria, consecuencia de la inhibición de la secreción de hormona antidiurética (ADH), que hace inviable el empleo de agonistas selectivos kappa como analgésicos.

TABLA 2. PRINCIPALES EFECTOS DEL ESTÍMULO DE LOS RECEPTORES OPIOIDES

Receptor μ (OP3)	Receptor δ (OP1)	Receptor κ (OP2)
Analgesia supraespinal Analgesia espinal	Analgesia supraespinal Analgesia espinal	Analgesia supraespinal Analgesia espinal
Depresión respiratoria	Depresión respiratoria	
Euforia		Disforia y efectos psicotomiméticos
Dependencia Tolerancia	Dependencia Tolerancia	Tolerancia
Náuseas y vómitos ↓Motilidad gastrointestinal		Náuseas y vómitos
Sedación		Sedación
Miosis		Miosis
Rigidez muscular		
		Inhibición apetito
Bradicardia		
	Hipotensión	Hipotensión
Disminución diuresis y retención urinaria		Aumento diuresis por inhibición ADH
Liberación ACTH Inhibición LH; FSH Inhibición testosterona Liberación prolactina	Inhibición LH; FSH Inhibición testosterona Liberación GH	Liberación ACTH

PECULIARIDADES FARMACOLÓGICAS DEL USO DE OPIOIDES EN EL ANCIANO CON DOLOR

Existen una serie de factores relacionados, en mayor o menor medida, con la farmacología que pueden ser determinantes en las acciones, tanto beneficiosas como adversas, de los analgésicos en pacientes ancianos. Entre estos existen factores farmacocinéticos y farmacodinámicos, junto

con la frecuente comorbilidad, que suele venir acompañada de cronicidad. La pluripatología conduce a una polifarmacia, a veces acompañada de automedicación, lo que en muchos casos se traduce por una falta de adherencia y cumplimentación del tratamiento.

ASPECTOS FARMACODINÁMICOS A CONSIDERAR EN EL ANCIANO (4, 5)

Los ancianos suelen constituir un grupo de pacientes muy heterogé-

neos en su fisiología y morbilidad, lo que hace que presenten una respuesta al tratamiento menos predecible que los individuos jóvenes. Además, la fragilidad del anciano oncológico hace que la respuesta a fármacos sea aún más heterogénea. Pese a ello, las diferencias farmacodinámicas en el anciano frágil están muy poco estudiadas. En general, se acepta que los ancianos presentan una mayor susceptibilidad a los efectos de los opioides de forma que, habitualmente, se requieren dosis menores de los mismos para conseguir efectos clínicos equivalentes a los de la población joven-adulta. Por ello varias guías terapéuticas de analgésicos recomiendan, especialmente en el anciano frágil, respecto a la dosificación, comenzar bajo e ir despacio (*"start low an go slow"*).

Desde el punto de vista farmacológico, parece tener más importancia el estado de salud del paciente que la edad cronológica. Así, muchos pacientes con patología oncológica o cuadros que cursan con una desnutrición crónica presentan una reserva energética y homeostática muy pobre y una vulnerabilidad incrementada a cualquier situación estresante. En esta situación de fragilidad el tratamiento del dolor y de la patología comórbida es más complejo por la posibilidad de una mayor repercusión de las interacciones farmacológicas y la interacción fármaco-enfermedad.

En líneas generales puede considerarse que en el anciano se produce una mayor respuesta o sensibilidad a determinados medicamentos. Así, la sensibilidad a los opioides está incrementada con la edad, independientemente de las modificaciones farmacocinéticas, lo que podría explicar un mayor efecto sedante y alteraciones de la memoria observadas con estos agentes.

Por otra parte, se sabe que parte significativa de la población más frágil presenta además deterioro cognitivo. Asimismo, se sabe que las personas con enfermedad de Alzheimer refieren menos dolor y reciben menos analgésicos que las personas sin deterioro cognitivo. Estos datos parecen confirmar que en el anciano frágil se debe iniciar el tratamiento analgésico con dosis bajas y escaladas lentas (5).

ASPECTOS Y MODIFICACIONES FARMACOCINÉTICAS EN EL ANCIANO

La trascendencia clínica de los parámetros farmacocinéticos en el uso correcto de la medicación es evidente y condiciona diferencias importantes en las vías de administración, concentración plasmática y tisular, tiempo ($T_{m\acute{a}x}$) en el que se alcanzan las concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$), así como las de equilibrio dinámico y las interacciones farmacológicas. El comportamiento farmacocinético de un medicamento en el

anciano va a estar condicionado por los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, que alteran la farmacodinamia y la farmacocinética del medicamento.

El anciano experimenta una serie de alteraciones fisiológicas, muchas de ellas de carácter idiosincrático y no predecibles, que pueden afectar a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los

fármacos (tabla 3), y que, por lo general, van a originar un aumento de su biodisponibilidad y, por ende, de la concentración que estos alcanzan en su lugar de acción. Sin embargo, hemos de señalar que las modificaciones de base farmacocinética son inferiores a las que se producen como consecuencia de la enfermedad o de las interacciones producidas por la polifarmacia (2, 4).

TABLA 1. CAMBIOS FISIOLÓGICOS ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO QUE PUEDEN AFECTAR LA FARMACOCINÉTICA DE LOS FÁRMACOS EN EL ANCIANO

Parámetro	Modificación	Consecuencia
Absorción	<ul style="list-style-type: none"> ↓ funcionalismo celular GI. ↓ transporte activo = difusión pasiva. ↑ pH gástrico. ↓ velocidad vaciamiento gástrico. ↓ velocidad tránsito GI. ↓ efecto primer paso hepático. 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ absorción nutrientes. ↓ absorción calcio, hierro, tiramina, etc. No modificaciones absorción fármacos liposolubles. ↓↑ grado solubilidad e ionización. ↓ degradación gástrica ciertos fármacos. ↓ velocidad absorción. ↑ biodisponibilidad fármacos. ↓ biodisponibilidad fármacos.
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> ↓ capacidad metabólica. ↓ flujo plasmático hepático. ↓ masa hepática. 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ metabolismo fármacos. ↓ metabolismo fármacos. ↓ $V_{máx}$ fármacos cinética saturación.
Distribución	<ul style="list-style-type: none"> ↓ tamaño corporal, agua corporal y volumen plasmático. ↑ grasa corporal. ↓ albúmina plasmática. ↑ alfa-globulinas. ↓↑ flujo tisular. 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ V_d fármacos hidrosolubles. ↑ V_d fármacos liposolubles. ↑ fracción libre fármacos ácidos. ↓ fracción libre fármacos básicos. ↑ efecto órganos que conservan flujo.
Eliminación	<ul style="list-style-type: none"> ↓ masa renal. ↓ células parénquima renal. ↓ flujo plasmático renal. ↓ aclaramiento creatinina. ↓ secreción tubular. 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ aclaramiento renal fármacos.

Absorción

Entre los procesos farmacocinéticos implicados en el envejecimiento parece ser que la absorción digestiva se ve poco afectada por la edad. Únicamente mencionar la posibilidad de un aumento del pH gástrico y una disminución en la velocidad del tránsito gastrointestinal, que pueden ocasionar una reducción de la absorción de ciertos fármacos. En este sentido, la mayor parte de los analgésicos, tanto antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como opioides, debido a su alta liposolubilidad, son absorbidos mediante procesos de difusión pasiva, por lo que, en ausencia de patología gastrointestinal o de administración simultánea de algunos fármacos (antiácidos, colestiramina, sustancias dotadas de actividad anticolinérgica), la absorción de las mismas no tendría que modificarse significativamente en el anciano. No obstante, en el anciano el enlentecimiento del tracto gastrointestinal podría prolongar los efectos de los opioides de liberación prolongada (2, 4).

Distribución

Las proteínas plasmáticas juegan un papel fundamental en la distribución de los fármacos. Parte del fármaco presente en la sangre está unido a proteínas plasmáticas y parte se encuentra en forma libre. Sin embargo, en el caso de los opioides este hecho parece poco relevante desde el punto de vista de posibles interacciones,

ya que, en general, se unen en pequeña proporción a las proteínas del plasma. No sucede lo mismo con los AINE, que con la excepción de los salicilatos (< 50%) se unen en alta proporción a la albúmina plasmática (> 95%), lo que aumenta la $t_{1/2}$ de muchos de ellos y la posibilidad de interacciones en el anciano (1, 2, 4).

Los procesos de distribución se ven notoriamente afectados en el anciano. A esta edad se manifiesta una disminución del peso y de la talla corporal, una disminución porcentual del agua del organismo, que puede alcanzar hasta un 15%, y un aumento relativo de la grasa corporal. Se ha calculado que la proporción de tejido adiposo en las mujeres pasa del 33 al 48% de jóvenes a ancianas, mientras que en los varones este cambio es del 18 al 36%. Ambos efectos aumentan el volumen de distribución aparente (Vd) de las sustancias lipofílicas, lo que hace que se retrase el inicio del efecto y la tasa de eliminación, sin modificación de la concentración plasmática. Dadas las conocidas alteraciones en la composición corporal que acompañan al envejecimiento, es previsible que el fentanilo, altamente lipofílico, presente un mayor Vd y una $t_{1/2}$ más larga en las personas de edad (2, 5).

Por el contrario, existe una disminución en el Vd de fármacos hidrofílicos, lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de los opioides. Un Vd más bajo aumenta el pico inicial

plasmático de morfina, lo que puede traducirse por una mayor respuesta inicial, especialmente en forma de efectos adversos (2, 4).

Por otra parte, el flujo plasmático responsable de la distribución de fármacos a los diferentes órganos no es estable durante toda la vida. El porcentaje que llega al sistema nervioso central (SNC) es más alto en los ancianos, lo que parcialmente justifica la mayor toxicidad de los fármacos que atraviesan la barrera hematoencefálica (2).

Biotransformación o metabolización

El proceso de metabolización hepática disminuye de forma progresiva en el anciano, pero con una gran variabilidad. El aclaramiento hepático depende de múltiples factores relacionados con la edad, como la disminución del tamaño hepático, la reducción del flujo sanguíneo del hígado, la marcada reducción en la capacidad de los riñones para eliminar ciertas sustancias de la circulación, la disminución de la oxigenación de la sangre por una reducción de la elasticidad y capacidad de los pulmones, etc. Por ello, aunque el metabolismo de ciertos fármacos permanezca inalterado durante el envejecimiento, la eliminación de la mayoría de los fármacos metabolizados en el hígado presenta un aclaramiento menor debido a la disminución del flujo sanguíneo del órgano. Asimismo, la patología he-

pática, cirrosis, hepatitis y tumores podrían alterar la fase I de metabolización, en especial la reducción, aunque no suelen modificar la conjugación de los fármacos (6).

Sin embargo, en humanos, la influencia de la edad sobre la actividad intrínseca de las enzimas metabolizadoras hepáticas sigue siendo desconocida y en ocasiones contradictoria. Así, parece poder deducirse que los procesos metabólicos de fase I, mediados por el CYP450, reacciones de oxidación y reducción fundamentalmente, pueden estar reducidos hasta en el 50%, mientras que otros procesos metabólicos de fase II, como la conjugación, apenas se modifican. Por este motivo, los efectos consecuentes a los cambios metabólicos variarán en función de las vías empleadas para la metabolización de cada fármaco. Así, el paracetamol no se ve alterado en el anciano sano, pero no es recomendable el empleo de más de 2 gramos diarios en pacientes frágiles o con afectación hepática previa (7).

La mayor parte de los opioides son sustratos de las isoenzimas del CYP450, aunque no actúan como inhibidores ni como inductores, con la excepción de la metadona, que inhibe moderadamente la isoenzima CYP3A4. Por el contrario, la morfina, la hidromorfona y, en parte, la buprenorfina y el tapentadol son sometidos a metabolismo en fase II por conjugación y prácticamente no interaccionan con el CYP450 (3, 5).

En el caso de la morfina, su eliminación tiene lugar, casi exclusivamente, por metabolización, ya que por vía renal apenas se excreta un 2-10% en su forma inalterada. La principal vía de metabolización hepática de la morfina es la conjugación con ácido glucurónico, mediante la acción de las uridin-difosfato-glucuronosil-transferasas (UGT), que originan metabolitos activos e inactivos, entre los que destacan el metabolito prácticamente inactivo, pero neurotóxico, morfina-3-glucuronido (M3G) (60%) y la morfina-6-glucurónico (M6G), metabolito aún más activo que la propia morfina (10-100 veces). Existen estudios que ponen de manifiesto que el aclaramiento hepático de morfina disminuye con la edad y que la acumulación de estos metabolitos aumenta su potencia, pero sobre todo su toxicidad neurológica (4, 5).

La isoenzima CYP2D6 interviene en la N-desmetilación de la codeína, que da lugar a morfina, y en la O-desmetilación del tramadol, que ocasiona O-desmetiltramadol (metabolito activo, con una t_{1/2} de eliminación superior a la del precursor). Ambos procesos están sometidos a un fenómeno de polimorfismo genético, existiendo metabolizadores rápidos y lentos, lo que puede explicar la variabilidad en la duración del efecto observada con estos opioides, más que modificaciones debidas a la edad. Puesto que tanto el tramadol como la codeína son profármacos, la asociación

con inhibidores del CYP2D6 (por ejemplo: amiodarona, bupropion, fluoxetina, quinidina, ritonavir) puede reducir su eficacia. La meperidina es metabolizada en normeperidina, un metabolito neurotóxico, que puede acumularse en los ancianos. Su uso está contraindicado en estas edades. Por otra parte, existen varios estudios recientes que muestran una disminución de la metabolización hepática de la oxycodona en el anciano (7).

Excreción o eliminación de medicamentos

En el anciano se van a producir cambios en el aclaramiento plasmático que van a ir parejos a la progresiva disminución del funcionalismo hepático y renal que se experimenta con la edad. Así, en ancianos se ha constatado una reducción importante tanto del flujo sanguíneo renal como de las funciones glomerulares y tubulares. De hecho, en el transcurso del envejecimiento, sin que exista ninguna patología renal concomitantemente, la función renal puede disminuirse hasta un 30-40%, en edades superiores a los 40 años, con una evidente variabilidad interindividual. En estas circunstancias, la vida media de eliminación de los fármacos es mayor y debe de establecerse un ajuste de la dosis, en función del margen terapéutico, de la sustancia administrada (2, 4, 6).

En el caso de los opioides existen pruebas de que la morfina, la oxycodona, el fentanilo y la hidromorfona,

en pacientes con una función renal alterada, aumentan sus niveles plasmáticos y los de sus metabolitos, por lo que se recomienda disminuir la dosis en los ancianos. Sin embargo, la buprenorfina no parece modificar significativamente sus niveles en el anciano (2, 4, 6).

Del conjunto de todas estas modificaciones farmacocinéticas comentadas parece poder deducirse, a priori, que, cuando se utilicen opioides en los ancianos, se pueden producir mayores niveles plasmáticos y un incremento de la vida media de eliminación de estos agentes y/o de sus metabolitos, lo que explica que en muchos casos, aunque no siempre, los ancianos precisen dosis inferiores de analgésicos para alcanzar las mismas concentraciones plasmáticas que se obtienen en los individuos jóvenes (2, 4, 6).

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS OPIOIDES EN EL ANCIANO

En el anciano, la polifarmacia es un problema frecuente consecuencia de su pluripatología, lo que obliga al empleo de diferentes tratamientos. Además de los cambios hepáticos y renales observados en los ancianos, otros factores fisiológicos afectan a la respuesta a los analgésicos. Por ejemplo, los opiáceos pueden conducir a problemas cognitivos, delirio y alucinaciones, especialmente

en pacientes con demencia o daño cerebral. Asimismo, los ancianos con problemas respiratorios, cardiovascular y enfermedad cerebrovascular son más susceptibles a la depresión respiratoria, bradicardia e hipotensión que inducen algunos analgésicos (8).

Las principales interacciones farmacológicas en las que se ven involucrados los agentes opioides suelen ser de naturaleza farmacodinámica. Entre estas, cabe destacar la potenciación de los efectos depresores centrales ejercidos por los opioides cuando se administran concomitantemente con otros psicofármacos, como hipnóticos, ansiolíticos, neurolepticos, antidepresivos o anestésicos, práctica, por otro lado, bastante habitual en pacientes con dolor crónico. Algunas sustancias psicoactivas capaces de producir una interacción sinérgica de depresión central son los anticonvulsivantes, muchas veces empleados como coadyuvantes analgésicos, tal y como se contempla en la escalera analgésica de la OMS. Pero, sin lugar a dudas, el ejemplo más típico y probablemente el más frecuente de interacciones farmacodinámicas de tipo aditivo lo constituye las interacciones de los opioides con el alcohol. El riesgo de un acontecimiento adverso de desenlace fatal se incrementa notoriamente cuando se consume simultáneamente alcohol y un opioide (3).

Otro tipo de interacción farmacodinámica, potencialmente peligrosa, tiene lugar cuando los opioides se administran simultáneamente con fármacos que potencian mecanismos serotoninérgicos, como inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), casi no empleados en nuestro medio, pero también con antidepressivos tricíclicos y fundamentalmente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), de uso habitual en el paciente con dolor crónico. En estos casos se puede desencadenar un síndrome serotoninérgico que puede ser grave. La meperidina es el fármaco principalmente implicado, pero también puede producirla el tramadol y, en menor medida, otros opioides (3).

Por otra parte, las interacciones farmacológicas suelen emplearse también como una práctica terapéutica, ya que permiten, en determinadas circunstancias, disminuir la dosis necesaria de opioide para alcanzar el grado de analgesia deseado. En este sentido, la escalera analgésica de la OMS, comentada detalladamente en otros capítulos de esta guía, consagra el uso conjunto de analgésicos opioides y AINE y ambos con coadyuvantes. La asociación de opioides con antiepilépticos y/o antidepressivos tricíclicos, asociación relativamente frecuente en el tratamiento de pacientes oncológicos con dolor crónico, ya sea para el tratamiento del componente neuropático del

dolor o para tratar convulsiones o cuadros depresivos que pueden estar presentes en estos pacientes, es un ejemplo de lo comentado. El uso adecuado de esta combinación permite una mejoría de la sintomatología dolorosa y depresiva con una dosis menor de opioides (3, 4).

Con respecto a las interacciones de tipo farmacocinético, los opioides, por ser sustratos pero no inhibidores ni inductores de las isoenzimas del complejo hepático del citocromo P450, suelen inducir menos interacciones farmacocinéticas. La excepción es la metadona, que es un moderado inhibidor del CYP3A4 y de otras isoenzimas del CYP450. Cuando exista la posibilidad de una interacción por esta vía, la alternativa más segura la constituye la morfina y la hidromorfona, pues estos opioides no se metabolizan mediante el CYP450 y lo hacen exclusivamente por una reacción de fase II, mediante glucuronconjugación. Otra alternativa sería el tapentadol, que se metaboliza en una muy pequeña proporción por distintas subfamilias del CYP450 (3, 4), por lo que la posibilidad de interacciones metabólicas es mínima.

Sin embargo, muchos medicamentos pueden modificar los niveles de los opioides, ya que estos son sustratos metabolizados por el CYP2D6 y el CYP3A4 y existen múltiples fármacos capaces de inhibirlos o de inducirlos. Además, la

isoenzima CYP2D6 es responsable del metabolismo de una gran cantidad de fármacos, entre los que se encuentran los opioides, además de la mayoría de los antidepresivos y antipsicóticos, así como los antagonistas β -adrenérgicos, antiarrítmicos del tipo IC y algunos agentes utilizados en quimioterapia (3, 4). El uso conjunto de estos agentes hace que compitan en su metabolización y puedan modificarse los niveles de los mismos o de sus metabolitos.

Más importante es conocer que existe un número de fármacos con capacidad de inhibir al CYP2D6, como la quinidina, la cimetidina, el ritonavir, algunos antipsicóticos y muchos antidepresivos. En este sentido, los ISRS reducen considerablemente el efecto analgésico de la codeína, ya que su metabolito activo es la morfina. Por su parte, la isoenzima CYP3A4 es la responsable del metabolismo de la metadona. En este caso, hay que ser especialmente prudentes con la administración concomitante de agentes inhibidores de esta isoenzima, como la fluvoxamina, la nefazodona, el ritonavir o el ketocozazol, ya que se puede acumular el opioide y provocar efectos indeseables importantes. Además, los ISRS pueden provocar interacciones farmacodinámicas, como el síndrome serotoninérgico, cuando se utilizan crónicamente en presencia de altas dosis de tramadol (3, 4). Por el

contrario, la administración de inductores de esta isoenzima, como los barbitúricos, ciertos anticonvulsivantes (fenitoína o carbamazepina), la rifampicina o la zidovudina, ocasiona una disminución significativa de los niveles séricos de los opioides, lo que obliga a incrementar su dosis para conseguir mantener la analgesia (4).

■ USO CLÍNICO DE LOS OPIOIDES EN EL ANCIANO

EFICACIA ANALGÉSICA DE LOS OPIOIDES EN EL ANCIANO

Durante años se ha tenido como dogma que los términos opioides, anciano y dolor, en especial el dolor crónico, eran incompatibles. La existencia de incertidumbres sobre la eficacia a largo plazo de los opioides en dolor crónico, en especial en el neuropático, y su seguridad en el anciano, junto a una excesiva preocupación sobre la posible adicción, hace que los opioides estén infrutilizados en este grupo de edad e incluso se cuestione su empleo a largo plazo.

El uso a corto plazo de los opioides está avalado por múltiples estudios clínicos. Sin embargo, los estudios a largo plazo para el tratamiento del dolor crónico no oncológico son escasos y prácticamente inexistentes en el anciano. Es necesario comentar la evidencia epidemiológica norteamericana, que su-

giere que el uso a largo plazo no se traduce por una mejoría en la funcionalidad o la calidad de vida del paciente y que esto se asocia a una alta prevalencia de efectos adversos y al mismo tiempo a una tasa significativa de abandono de la medicación. Sin embargo, tal y como señala Ballantyne (2012), una parte importante (“substancial”) de los pacientes no utilizan los analgésicos opioides de acuerdo con las indicaciones, mientras que millones de residentes en Estados Unidos están usando los opioides sin prescripción por razones no médicas. Esto crea una sensación de falta de eficacia del opioide en el dolor continuado cuando en realidad estamos asistiendo a un mal uso de los mismos y a un desvío del consumo. Un enfoque prudente del tratamiento sería actuar, de acuerdo con la “evidencia” disponible, reservando el uso de opioides para el tratamiento de problemas graves relacionados con el dolor, en pacientes controlados y supervisados en los que se ha demostrado su efectividad. En estas condiciones los beneficios de los opioides superan a los riesgos (9).

Las guías clínicas elaboradas por los médicos de familia canadienses señalan una serie de estrategias para reducir al mínimo los riesgos de sobredosis, sedación, abuso y adicción de opioides. Para los pacientes con alto riesgo de adicción, los opiáceos deben ser reservados para los cua-

dos de dolor nociceptivo o neuropático que no han respondido a tratamientos de primera línea. Los opioides deben titularse lentamente, con estrecha vigilancia para detectar signos de abuso y, en definitiva, ser controlados (10).

En la actualidad existen pruebas (“evidencias”) de eficacia de los opioides en distintos tipos de dolores neuropáticos. La magnitud de la eficacia es al menos igual que la de otros agentes empleados en dolor neuropático, pero se consideran agentes de segunda o tercera línea por miedo a sus efectos adversos y en especial a la dependencia (11). Pese a ello, se aceptan como primera línea para pacientes con neuropatías agudas oncológicas, en las exacerbaciones episódicas de neuropatías graves y cuando es necesario aliviar el dolor durante la escalada de dosis con fármacos de primera línea (12). La eficacia de los opioides en dolor neuropático es aceptada en la actualidad, aunque en dolor neuropático son necesarias dosis mayores de opioides que las usadas en dolor nociceptivo. Esto parece ser cierto en adultos jóvenes, pero sin embargo parece probado que el anciano es más sensible a efectos analgésicos de los opioides y, por tanto, necesita dosis más bajas de los mismos. Pese a que puede presentarse tolerancia al efecto analgésico de los opioides en dolor neuropático, en la mayoría de los pacientes, si la enfermedad no empeora, se puede mantener la

misma dosis eficaz durante un periodo prolongado. El uso apropiado de coadyuvantes, en especial antidepresivos y antiepilépticos, permite el empleo de dosis menores de opioides y mejora su tolerabilidad (13).

En el tratamiento del dolor oncológico, la mayoría de autores están de acuerdo con el empleo de las distintas guías clínicas existentes para el manejo del mismo, como la de la OMS, la de la Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR), o la del National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Como se recoge en una reciente revisión del grupo de dolor de la SEGG, el dolor oncológico puede ser aliviado en aproximadamente el 90% de los casos mediante el uso correcto, y a menudo combinado, de los tratamientos tanto farmacológicos, entre los que los opioides juegan un importante papel, como no farmacológicos (14).

En cualquier caso, el empleo de opioides en un anciano con dolor crónico requiere una completa historia y examen clínico que demuestre que la terapéutica no opiácea ha fracasado. Asimismo, se deben considerar los riesgos que otros tratamientos farmacológicos, como los AINE, tienen en el anciano. Por otra parte, es fundamental establecer una alianza terapéutica con el paciente que asegure el cumplimiento terapéutico correcto y que evite el desvío del consumo propio o a otras personas del entorno del paciente (9).

TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD DE LOS OPIOIDES EN EL ANCIANO

Las personas mayores constituyen una población heterogénea y no existen recomendaciones de dosificación ajustada a la edad. No obstante, la dosificación requiere un inicio con dosis bajas y un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta al dolor y la aparición de efectos adversos. Los efectos adversos de los opioides son predecibles y, por tanto, pueden prevenirse. Además, con la excepción del estreñimiento, se produce tolerancia a la mayoría de los efectos adversos, como a las náuseas y vómitos, así como a la sedación. A la depresión respiratoria se desarrolla tolerancia rápidamente, por lo que los problemas más importantes pueden presentarse al inicio del tratamiento, en especial por vía intravenosa, con sobredosis accidental o intencionada, con incrementos bruscos de la dosis o cuando se administra conjuntamente con otros depresores del SNC, especialmente benzodiazepinas, alcohol y barbitúricos, o en pacientes con problemas respiratorios previos. El estreñimiento, al que no se produce tolerancia, es probablemente el efecto adverso más importante de los opioides en el anciano y requiere un tratamiento preventivo con laxantes osmóticos o estimulantes y una dieta rica en líquidos para su prevención (2, 4).

Sin embargo, como se comentará en otro capítulo de esta guía, una de

las barreras más importantes para el uso de opioides es el miedo a la dependencia. La “opiofobia” que afecta al personal sanitario, a la sociedad, a la familia y al propio paciente, y es el efecto adverso más grave de los opioides, ya que priva a nuestros pacientes de esta importante herramienta farmacológica (2, 4).

La frecuencia de adicción a opioides en el anciano, cuando este carece de antecedentes de dependencia y su uso es terapéutico y controlado, es extremadamente baja, aunque no inexistente. No obstante, el miedo a la dependencia no justifica el nihilismo terapéutico. La dependencia física no suele ser un problema clínico si se realiza una retirada gradual del opioide (2, 4), al igual que hacemos con otros fármacos, como corticosteroides, ISRS, antihiper-tensivos, etc.

En ancianos, la terapia a largo plazo puede disminuir la producción de testosterona, lo que puede provocar fatiga, depresión y disminución de la libido. Los efectos secundarios graves, tales como mioclonías, delirio y depresión respiratoria, son raros cuando el escalado de dosis es gradual (2, 4).

La preocupación por el incremento del consumo de opioides en Norteamérica es llamativa debido fundamentalmente a un uso inadecuado y desvío de consumo. Ello no es óbice para que la Sociedad Americana de Geriátrica señale que

el uso prolongado de opioides está asociado con un menor riesgo de mortalidad que el de los AINE debido al mal perfil cardiovascular de estos (2, 4).

Además, es importante conocer que no todos los opioides tienen la misma tolerabilidad en el anciano. De hecho, algunos opioides tienen una relación beneficio-riesgo no adecuada para el anciano, por lo que han sido retirados del mercado. La pentazocina podía provocar efectos psicotomiméticos y el dextropropoxifeno, a través de su metabolito activo, norpropoxifeno, aumenta el riesgo de edema pulmonar, alucinaciones, riesgo de fracturas por caídas y mortalidad. Asimismo, se consideran inapropiados en el anciano algunos opioides comercializados como la codeína, un opioide menor desde el punto de vista de su potencia analgésica, pero que puede producir problemas graves de conducción cardiaca cuando se administra de forma crónica. La meperidina, opioide mayor muy empleado en nuestro medio hospitalario, se convierte en normeperidina que provoca neuroexcitación y convulsiones. La metadona, a dosis altas, ha demostrado eficacia incluso en dolor neuropático, pero en el anciano, en especial con insuficiencia renal, presenta una farmacocinética muy variable, múltiples interacciones farmacológicas y acumulación. Existe un riesgo alto de alteraciones cardiacas graves y de muerte accidental

con metadona. En el anciano, la metadona debe ser empleada exclusivamente por personal muy experimentado en el manejo de sus riesgos (1, 3, 4, 15).

Entre los opioides que pueden ser utilizados en el anciano tenemos a la morfina, que es el opioide más representativo, y posee una vida media corta (2-4 horas), lo que permite realizar una titulación inicial lenta para posteriormente pasar a morfina de liberación retardada. Como hemos comentado, debemos tener presente los síntomas neurotóxicos de sus metabolitos, que en el anciano pueden acumularse, lo que limita su utilidad en pacientes con insuficiencia renal. La morfina se considera un agente de segunda o tercera línea en el tratamiento del dolor neuropático en el anciano (15).

La oxycodona es un opioide semi-sintético con afinidad por los receptores μ y κ , con una potencia analgésica dos veces superior a la de morfina y mejor biodisponibilidad por vía oral. En el anciano alcanza niveles plasmáticos superiores (15%) respecto a la población adulta joven. Se metaboliza en el hígado, por el CYP450, y produce una serie de metabolitos activos que pueden ser neurotóxicos en caso de acumulación. En insuficiencia hepática o renal leve se debe disminuir la dosis. Existe una presentación de liberación inmediata y una formulación de liberación prolongada

cuyos efectos duran alrededor de 12 horas, aunque en el anciano esta duración de acción puede que esté aumentada (15). Existe una fórmula galénica de oxycodona de liberación prolongada asociada a naloxona (relación de dosis 2:1) encaminada a minimizar los efectos gastrointestinales (estreñimiento), del opioide al actuar la naloxona por vía oral a nivel intestinal (15).

La hidromorfona de liberación prolongada presenta unas características farmacocinéticas, absorción prolongada y no metabolizable por CYP450, que la hacen de utilidad en el anciano (15). El fentanilo transdérmico ha supuesto un importante avance en el tratamiento del dolor crónico. En el anciano es mejor tolerado que la morfina oral y muchos pacientes prefieren esta vía de administración. Sin embargo, el efecto analgésico no se manifiesta hasta que se consiguen niveles plasmáticos pasados algunos días, lo que requiere tratamiento inicial por otra vía. Sin embargo, la eficacia analgésica en ancianos con dolor neuropático es variable, incluso con dosis altas del parche de fentanilo (15).

El tramadol es un opioide muy débil que actúa a nivel central como agonista puro de los receptores μ , a la vez que disminuye la recaptación de noradrenalina y serotonina, mecanismo similar al de la venlafaxina. La eficacia del tramadol en dolor neuropático periférico se ha puesto de manifiesto frente al placebo. Asimismo,

la asociación de paracetamol, inicio rápido de efecto, y tramadol ha demostrado eficacia. Aunque existe poca experiencia en ancianos, la asociación parece ser bien tolerada (15). Sin embargo, existen informes que indican que tramadol no es normalmente bien tolerado en ancianos, pudiendo provocar somnolencia, mareos, náuseas e hipotensión ortostática, junto con deterioro cognitivo. En mayores de 75 años se debe ajustar la dosis y en casos de insuficiencia renal o hepática grave no se recomienda el uso de tramadol de liberación prolongada. Se metaboliza por el CYP3A4, por lo que pueden producirse interacciones con antidepressivos tricíclicos (ADT) e ISRS que se pueden traducir clínicamente por convulsiones o por un síndrome serotoninérgico (15).

Tapentadol es el último analgésico opioide incorporado al arsenal farmacológico. Es un agonista del receptor μ a la vez que inhibe la recaptación de noradrenalina. Ambos efectos los realiza directamente y no a través de metabolitos. El doble efecto de tapentadol, opioide potente e inhibidor de la recaptación de noradrenalina, es conceptualmente muy interesante, ya que se suma en una molécula la potencia antinociceptiva del opioide con la capacidad “antineuropática” de la modulación noradrenérgica. Tapentadol de liberación prolongada ha demostrado eficacia en modelos preclínicos de distintos tipos de dolor, entre ellos el

neuropático, así como en ensayos clínicos controlados, tanto en dolor nociceptivo como neuropático. Desde el punto de vista gastrointestinal, la tolerabilidad de tapentadol supera a la de oxycodona, provocando menos náuseas y vómitos, estreñimiento y prurito. Tapentadol se metaboliza mínimamente a través de distintas isoenzimas del CYP450 y no presenta metabolitos activos. Esto disminuye el potencial de interacciones farmacológicas y la acumulación de metabolitos. Algunos autores y guías terapéuticas recomiendan su empleo en el tratamiento del dolor neuropático (16), indicación aprobada por la Food and Drug Administration (FDA), y oncológico (17) en el anciano (18).

CONCLUSIONES

La edad elevada no justifica la presencia del dolor. El anciano tiene el derecho de no tener que sufrir el dolor y el personal sanitario tenemos el deber de tratarlo. Un objetivo realista del manejo del dolor crónico geriátrico es conseguir su alivio cuando la abolición total del mismo se acompaña de una pérdida de la calidad de vida del anciano. Para ello debe utilizarse la dosis eficaz mínima, empezar con dosis bajas e incrementarlas lentamente hasta conseguir la mejor relación beneficios-riesgos.

No debemos limitar la atención del anciano con dolor exclusivamente a la medicación, ya que otras medidas

complementarias de tipo físico y psicológico complementan y optimizan el tratamiento.

El empleo de opioides en el paciente geriátrico puede considerarse en muchas ocasiones un reto para el geriatra, pero un mejor conocimiento del arsenal terapéutico a emplear en el anciano nos ayudará a que el reto se convierta en éxito y, lo que es más importante, a mitigar el sufrimiento y mejorar la calidad de vida de nuestros ancianos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álamo C. Opioides y dolor crónico en el paciente geriátrico. Del reto al éxito. *Rev Soc Esp Dolor* 2008; 7:437-9.
2. Álamo C, García-García P, López-Muñoz F. Características farmacocinéticas y farmacodinámicas en la población anciana y el uso de analgésicos. *Guía de buena práctica clínica en Geriatría. Dolor oncológico en el anciano*. Ed. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, 2013; 17-35. ISBN: 978-84-7867-224-0. Depósito legal: M-17675-2013.
3. Álamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. Analgésicos opioides. En Álamo C. *Guía farmacológica de analgésicos (Guías clínicas de la Sociedad Española del Dolor)*. Madrid: Aran Ediciones, 2005; 17-92.
4. Álamo C. Polifarmacia y fragilidad. Interacciones, reacciones adversas medicamentosas y seguridad de los fármacos. En: *Guía de buena práctica clínica en geriatría. Fragilidad y nutrición en el anciano*. Madrid: Ed. Sociedad Española de geriatría y gerontología, 2014. ISBN: 978-867867-286-8. Madrid 2014.
5. McLachlan AJ, Bath S, Naganathan V, et al. Clinical pharmacology of analgesic medicines in older people: impact of frailty and cognitive impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71:351-64.
6. AGS (American Geriatric Society). Pharmacological management persistent pain in older persons. *JAGS* 2009; 57:1.331-46.
7. O'Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012; 10(6):331-42.
8. Lynch T. Management of Drug-Drug Interactions: Considerations for Special Populations—Focus on Opioid Use in the Elderly and Long Term Care. *Am J Manag Care* 2011; 17:S293-8.
9. Ballantyne JC. Safe and effective when used as directed: the case of chronic use of opioid analgesics. *J Med Toxicol* 2012; 8(4):417-23.
10. Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A; National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 2: specialpopulations. *Can Fam Physician* 2011; 57(11):1.269-76, e419-28.
11. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014 Nov-Dec; 19(6):328-35.
12. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3 Suppl):S3-14.
13. Arnstein P. Balancing analgesic efficacy with safety concerns in the older patient. *Pain Manag Nurs* 2010; 11(2 Suppl):S11-22.

14. Cabezón L, Gómez J, Pérez J, Vilorio M, Álamo C, Gil P. Actualización del dolor oncológico en el anciano. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. Available online 14 March 2015.
15. Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. Tratamiento farmacológico del dolor neuropático en el anciano. En: *Guía de buena práctica clínica en geriatría. Dolor neuropático en el anciano*. Madrid: Ed. Sociedad Española de geriatría y gerontología, 2012. ISBN: 978-84-7867-091-8. DL: 20727-2012. 33-49.
16. Schwartz S, Etropolski MS, Shapiro DY, Rauschkolb C, et al. A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin Drug Investig* 2015; 35(2):95-108.
17. Schikowski A, Krings D, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic cancer-related pain: effectiveness, tolerability, and influence on quality of life of the patients. *J Pain Res* 2014 Dec 22; 8:1-8.
18. Atkinson TJ, Fudin J, Pandula A, Mirza M. Medication pain management in the elderly: unique and underutilized analgesic treatment options. *Clin Ther* 2013; 35(11):1.669-89.

EVIDENCIAS EN EL MANEJO DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES. ELEMENTOS CRÍTICOS EN LA DECISIÓN DE USO. ESCALA ANALGÉSICA

DR. JUAN PÉREZ CAJARAVILLE

PUNTOS CLAVE

- La escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) debe servir de orientación, pero nunca de protocolo, pues ello repercutiría gravemente en el paciente
- Los analgésicos opioides representan un arma terapéutica fundamental en el manejo del dolor moderado-severo del paciente anciano, con clara eficacia analgésica y alto perfil de seguridad.
- Con la aparición de nuevos opioides y sus ventajas no podemos considerar la morfina *gold standard*, si bien es el fármaco más representativo del grupo de opioides.
- El concepto de “dosis máxima” de morfina u otros opioides debe ser estudiado a fondo en el anciano, pero lo fundamental es encontrar la “dosis mínima eficaz”.
- La morfina es excelente fármaco para titular en el anciano, pero presenta debilidades en el uso

crónico comparando con nuevos opiáceos.

- La decisión de prescribir tramadol no debería ser trivial.
- Tapentadol: misma eficacia analgésica que con otros opioides mayores, pero con menor bloqueo mu, y por ello, con menos efectos secundarios, no solo a nivel intestinal, sino sistémicos.
- Oxycodona/naloxona: la ventaja que aporta la asociación es la reducción en la disfunción intestinal asociada a opioides (estreñimiento), debido al bloqueo que ejerce la naloxona a nivel de los receptores intestinales opioides

ESCALERA ANALGÉSICA, ¿RECOMENDACIÓN O PROTOCOLO?

Durante la segunda mitad del siglo xx la OMS era espectadora del gran desorden y desconocimiento por parte del personal médico-sanitario respecto al tratamiento del dolor y el uso de opioides en el paciente on-

cológico. Esta preocupación se agudizaba a principios de los 80, pues, según datos de dicha organización, más del 50% de los pacientes oncológicos con dolor no eran tratados adecuadamente, bien por falta de opioides o por su mala administración (1).

Esto llevó a la OMS, junto con la Unidad de Terapia del Dolor del Instituto Nacional de Cáncer de Milán, a diseñar un método simple, validado y efectivo para asegurar una terapia razonable para el dolor por cáncer. Esta guía supuso una gran revolución en el tratamiento médico

del dolor oncológico por su, teórica, fácil aplicación.

ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS

Esta guía (2) consistía en una escalera de tres peldaños que, dependiendo de la intensidad individual del dolor, progresa desde los analgésicos no opioides a los opioides “débiles” y luego a los opioides mayores. La terapia paliativa oncológica y los fármacos coadyuvantes, así como otros tratamientos sintomáticos, podían ser integrados en cualquiera de los escalones (tabla 1).

TABLA 1.

I. Primer escalón	II. Segundo escalón	III. Tercer escalón
Analgésicos no opiáceos: Dolor leve-moderado	Analgésicos opiáceos menores: Dolor moderado-intenso	Analgésicos opiáceos mayores: Dolor intenso
Coadyuvantes o coanalgésicos en cualquier escalón		
AINE Paracetamol	Codeína Tramadol + AINE y/o paracetamol	Mórficos + AINE y/o paracetamol

La terapia se fundamentaba sobre cinco pilares o conceptos:

1. Los fármacos deberían administrarse preferentemente por *via oral*.
2. Utilizando escalas unidimensionales, como la escala verbal numérica o la escala visual analógica (EVA), debemos *cuantificar la intensidad del dolor* regularmente.
3. *Por horario*. Los analgésicos deben administrarse de forma regular, nunca a demanda, a no ser que las

crisis de dolor se den de forma intermitente y sean impredecibles.

4. *Utilizar la escalera analgésica*. La subida de escalón depende del fallo al escalón anterior.
5. *Tratamiento individualizado*. Una misma dosis puede aliviar a un paciente y no a otro con el mismo grado de dolor y la misma situación clínica. Es necesario valorar el dolor de forma regular y ajustar las dosis las veces que sea necesario.

Dicha escala ha sido objeto de varios estudios de valoración abarcando a diferentes poblaciones, entre ellas los ancianos, con un porcentaje de buenos resultados que va desde el 70 al 90%. Gracias a ella, se ha familiarizado el uso de morfina a nivel mundial, perdiendo así el miedo a los opioides, la “opiofobia” existente hasta entonces.

No obstante, el transcurrir del tiempo ha hecho modificar su sólida utilización durante los últimos 20 años. Hoy en día se piensa que no siempre es adecuada esta estrategia, y que en determinadas situaciones puede suponer un retraso en el control del dolor en un paciente, quedando obsoleta por varias razones:

- Este esquema fue diseñado para tratamiento del dolor crónico oncológico. Por su sencillez y utilidad se ha tomado como referencia para el tratamiento del dolor en general. El diseño está basado en la intensidad del dolor y no en su etiología. En situaciones de dolor agudo, posoperatorio, crónico, reagudizado o irruptivo este protocolo sería un fracaso.
- No existe ninguna evidencia médica de ser el patrón “*gold standard*” de analgesia.
- Existen vías alternativas a la oral, como la transdérmica o endovenosa, aplicables según patología y paciente, en situaciones determinadas, más eficaces y prácticas que la oral.

- Los avances en estos últimos 20 años en fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de dolor han eclipsado la escalera analgésica. A menudo la escalera se está convirtiendo en una barrera y en un retraso para el adecuado tratamiento de muchos cuadros dolorosos, al obligar al paciente a recorrer unos escalones farmacológicos hasta llegar a encontrar el fármaco más adecuado para su dolor.
- Falta el “cuarto escalón” para referirnos a las técnicas mínimamente invasivas que podrían ocupar, incluso un primer escalón, según etiología y paciente.

ASCENSOR ANALGÉSICO

Por estas razones antes expuestas, la propuesta actual es sustituir el concepto de escalera por el de “*ascensor analgésico*”, y utilizaremos el fármaco necesario de acuerdo con su intensidad, sin necesidad de escalonamiento. Es decir, ante un dolor severo, el tratamiento se hará directamente con fármacos opioides. Utilizaremos opiáceos mayores en la fase aguda de mayor dolor, abandonándolos progresivamente a favor del paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) a medida que las demandas analgésicas van disminuyendo. Este sistema, a diferencia de la escalera, aplica el concepto de inmediatez en la respuesta, así como en el “ascenso” y “descenso” de los tratamientos y la posología, sin que

necesariamente tengan que seguir un orden escalonado (3).

ELEMENTOS CRÍTICOS EN LA DECISIÓN

- El tratamiento del dolor crónico en el anciano es un reto, ya que nos encontramos ante un paciente pluripatológico, polimedicado, con cierto deterioro funcional y cognitivo y a veces con baja adhesión al tratamiento.
- Los analgésicos opioides representan un arma terapéutica fundamental en el manejo del dolor moderado-severo del paciente anciano, con clara eficacia analgésica y alto perfil de seguridad.
- El dolor intenso lo padecen con elevada frecuencia los pacientes oncológicos ancianos, a diferencia del dolor ocasionado por otras patologías, de ahí la alta necesidad de tratamiento con opioides mayores. A pesar de ello, existe un alto porcentaje de pacientes en los que la prescripción de opioides dista mucho de la prevalencia de dolor intenso, especialmente en la población más envejecida, por el temor a los posibles efectos secundarios. Esta situación la refleja claramente un estudio canadiense realizado en pacientes oncológicos mayores de 65 años, en el que hasta un tercio de los que presentaron dolor intenso no recibieron tratamiento con opioides al menos

durante el mes siguiente de seguimiento, es decir, fueron infratratados (4). Parte de ese miedo se origina por la falta de experiencia en el manejo de los opioides.

- Otra de las barreras para la utilización de opioides en población anciana son los temores a la adicción y los efectos secundarios. Es importante transmitir tranquilidad a los pacientes y resolver sus temores.
- Aunque no existen estudios específicos sobre el ajuste de dosis de opioides en la población geriátrica, un enfoque prudente es comenzar con bajas dosis, incrementándola progresivamente en función de las necesidades analgésicas. Comenzar con un 30-50% de la dosis inicial recomendada para población no anciana.
- En la tabla 2 se resumen las dosis iniciales de opioides recomendadas por la Sociedad Americana de Geriátrica en el manejo farmacológico del dolor persistente en ancianos.

OPIOIDES EN LA POBLACIÓN ANCIANA

MORFINA

Indicada en dolor moderado-severo. Buena absorción vía digestiva y posee una vida media corta (2-4 horas), lo que le confiere una gran utilidad en el paciente anciano para la titulación

TABLA 2. ANALGÉSICOS OPIOIDES MÁS UTILIZADOS EN POBLACIÓN ANCIANA

FÁRMACO		DOSIS INICIAL RECOMENDADA	RELEVANTES EN ANCIANOS
MORFINA	Liberación inmediata (Sevredol®)	5-10 mg cada 4 h	Metabolitos activos pueden acumularse en ancianos con insuficiencia renal.
	Liberación retardada (MST®)	10 mg cada 12 h	
OXICODONA	Liberación inmediata (Oxynorm®)	5 mg cada 4-6 h	Reducción de su aclaramiento en personas con insuficiencia renal.
	Liberación retardada (Oxycontin®)	5-10 mg cada 12 h	
FENTANILO TRANSDÉRMICO		12-25 mcg/h en parche cada 72 h	No suelen alcanzarse niveles séricos estacionarios en población anciana hasta pasados 6-9 días.
OXICODONA/ NALOXONA	(Targin®)	10/5 mg cada 12 h	Reducción de su aclaramiento en personas con insuficiencia renal y de su eficacia en pacientes con insuficiencia hepática moderada/severa.
TAPENTADOL	Liberación inmediata (Palexia®) Liberación prolongada (Palexia retard®)	Formulación retard: 50 mg cada 12 h	50 mg de tapentadol equivalen a 20 mg de sulfato de morfina y a 10 mg de oxycodona.

rápida de dosis. La morfina no tiene límite de dosis, mientras se obtenga analgesia y no aparezcan efectos secundarios; no obstante, no se recomienda utilizar dosis altas por la presencia de alteraciones cognitivas: somnolencia, pérdida de memoria, desorientación. Los principales metabolitos de la morfina –el M3G y el

M6G– son depurados por el riñón y se acumulan en pacientes con insuficiencia renal. El M6G se une a los receptores opioides y puede contribuir a la analgesia y a la toxicidad, mientras que el M3G puede tener efectos antianalgésicos y ha sido implicado en dolores que responden pobremente a la morfina.

El inicio de tratamiento con este fármaco y los incrementos de dosis en geriatría deben ser lentos, un 20-25% de la dosis inicial cada 3-4 días hasta alcanzar la analgesia deseada y posteriormente reconvertir la pauta a morfina de liberación retardada. En las fórmulas de liberación rápida se recomienda un inicio de dosis de 5-10 mg cada 12 horas, comenzando por la noche. En las fórmulas de liberación retardada se aconseja un inicio de dosis de 10 mg cada 24 horas. A nivel farmacocinético, y teniendo en cuenta que es el opiáceo más hidrofílico, la velocidad de distribución de la morfina y la fase de eliminación por un descenso del aclaramiento renal están disminuidas en el anciano. En ancianos existe un descenso del aclaramiento de morfina debido al menor volumen de distribución. Tienen un mayor pico máximo de concentración plasmática y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo es mayor. Este factor es importante tenerlo en cuenta porque supone un riesgo de acúmulo de metabolito activo y un incremento del riesgo de toxicidad.

Los ancianos son más sensibles a la aparición de secundarismos. Dentro de los efectos adversos, al inicio del tratamiento pueden aparecer náuseas, vómitos, somnolencia, inestabilidad y confusión, ante los que el paciente desarrolla tolerancia, llegando a desaparecer con los días de tratamiento. En pacientes en tratamiento crónico con morfina, no

olvidar la prevención del estreñimiento, como efecto indeseable más frecuente de este fármaco. Por ello, en líneas generales, siempre que prescribamos un opioide, debemos añadir laxantes (5).

TRAMADOL

Fármaco que debe prescribirse con exquisito cuidado en la población anciana. Es un analgésico de acción central. Estructuralmente no es un opiáceo, pero presenta algunas características opioides. Al igual que los opioides, se une a los receptores μ , aunque muy débilmente (afinidad de unión 10 veces menor que la codeína y 6.000 veces menor que la morfina).

En relación a la edad, no hay cambios en las concentraciones séricas de tramadol y en los periodos de eliminación en pacientes sanos de hasta 75 años de edad. Independientemente del modo de administración, la vida de eliminación $t_{1/2}$ es de unas 6 horas. Sin embargo, en mayores de 75 años, las concentraciones máximas plasmáticas se elevan y el periodo de eliminación se prolonga hasta 7 horas. Aconsejamos, por tanto, ajustar las dosis en pacientes mayores de 75 años. Hay que destacar que tramadol deprime escasamente la actividad respiratoria, posee actividad antitusígena y produce menor estreñimiento y sedación que el resto de los opiáceos puros. En administraciones crónicas puede producir to-

lerancia, pero esta es mucho menos intensa y de aparición más lenta que la que se produce con el resto de fármacos del grupo. En pacientes de edad avanzada se recomienda iniciar tratamiento con dosis menores que con el resto de población (gotas o solución) para ver la respuesta del paciente y titular la dosis necesaria para conseguir analgesia.

Al igual que la codeína, tramadol se metaboliza a través de la isoenzima CYP2D6 del citocromo P450 a un metabolito activo que se une a μ receptores. Los pacientes que metabolizan fármacos poco a través de CYP2D6 (alrededor del 7% de los caucásicos) pueden obtener menos beneficios debido a la reducción de la formación del metabolito activo. Tramadol también se metaboliza por el CYP3A4, por lo que su actividad se reduce por las drogas que inducen CYP3A4.

Según un estudio sobre la evaluación en la práctica clínica habitual del escalonamiento de dosis sobre la tolerabilidad del tramadol (6), donde se incluyeron 1.071 pacientes en el grupo de escalonamiento de dosis (50 mg fórmula retard dos veces al día) y 854 pacientes en el grupo control (100 mg de tramadol de liberación retardada dos veces al día), con una edad media de los grupos de 60,11 años (desviación media estándar), se observó que la proporción de pacientes que experimentó al menos una reacción adversa fue significativamente inferior en el

grupo de 50 mg, siendo interesante que las dos reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las náuseas y los mareos, apareciendo con una frecuencia significativamente menor ($p < 0,001$) en el grupo de 50 mg. Los dos tratamientos fueron igual de eficaces a la hora de disminuir la intensidad, medida por la EVA.

Los efectos analgésicos de tramadol no están completamente revertidos por la naloxona, un antagonista opiáceo, y algunos pacientes que no responden a la codeína responden a tramadol. Esto sugiere que el tramadol tiene mecanismos de acción adicionales. Tramadol inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, y esto contribuye probablemente a sus efectos analgésicos.

En los ancianos el tramadol es eficaz para aliviar el dolor crónico en patologías tales como osteoartritis, lumbalgia crónica y neuropatía diabética.

Usar con precaución si hay antecedentes de crisis epilépticas. Puede precipitar un síndrome serotoninérgico si se usa de forma conjunta con ISRS. Otros efectos adversos graves incluyen alucinaciones, hipertensión y reacciones de hipersensibilidad.

En algunos casos el mecanismo de interacción no está claro. Por ejemplo, tramadol puede aumentar los efectos de warfarina. El INR del

paciente, por lo tanto, debe ser monitorizado cuidadosamente.

Para la mayoría de los pacientes, una combinación de paracetamol y codeína será igualmente eficaz y posiblemente mejor tolerada que tramadol.

FENTANILO TRANSDÉRMICO

Agonista puro con actividad analgésica más potente que la morfina. Fue el primer opiáceo que salió al mercado en fórmula transdérmica dado su bajo peso molecular, su alta permeabilidad cutánea y su alta liposolubilidad. En pacientes que no han recibido opioides, se recomienda iniciar tratamiento con el parche de 12 µg/h. Haciendo incrementos de 25 µg/h y, en pacientes deteriorados, de 12 µg/h. Si el paciente recibía previamente tratamiento con morfina, se recomienda utilizar 25 µg/h de fentanilo transdérmico por cada 60 mg/día de morfina oral. Aunque teóricamente la duración del parche es de 3 días, en ancianos la eficacia puede durar más de 72 horas (oscila entre 48 y 96 horas). Los efectos máximos de la primera dosis pueden verse a las 18-24 horas. En las exacerbaciones del dolor, se recomienda ajustar dosis lentamente con opiáceos de acción corta. Si se retira el parche, la concentración plasmática de fentanilo disminuye gradualmente, ya que continúa la absorción a través de la piel, permaneciendo el 50% a las 17 horas de su retirada.

Hay que tener en cuenta que al inicio del tratamiento con fentanilo transdérmico puede que sea necesario en las primeras 8-12 horas administrar opioides de acción corta para el control analgésico de nuestro paciente. A nivel farmacocinético, la eliminación se realiza por vía renal; es necesario ajustar dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En ancianos el aclaramiento de fentanilo está disminuido y la vida media aumenta. No es del todo conocido cómo estos cambios farmacocinéticos influyen en la fórmula transdérmica.

No hay diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de fentanilo formulación transdérmica al comparar pacientes menores de 65 años en relación a los mayores de 75 años (7).

El fentanilo transdérmico puede ser aplicado durante largos periodos de tiempo en pacientes con dolor oncológico, incluido pacientes ancianos (8).

El fentanilo transdérmico supone una buena opción para tratar el dolor moderado-severo, cómodo de utilizar, supone una mayor adherencia al tratamiento por parte del paciente, con un buen perfil de tolerancia global. En cuanto a sus efectos adversos, son parecidos a la morfina.

TAPENTADOL

Como ya hemos mencionado, la comorbilidad y la polifarmacia aumentan la posibilidad de interac-

ciones y reacciones adversas, existiendo una elevada asociación entre el número de fármacos usados y la existencia de estas (9).

Tapentadol es un analgésico potente con propiedades opioides agonistas del receptor μ y propiedades adicionales de inhibición de la recaptación de la noradrenalina. Este doble mecanismo de acción le permite abordar los componentes del dolor nociceptivo, neuropático y mixto, habiendo demostrado eficacia a corto y largo plazo en patologías tan prevalentes en los pacientes mayores como artrosis de rodilla (10), lumbalgia (con y sin componente neuropático) y polineuropatía diabética. Además, y tal y como indica la ficha técnica de Palexia® retard, su eficacia ha sido demostrada también en dolor crónico relacionado con tumores malignos (dolor oncológico) (11). Tapentadol ha demostrado ser superior a morfina en múltiples revisiones sistémicas (12).

Por otro lado, tapentadol tiene menor afinidad por los receptores μ que la morfina, lo cual puede explicar la mejor tolerabilidad de esta molécula frente a otros opioides (efecto ahorrador μ -opioide) (13), **presentando tolerabilidad gastrointestinal superior a morfina y otros opioides**. Además, el potencial de abuso que presenta Palexia® retard es significativamente menor que con otros opioides.

El perfil farmacocinético de tapentadol presenta características que pueden traducirse en ventajas para el adecuado manejo del dolor, sobre todo en los pacientes polimedcados, como son un bajo potencial de interacciones medicamentosas por su metabolismo a través de glucuronización y por su baja unión a proteínas plasmáticas. Además, no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada o en pacientes con insuficiencia hepática leve.

En estudios a largo plazo (1 año de tratamiento), y debido a su mejor perfil de tolerabilidad y al menor porcentaje de discontinuaciones, Palexia® retard mejora la adherencia al tratamiento de patologías que cursan con dolor crónico (14).

La calidad de vida, el estado de salud y la funcionalidad de los pacientes con dolor crónico ha mejorado de forma significativa en tratamiento con Palexia® retard. Ha demostrado ser efectivo, bien tolerado y seguro en la práctica clínica diaria, con mejoras en el sueño, actividad social y autodependencia, aspectos muy limitantes para los pacientes ancianos con dolor crónico.

Por último y también como consecuencia de su doble mecanismo de acción, es posible reducir la administración de otros coanalgésicos y coadyuvantes, facilitando el cumplimiento terapéutico y mejorando

la tolerabilidad global de los tratamientos (15).

Ajustes de dosis en situaciones especiales:

- Insuficiencia renal:
 - Insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min): no se recomienda su uso por no haberse estudiado en este grupo de población.
 - Insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min): no necesario ajustar la dosis.
- Insuficiencia hepática:
 - Insuficiencia hepática leve: no es necesario ajustar la dosis.
 - Insuficiencia hepática moderada: se recomienda precaución y usar la menor dosis posible.
 - Insuficiencia hepática grave: no estudiado, por tanto no se recomienda su uso.
- Ancianos:
 - No es necesario ajustar la dosis.

OXICODONA/NALOXONA

La oxycodona LP/naloxona LP está aprobada para el tratamiento del dolor intenso. El antagonista naloxona se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides, al bloquear la acción de la oxycodona (OXN) en los receptores opioides que se encuentran en el intestino

Mecanismo de acción: el mecanismo de acción de OXN se basa en tres puntos clave:

1. Liberación controlada de forma paralela y durante 12 horas, tanto de la oxycodona como de la naloxona (16).
2. Afinidad superior de naloxona respecto a oxycodona LP por los receptores opioides (17).
3. Marcado metabolismo de primer paso hepático de naloxona.

Una vez que la oxycodona LP alcanza el torrente circulatorio, llega al SNC tras atravesar la barrera hematoencefálica, y logra su potente efecto analgésico a través de la activación de los receptores opioides en el SNC, ya que, tal y como se ha comentado, la naloxona no contrarresta el efecto analgésico de oxycodona LP debido a su alto metabolismo de primer paso hepático.

Eficacia y seguridad en pacientes de edad avanzada: en un análisis conjunto de los tres estudios pivotaes en fase III se puso de manifiesto que los pacientes mayores de 65 años tratados con OXN se benefician de forma similar a los pacientes más jóvenes (< 65 años), tanto en eficacia analgésica como intestinal (18). La efectividad y seguridad de OXN en pacientes ancianos también se ha confirmado en pacientes geriátricos con dolor oncológico, en condiciones de práctica clínica habitual.

Pacientes ancianos con dolor crónico: en el año 2015 se ha publicado un estudio prospectivo abierto en pacientes ≥ 70 años (n = 53 pacientes,

70-92 años), *naïve* a opioides potentes (79% pacientes *naïve* a cualquier opioide, tratamiento previo con fármacos de primer escalón), con dolor crónico osteoarticular moderado a intenso (≥ 4 NRS), tratados con OXN y de 4 semanas de duración (19). La edad media de los pacientes fue de 82 años, con un porcentaje elevado (70%) de mayores de 80 años y con dependencia moderada.

El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de OXN a dosis bajas. Siendo la dosis de inicio de 5 mg/2,5 mg cada 12 horas, iniciando la primera dosis a las 20 horas. Si tras 7 días de tratamiento era preciso aumentar la dosis, se pasaba a una dosis de 15/7,2 mg al día, y finalmente a 20/10 mg al día, tras 14 días. En el mismo se constató una reducción de la intensidad del dolor de más del 30% sin afectar a la función intestinal en un 71,7% de los pacientes (38/52). La reducción media del dolor fue de un $47,5 \pm 28,1\%$ y la mediana de un 50%, rango (+ 4,8% -100%). No se produjeron cambios en la función cognitiva, ni en la función intestinal. Resaltar que solo un paciente discontinuó el tratamiento por somnolencia. Dosis bajas de OXN podrían ser efectivas y bien toleradas para el tratamiento del dolor crónico moderado intenso en pacientes ancianos.

Pacientes ancianos con dolor oncológico: se han publicado dos estudios observacionales en los que se trató

con OXN a pacientes geriátricos oncológicos. Un pequeño estudio alemán, en el que pacientes paliativos con una media de edad superior a los 70 años, y con una elevada tasa de dolor visceral (38,5%), fueron tratados con OXN a dosis máximas de 20/10 mg cada 12 horas (ya que en el momento del desarrollo de este estudio, en Alemania solo se habían comercializado las presentaciones de 10 y 20 mg de OXN, limitándose la dosis máxima a 40/20 mg/día). De ahí que las dosis medias utilizadas fueran de 36 mg/día de oxicodona. En todos los casos, el motivo del cambio de tratamiento fue la toxicidad. Todos los pacientes presentaban estreñimiento inducido por opioides. Más del 40% de los pacientes recibían tratamiento con fentanilo 42%, el 31% con oxicodona y el 23% con morfina. En los resultados se objetivaron mejorías significativas de la función intestinal en un periodo de seguimiento de solo 14 días y en la percepción del cambio clínico valorada por los propios pacientes, algo con especial relevancia dadas sus características.

Y también se han publicado ya datos de un estudio en pacientes italianos, con una edad media de 75 años (Desio, 2011). En este estudio se analizaron tres estrategias de tratamiento: en todos los casos se inició el tratamiento con dosis bajas, para posteriormente incrementar la dosis hasta 20/10, 40/20 u 80/40, respectivamente.

El estudio demostró mejorías significativas de la intensidad del dolor desde el día 15 del estudio, que aumentaban según aumentaba el tiempo de seguimiento en el estudio, confirmando la eficacia de OXN en el tratamiento de los pacientes oncológicos de edad avanzada.

Además se constató que en el 90% de los pacientes tratados con OXN se alcanza un alto grado de satisfacción y en el 80% una mejoría en la calidad del sueño, 1 mes y medio después de comenzar el tratamiento.

BUPRENORFINA

Farmacología compleja y de características únicas que proporciona algunas ventajas respecto a otros agonistas μ potentes (20). Derivado semisintético de tebaína que contiene un grupo ciclopropilmetilo que tiene unas características únicas, y se clasifica también como derivado oriparvínico de la morfina.

Se clasifica *in vitro* como un agonista parcial por la activación de la proteína G sensible a toxina de tosferina, y clínicamente como agonista analgésico pleno. El cociente de conversión publicado entre morfina oral y buprenorfina TDS oscila entre 75:1 y 115:1.

Se caracteriza por una alta lipofilia, bajo peso molecular y elevada potencia analgésica, por ello está comercializada su fórmula transdérmica.

En varios estudios retrospectivos se ha descrito el uso de buprenorfina en los ancianos. En uno prospectivo observacional se observó que buprenorfina era igual de eficaz en los pacientes de 65 años o menos, en los que tenían entre 65 y 75 años y en los que tenían 75 años o más.

Las respuestas observadas fueron de entre el 64 y el 68%. El sueño presentó una mejora en el 60 a 65% de los pacientes con respuesta, al igual que ocurrió en la calidad de vida. Los acontecimientos adversos no aumentaron con la edad. En un estudio similar se observaron los mismos efectos beneficiosos de buprenorfina en los pacientes de edad igual o superior a 65 años. Además, en este estudio se observó una ausencia de diferencias de eficacia en los pacientes de edad igual o superior a 65 años, en comparación con los de edad igual o inferior a 50 años. En otros estudios se ha observado que no hubo un aumento de la toxicidad en los ancianos y que no fue necesario un ajuste de dosis.

La farmacocinética de buprenorfina no se modifica con la edad. Con todos los opioides, excepto buprenorfina, la semivida del fármaco y la semivida de los metabolitos activos aumentan en los ancianos y en los pacientes con una reducción de la función renal. Para todos los opioides, excepto buprenorfina, la vida media del fármaco activo y sus metabolitos están aumentados en los ancianos y en los pacientes que

presentan la función renal alterada, por lo que se recomienda (excepto para buprenorfina) una reducción de dosis, mayor intervalo entre dosis y monitorización del aclaramiento de la creatinina (21). Los parches de buprenorfina se comportan de manera similar a los de fentanilo. Se recomienda comenzar el tratamiento con la menor dosis (35 µg/h) siempre que el paciente no haya estado con opiáceos anteriormente, si es así, se debería pautar la dosis equianalgésica.

Con la edad se produce un declive gradual del sistema inmunitario, debido a que la buprenorfina no es un opioide inmunosupresor; se puede recomendar, mientras que morfina y fentanilo no son recomendados en los pacientes con el sistema inmune deprimido. La buprenorfina no se asocia a un aumento del riesgo de fracturas en los pacientes ancianos. En el dolor neuropático, la buprenorfina muestra una mejora clara en el alivio de los síntomas del dolor, que se considera como resultado de su perfil farmacológico específico.

Buprenorfina tiene varias ventajas respecto a otros agonistas μ potentes. Además de ser eficaz, tiene un efecto antihiperanalgésico único, no produce depresión respiratoria, no es inmunosupresor y no causa hipogonadismo. El deterioro cognitivo es inferior al que se observa con algunos de los demás opioides. No es cardiopélica, su uso es seguro en la insuficiencia renal y es relativamente

seguro en insuficiencia hepática. Buprenorfina tiene pocas interacciones farmacológicas y es versátil en cuanto a sus vías de administración.

La buprenorfina transdérmica puede ser usada en pacientes con la función renal alterada, pero no así en insuficiencia hepática, dado que esta se metaboliza en el hígado.

RESUMEN

Cuando se emplean opioides en este grupo de pacientes hay que tener en cuenta una serie de recomendaciones: elegir el fármaco de mejor eficacia demostrada, toxicidad conocida, con menos interacciones medicamentosas y experiencia de uso. Disminuir la dosis inicial y prolongar el intervalo interdosis y ajustar la dosis lentamente debido a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos en el anciano. Es preferible la formulación retardada y la vía oral o transdérmica.

La morfina es y ha sido importantísima en el manejo del dolor de larga evolución y tiene un gran potencial para ser utilizada entre pacientes seleccionados. A pesar de ello, su utilización a menudo queda limitada por la frecuencia de efectos adversos, lo que potencia la discontinuación de los tratamientos.

El tapentadol, generalmente, no necesita de ajustar dosis en los pacientes ancianos; la farmacocinética de la buprenorfina no se modifica

con la edad; la asociación oxiconona/naloxona mejora la disfunción intestinal inducida por opiáceos..., todo ello hace que los nuevos opioides presenten una eficacia similar a la morfina (o incluso superior), asociados a una menor presencia de efectos adversos, lo cual lo hace muy interesante para intentar reducir las discontinuaciones de tratamientos en pacientes que se pueden beneficiar de una mejor calidad de vida con las propiedades antiálgicas de los opiáceos en tratamientos crónicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985; 7(1):93-6.
2. World Health Organization. *Cancer pain relief*. 1st Ed. Geneva: World Health Organisation, 1986 Cancer Pain Relief and Palliative Care. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1990.
3. Pérez-Cajaraville J. Plan Maestro en Abordaje Integral del Dolor. Escalera analgésica de la OMS. ISBN: 84-689-6018-7.
4. Barbera L, Seow H, Husain A, et al. Opioid prescription after pain assessment: a population-based cohort of elderly patients with cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:1.095.
5. Mencías AB, Rodríguez JL. Consideraciones sobre el empleo de opioides en el dolor crónico del paciente geriátrico. *Rev Soc Esp Dolor* 2008 Oct; 15(7):463-74.
6. Tagarro et al. Efecto de un protocolo simple de escalonamiento de dosis sobre la tolerabilidad del tramadol. *Clin Drug* 2005; 25(1):23-31.
7. Levron et al. Pharmacokinetics of transdermal fentanyl: the effect of age John Libbey Eurotext. Translation from French 1992; 199-203.
8. Wounter Zuurmond et al. Transdermal fentanyl shows a similar safety and efficacy profile in elderly and non-elderly patients with cancer pain. *Annals of Oncology* 2002; 13(10)(Suppl. 5):171.
9. Gil P (coord.). Guía de la buena práctica clínica en geriatría. Dolor en el anciano. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontologia 2012.
10. Steigerwald I, Schenk M, Lahne U, Gebuhr P, Falke D, Hoggart B. Effectiveness and tolerability of tapentadol prolonged release compared with prior opioid therapy for the management of severe, chronic osteoarthritis pain. *Clin Drug Investig* 2013; 33(9):607-19.
11. Schwenke et al. Tapentadol Prolonged Release as Used in Clinical Practice in Patients with Severe Chronic Tumor Pain. *J Palliat Care Med* 2015; 5:2.
12. Riemsma R, Forbes C, Harker J, Worthy G, Misso K, Schafer M, et al. Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(10):1.907-30.
13. Ribera Casado JM. Guía práctica para el manejo del dolor en el anciano. Madrid: Ergon, 2005.
14. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Haufel T, Ashworth J, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010; 27(6):381-99.
15. Schwittay A, Schumann C, Litzenburger BC, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic pain: Results of a noninterventional study involving general practitioners and internists. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy* 2013; 27(3):225-34.

16. Smith K1, et col. Single and multiple dose pharmacokinetic evaluation of oxycodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolonged-release combination in healthy adult volunteers Clin Ther 2008 Nov; 30(11):2.051-68.
17. Clemens KE1, Mikus G. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain. Expert Opin Pharmacother 2010 Feb; 11(2):297-310.
18. Junker U, Lux EA, Neugebauer EA, Basler HD. Therapy of pain in multi-borbid elderly patients. Med Monatsschr Pharm 2009 May; 32(5):175-81.
19. Guerriero, et col. Efficacy and tolerability of low-dose oral prolonged-release oxycodone/naloxone for chronic nononcological pain in older patients. Clin Interv Aging 2014 Dec 16; 10:1-11. DOI: 10.2147/CIA.S72521. eCollection 2015.
20. Davis P, et al. Twelve Reasons for Considering Buprenorphine as a Frontline Analgesic in the Management of Pain. J Support Oncol 2012; 10(6):206-20.
21. 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. Pain pract 2008; 8(4):287-313.

ÁMBITO Y ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN EN EL USO DE OPIOIDES

DRA. LARA GUARDADO FUENTES

INTRODUCCIÓN

El dolor es el motivo de consulta más frecuente en el sistema sanitario. La prevalencia de este en los pacientes ancianos se estima en un 60% en los que viven en la comunidad y de hasta de un 80% en los ancianos institucionalizados (1, 2). Esto se debe a que muchas de las enfermedades que cursan con dolor son más prevalentes en los pacientes de edad avanzada, como las enfermedades osteoarticulares, el cáncer o la neuralgia posherpética.

Como ya se ha expuesto en capítulos anteriores, la intervención sobre este síntoma requiere una evaluación integral y multidisciplinar que permita filiar correctamente el tipo de dolor y el impacto que este ocasiona sobre la calidad de vida del paciente. Esto nos permitirá realizar una intervención individualizada con el fin de mejorar la calidad de vida y aliviar el sufrimiento de los pacientes. Si no conseguimos un buen control del dolor puede desencadenarse una secuencia de eventos que conllevan a la dependencia del paciente (cronicidad, inmovilidad, depresión, incapacidad...).

Durante décadas, el dolor se ha considerado como normal en la población anciana. Esta y otras barreras, como la no realización de pruebas complementarias o procedimientos terapéuticos agresivos en los pacientes ancianos, el miedo al uso de opioides (desarrollar adicción o efectos secundarios), la dificultad de evaluación en los pacientes ancianos (deterioro cognitivo) y la comorbilidad y polifarmacia, han frenado durante años el adecuado tratamiento del dolor en este grupo de pacientes.

Es cierto que los múltiples cambios que acontecen en el envejecimiento conllevan a una mayor sensibilidad a los opioides y por eso requieren que su inicio y la titulación se haga de forma más prudente y cuidadosa que en otros grupos de población. A pesar de lo anterior, son el tratamiento de elección para el dolor moderado-severo oncológico y no oncológico. Existe un porcentaje de pacientes que no responden bien al tratamiento analgésico con opioides de primera elección, encontrándonos ante el llamado “dolor difícil” (3). Una opción en estos casos, cono-

cida desde hace más de 40 años, es la rotación de opioides, inicialmente usada en el dolor oncológico, pero las últimas guías indican su uso en el dolor crónico no oncológico (4, 5). No existen estudios sobre la rotación de opioides en pacientes ancianos, sin embargo, es un procedimiento que puede llevarse a cabo para el manejo de este dolor difícil con una serie de consideraciones que se ampliarán más adelante.

El escenario donde se valora al paciente con dolor es otro aspecto importante a la hora del manejo. Nos enfrentaremos a pacientes con dolor en los servicios de urgencias, en plantas de hospitalización o en la comunidad, y el manejo será distinto en función de la intensidad y del nivel asistencial.

USO DE OPIOIDES

INICIO DE TRATAMIENTO CON OPIOIDES

En base a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos descritos en los pacientes ancianos, el tratamiento con opioides en este grupo de pacientes debe *iniciarse a dosis más bajas*, entre el 25-50% menos de las dosis usadas en la población más joven, recomendándose un 50% menos en población anciana virgen de opioides.

En función del tipo de dolor se iniciará con un *tipo de formulación* u otra.

- Si se trata de un paciente con *dolor moderado-severo*, se recomienda inicio con una formulación de corta duración para un ajuste rápido de la dosis, y una vez establecidas las necesidades de opioides en el paciente, se procederá al cambio de formulación (retardada o transdérmica). En este caso, es recomendable que el paciente se encuentre en un entorno hospitalario.
- Por el contrario, si se trata de un paciente con *dolor leve-moderado*, refractario a otros tratamientos analgésicos, se procederá al inicio con formulación retardada y las dosis de rescate según precise. En este caso, el paciente puede permanecer en su entorno y realizar el seguimiento de forma ambulatoria.

La *vía de administración* de elección, tanto en población general como en población anciana, es la vía oral. La vía transdérmica es útil cuando el dolor está controlado o de inicio en el dolor leve-moderado si el paciente presenta alteraciones de la deglución, sudoración importante o existen dudas sobre el cumplimiento terapéutico. Por último, la vía parenteral, intravenosa o subcutánea, es útil para titular el dolor moderado-severo y suele usarse en pacientes hospitalizados hasta llegar al control del dolor o en pacientes paliativos hospitalizados y en domicilio (vía subcutánea) (tabla 1).

TABLA 1. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE OPIOIDES

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	RECOMENDACIONES
ORAL	<ul style="list-style-type: none"> • De elección.
TRANSDÉRMICA	<ul style="list-style-type: none"> • Disfagia, náuseas, vómitos. • Asegurar el cumplimiento terapéutico.
SUBCUTÁNEA	<ul style="list-style-type: none"> • De forma ambulatoria. • No precisa personal sanitario. • En ámbito hospitalario cuando se precisa vía parenteral y no hay posibilidad de vía intravenosa. • En ámbito hospitalario o ambulatorio en pacientes paliativos.
INTRAVENOSA	<ul style="list-style-type: none"> • En ámbito hospitalario • Dolor agudo de intensidad moderada-severa.

AUMENTO DE DOSIS

La titulación se realiza en función de las dosis de rescate que precise el paciente y siempre de manera individualizada. Generalmente, se realiza cada 24-48 horas, incrementando la dosis en un 30%, siendo este incremento más precoz en el dolor de intensidad severa.

No hay techo analgésico y la dosis óptima viene determinada por un equilibrio entre los siguientes factores:

1. La efectividad del opioide (mejoría funcional o reducción de la intensidad del dolor en al menos un 30%).
2. La efectividad mantenida en el tiempo.
3. No aparición de efectos secundarios mayores.

En general, la mayoría de los pacientes son “respondedores” cuando se prescribe un opioide, pero existe

un grupo, aproximadamente el 30%, que no responde y requiere cambiar el tratamiento opioide prescrito por otro distinto o cambiar la vía de administración, la llamada rotación de opioides.

ROTACIÓN DE OPIOIDES

La rotación de opioides (ROP) se define como la sustitución de un opioide ya prescrito por otro alternativo o el cambio de la vía de administración con el objetivo de obtener un mayor respuesta analgésica y/o reducir la toxicidad, es decir, buscar el mayor equilibrio entre la respuesta analgésica y los efectos secundarios de los opioides (6).

Las bases de esta técnica se fundamentan en la variabilidad individual de la respuesta analgésica a los opioides (la edad, el sexo, el estado emocional, la alteración de la función hepática o renal, existencia de cáncer...), los aspectos farmacodiná-

micos (el polimorfismo genético, la tolerancia, los receptores NMDA y la fracción de ocupación de esos receptores) y farmacocinéticos.

Indicaciones

- Toxicidad secundaria a opioides:
 - Neurotoxicidad inducida por opioides (NIO):

La NIO se caracteriza por la presencia de somnolencia, mioclonías, alucinaciones, delirium, convulsiones o hiperalgesia, y es una de las indicaciones principales de la ROP, junto con el mal control del dolor (7).

Los desencadenantes del cuadro pueden estar en relación con el fármaco utilizado o con el perfil del paciente. Aunque la NIO puede aparecer con cualquier opioide, es más frecuente su aparición si se usan opioides con metabolitos activos, como la morfina o la hidromorfona, o cualquier opioide usado a altas dosis. Por otra parte, la edad avanzada, la presencia de insuficiencia renal, los estados de deshidratación, el uso de psicofármacos o la aparición de un proceso infeccioso concomitante al uso de opioides pueden estar relacionados con la aparición del cuadro.

La ROP ha demostrado eficacia en el manejo de estos síntomas, variando las series entre un 50 y un 80% de mejoría sintomática,

aunque el nivel de evidencia es bajo por el diseño de los estudios (abiertos, no controlados) (8).

- Náuseas y vómitos:

La aparición de estos síntomas en relación a uso de opioide es variable, desde un 10 a un 50% en función de las series o el tipo de opioide.

Los mecanismos de aparición de dichos síntomas están bien establecidos y están en relación a la activación del centro del vómito a través de la vía dopaminérgica y serotoninérgica, por la inhibición central y periférica de la motilidad intestinal, con el consiguiente estreñimiento y émesis, y por último, en relación con la estimulación de receptores del aparato vestibular.

Aunque existen varios estudios que relacionan la ROP sobre el efecto de las náuseas y vómitos, no existe una evidencia fuerte para su recomendación (9).

- Estreñimiento:

El estreñimiento secundario a tratamiento con opioides es muy frecuente en pacientes con dolor crónico. Cuando se inicie un tratamiento con opioide debemos pautar de forma concomitante tratamiento con laxantes. En pacientes con dolor no oncológico se estima en torno a un 40% y en pacientes con dolor oncológico varía desde un 32 a un 87%

en función de las series, tipo de opioide y pacientes.

La fisiopatología del cuadro se explica porque los opioides producen un enlentecimiento de la motilidad intestinal, un aumento del tono de los esfínteres y un aumento de la absorción de líquidos (10).

Existen estudios que apoyan que el cambio de opioides en pacientes con dolor oncológico puede mejorar el hábito intestinal, en concreto, el uso de fentanilo o de metadona.

– Prurito:

La prevalencia del prurito en pacientes que utilizan opioides es de un 1% si la vía de administración es oral, endovenosa o subcutánea, y de un 10-90% si la vía de administración es espinal. En la mayoría de las

ocasiones se debe a un efecto secundario del fármaco y no a una reacción alérgica.

La evidencia de ROP es muy limitada, se basa en casos aislados (12).

– Otros efectos secundarios:

No existen publicaciones en relación al uso de ROP y xerostomía, diaforesis o retención urinaria.

• Mal control de dolor:

El dolor mal controlado a pesar de haber realizado una titulación adecuada de un opioide mayor es otra de las principales indicaciones para la ROP, junto la neurotoxicidad inducida por opioides.

Es una buena alternativa para el tratamiento del dolor mal controlado cuando aparecen efectos secundarios durante la titulación o el *fallo de opioide* (tabla 2).

TABLA 2. CRITERIOS DE FALLO DE OPIOIDE

Somnolencia y/o enlentecimiento psicomotor, sin existencia de deterioro cognitivo.
Presencia de síntomas y signos de neurotoxicidad opioide (mioclonías, delirium, hiperalgesia).
Toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos, íleo paralítico).
Toxicidad dermatológica (sudoración, lesiones cutáneas intolerables para el paciente).
Insuficiencia respiratoria o edema pulmonar.
Fallo opioide primario.

Modificado de Porta et al. (13).

El fallo primario de un opioide es definido por Porta *et al.* cuando no hay mejoría de la intensidad

del dolor (reducción del 50% o más de la escala visual analógica –EVA–), sin aparición de toxi-

cidad atribuible al opioide tras un aumento del 100% de la dosis en un tiempo no superable a los 5 días para la morfina y fentanilo y 15 días para la metadona (13).

- **Alergia a opioides:**

Las reacciones alérgicas a opioides son muy raras, siendo más frecuentes las reacciones de hipersensibilidad no inmunes producidas por la liberación de histamina por los mastocitos y más frecuentes con el uso de opioides débiles (14).

Cuando nos enfrentamos a un caso con sospecha de alergia a opioides, en primer lugar debemos suspender el fármaco e iniciar tratamiento sintomático, y posteriormente reevaluar la necesidad de opioides y rotar a uno con clase farmacológica distinta para evitar los fenómenos de reacción cruzada.

En el caso de observarse lesiones dermatológicas, se cambiará la vía de administración.

- **Motivos económicos:**

Existen circunstancias en las que el coste del fármaco, el acceso a los recursos o la no disponibilidad de un determinado fármaco en el medio obliga a la rotación de opioides, y esto sucede con más frecuencia en los países en vías de desarrollo.

- **Intolerancia a la vía de administración:**

Como se ha expuesto más arriba a la hora de elegir la vía de ad-

ministración, existen casos de reacciones dérmicas o sudoración excesiva que nos obliga a cambiar la vía transdérmica, trastornos de la deglución que impiden el uso de la vía oral o aumento de reacciones en el punto de inserción que hacen que evitemos el uso de la vía subcutánea.

- **Otras indicaciones:**

Por último, debemos tener en cuenta los deseos del paciente en relación a la vía de administración o las circunstancias sociales en cada caso para asegurar el cumplimiento terapéutico, por lo que en determinados casos habrá que realizar una ROP.

Contraindicaciones

No se han descrito contraindicaciones para la ROP, pero en base a la práctica clínica no se recomienda su uso en las siguientes circunstancias:

- Ausencia de experiencia, en concreto si el fármaco que se va a rotar es la metadona.
- Si no es posible asegurar un seguimiento adecuado del paciente.
- Valorar cuidadosamente en pacientes próximos a la muerte.
- Precaución en el ámbito ambulatorio.

Efectos secundarios

En el momento actual no existen estudios sobre los acontecimientos adversos que pueden aparecer en

relación a la rotación de opioides. Únicamente cabe destacar la importancia de las tablas equianalgésicas y las ratios de conversión en la aparición de posibles efectos secundarios si no se lleva a cabo de forma protocolizada y usando siempre la misma por todos los miembros del equipo y durante todo el procedimiento.

Procedimiento para la ROP

Como ya se ha comentado en capítulos anteriores, la potencia de un fármaco corresponde a la dosis necesaria de este para conseguir un efecto determinado y la potencia analgésica relativa es la relación de dosis (ratio) requerida para que dos fármacos tengan la misma capacidad analgésica. En estos conceptos se basan las tablas equianalgésicas para la rotación de opioides.

A la hora de realizar una ROP, debemos basarnos en un protocolo bien establecido y conocido por todos los miembros del equipo, usando las mismas tablas de conversión, que se basen en el uso crónico de opioides, y realizando siempre el proceso de forma prudente (iniciando el nuevo opioide a dosis bajas e ir titulando progresivamente), ya que el objetivo primordial es la seguridad del paciente. Es importante insistir en que todos los miembros del equipo y durante todo el proceso usen la misma tabla de conversión de opioides porque no todas las tablas usan el mismo fármaco de re-

ferencia (el más frecuente es la morfina vía oral, DEMOD) o las mismas ratios de conversión (15, 16). También es conveniente que el proceso sea realizado por al menos dos personas para evitar errores de cálculo o de transcripción de las órdenes médicas. En el caso de rotación a metadona, debe realizarse únicamente en unidades especializadas y por personal entrenado en el manejo de dicho fármaco.

En primer lugar, debemos tener claro el motivo por el que se va a realizar una rotación de opioides (ver indicaciones), la situación clínica del paciente (edad, comorbilidad, situación psicosocial) y el nivel asistencial donde nos encontramos para seleccionar el nuevo opioide, la forma de presentación y la vía de administración más adecuada en cada caso.

No debemos olvidarnos de dar información sobre el procedimiento al paciente y a sus familiares, explicar los motivos de su realización, así como los posibles efectos adversos que pudieran surgir (delirium) o el posible empeoramiento transitorio del dolor mientras se realiza la rotación y la posibilidad de usar medicación de rescate.

En la tabla 3 se exponen las recomendaciones generales para la rotación de opioides por el procedimiento “*stop and go*”, en el cual se realiza el cambio de un opioide por otro.

**TABLA 3. RECOMENDACIONES GENERALES PARA ROP
PROCEDIMIENTO “STOP AND GO”**

1. Protocolo establecido y conocido por todos los miembros del equipo.
2. Misma tabla de conversión para todos los cambios.
3. Motivos de ROP.
4. Información a paciente y familiares.
5. Cálculo de dosis total de opioide inicial: <i>dosis basal diaria + dosis de rescate en las últimas 24 h.</i>
6. Selección del nuevo opioide*.
7. Cálculo de dosis equivalente de morfina diaria vía oral (DEMODO).
8. Cálculo de dosis del nuevo opioide según la tabla equianalgésica elegida.
9. Reducir en un 25-50% la dosis calculada para iniciar el nuevo opioide**.
10. Dosis total diaria del nuevo opioide, dividida según intervalos del fármaco.
11. Pautar dosis de rescate, entre un 5-15% de la dosis total diaria***.
12. Monitorización estrecha del paciente (respuesta analgésica y efectos secundarios).
13. Ajuste de dosis tras 24 horas.
14. Escalada tras obtener una dosis estable**** mediante la suma de dosis diaria + rescates últimos 24 h o aumentar la dosis basal en un 30%.
15. Monitorización continua y frecuente.
16. Si mal control del dolor o efectos secundarios a pesar de ajustar tratamiento, valorar nueva ROP, tratamientos coadyuvantes, técnicas invasivas o terapias analgésicas no farmacológicas.

* Tener en cuenta la comorbilidad del paciente, alteraciones de la función hepática o renal y posibles interacciones con otros fármacos (benzodiazepinas, anticolinérgicos, quinolonas...).

** Realizar una reducción de la dosis mayor en pacientes de edad avanzada, situaciones de fragilidad o pacientes no caucásicos por ser más sensibles a los opioides (en el caso de que el nuevo opioide fuera metadona, reducir la dosis de un 75-90%).

*** Usar el mismo opioide en formulación de liberación inmediata para disminuir riesgos y en caso de no existir, se debe usar otro opioide de liberación inmediata.

**** Dosis estable: 4-5 vidas medias en formulaciones de liberación rápida o 48-72 h en formulaciones retardadas.

Sin embargo, existen otras formas de rotar opioides de manera más progresiva, que pueden ser útiles cuando el paciente presenta un dolor crónico

benigno o no se conoce bien el manejo de las tablas equianalgésicas, ya que en este procedimiento no es necesario su uso (tabla 4) o formas

propuestas para rotar las formas de opioides de liberación prolongada (OLP) a opioides de liberación inmediata (OLI) y viceversa (tabla 5).

TABLA 4. ROTACIÓN PROGRESIVA DE OPIOIDES

1. Reducir en un 10-30% la dosis del opioide inicial e iniciar el nuevo a la dosis más baja recomendada o disponible según la formulación.
2. Reducir de manera progresiva el opioide inicial, entre un 10-25% semanal e incrementar la dosis del nuevo en un 10-20%. Realizar el cambio en aproximadamente 3-4 semanas.
3. Durante todo el proceso, administrar opioide de liberación inmediata para evitar aumento del dolor o síndrome de abstinencia.

Modificado de Webster y Fine (17)

TABLA 5. CAMBIOS DE FORMULACIÓN DE OPIOIDES

Sustitución de un OLI por un OLP
<ol style="list-style-type: none"> 1. Calcular la dosis total diaria de OLI. 2. Calcular la dosis equianalgésica de OLP. 3. Administrar el OLP y mantener el OLI durante las primeras 8-12 horas. 4. Prescribir un OLI para dolor irruptivo.
Sustitución de un OLP por un OLI
<ol style="list-style-type: none"> 1. Calcular la dosis total diaria de OLP. 2. Calcular la dosis equianalgésica de OLI. 3. Retirar el OLP e iniciar el OLI a partir de las 8-12 h de la retirada del anterior. 4. Prescribir un OLI para el dolor irruptivo.

Modificado de González-Barboteo et al. (18)

SUSPENSIÓN DE OPIOIDES

La disminución del dolor es indicación de reducir y/o suspender el tratamiento con opioides si fuera necesario. Al igual que el inicio, la suspensión debe realizarse de forma gradual para evitar la aparición de síntomas de abstinencia. En este proceso sigue siendo fundamental el seguimiento estrecho de pacientes.

NIVELES ASISTENCIALES PARA LA ROP

HOSPITALARIO: URGENCIAS Y HOSPITALIZACIÓN

El dolor es uno de los motivos de consulta más frecuente en los servicios de urgencia. Podemos encontrarnos con distintos tipos de dolor en función de la cronología o la intensidad:

TABLA 1. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE OPIOIDES

OPIOIDE	RATIO DE CONVERSIÓN
MORFINA ORAL: MORFINA SUBCUTÁNEA	2:1
MORFINA ORAL: MORFINA INTRAVENOSA	3:1
MORFINA: FENTANILO	2:1
MORFINA: OXICODONA	2:1
MORFINA: BUPRENORFINA	30-60 mg: 35/90 mg: 52,5/120 mg: 7
MORFINA: HIDROMORFONA	5:1
MORFINA: METADONA	Dosis morfina/24 h > 30 mg --> 3:1 30-90 mg --> 4:1 90-300 mg --> 8:1 > 300 mg --> 12:1 Metadona oral: sc (2:1) Metadona oral: iv (3:1)
MORFINA: TAPENTADOL	40 mg: 100 mg 80 mg: 200 mg 120 mg: 300 mg 160 mg: 400 mg
TRAMADOL ORAL: MORFINA ORAL	5-10:1

- Cronología: agudo (< 3 meses), crónico (> 3 meses) o irruptivo (exacerbación transitoria del dolor que aparece en pacientes oncológicos, diferente al dolor basal).
- Intensidad: leve (EVA 1-4), moderado (EVA 5-7) o severo (EVA 8-10).

En los servicios de urgencias y hospitalización encontraremos pacientes con dolor agudo producido por politraumatismos, quemaduras, dolor posquirúrgico, infarto agudo de miocardio, cólicos renoureterales, cólicos biliares, dolor lumbar, etc.

Cuando nos enfrentamos a un paciente con dolor agudo en los servicios de urgencias, este puede ser de nueva aparición o debido a reagudización de un dolor crónico. La elección del fármaco y la vía de administración dependerá de la intensidad del dolor, de la disponibilidad de la vía y de la etiología del dolor. Si la intensidad es moderada o severa la vía de elección para el tratamiento es la intravenosa para un control más rápido del dolor. Si el paciente presenta dolor con intensidad leve o moderada y tolera la vía oral, esta será la de elección.

Es en este escenario donde nos encontramos con una de las limitaciones de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y donde debemos plantear el uso del llamado “ascensor analgésico”, prescribiendo tratamiento con opioides en dolores agudos o crónicos reagudizados de intensidad moderada-severa en los servicios de urgencias (19).

Por tanto, en aquellos pacientes en los que se haya optado por el tratamiento con opioide por vía intravenosa, deberán permanecer en áreas de observación o ingresar en planta para control del dolor. Si se consigue buen control del dolor, se podrá desescalar y cambiar la vía de administración. En el caso contrario, o por aparición de efectos adversos, se podrá plantear la rotación a otro opioide.

AMBULATORIO

Los pacientes con dolor crónico de intensidad leve-moderada y con tratamiento analgésico con opioides que requieran ajuste de dosis de forma ambulatoria deben estar supervisados por un cuidador que asegure la correcta administración del fármaco y que registre e informe al personal sanitario de los posibles efectos adversos.

Aunque existe poca literatura sobre la ROP en el ámbito ambulatorio, en base a la práctica clínica se desaconseja en las siguientes situaciones:

- Presencia de toxicidad severa secundaria a opioides.
- Mal control analgésico sin respuesta a altas dosis de opioides.
- Ausencia de un cuidador válido.
- Dificultad para el contacto telefónico o acceso de personal sanitario.
- Imposibilidad de realizar una monitorización estrecha.
- La ROP en fines de semana o días festivos.
- Comorbilidad aguda que aumente el riesgo de toxicidad.
- Rotación a metadona (debe realizarse siempre por un personal entrenado en su manejo y con posibilidad de seguimiento estrecho).

■ PUNTOS CLAVE

- Los pacientes ancianos son más sensibles a los opioides y por eso su uso debe hacerse de forma prudente.
- Tanto el inicio como la suspensión del tratamiento con opioides debe hacerse de forma gradual y a dosis bajas e ir titulando cada 24-48 horas.
- Si el paciente no presenta buen control del dolor o aparecen efectos adversos, debe procederse a la rotación de opioides.
- La rotación de opioides se llevará a cabo con un protocolo establecido y conocido por todos los miembros del equipo.

- La variabilidad de las tablas equianalgésicas no debe ser un impedimento para su uso, únicamente debemos usarlas de forma prudente.
 - El fármaco, la vía de administración o la formulación a elegir dependerá del tipo de dolor y del nivel asistencial donde nos encontremos.
8. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European palliative care research collaborative apin guidalines: Opiod switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med* 2011 Jul; 25(5):494-503.
 9. Laugsan EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: Systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med* 2011 Jul; 25(5):442-53.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, Kumusalo A, Kauhanen J, Vinamäky H et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain* 2001; 89:175-80.
2. Fine PG. Treatment guidelines for the pharmacological management of pain in older persons. *Pain Med* 2012 Apr; 13 (Suppl 2):S57-66.
3. Mercandante S. Managing Difficult Pain Conditions in the Cancer Patient. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18:395.
4. Fine PG, MD, Portenoy RK. Establishing Best Practices for Opioid Rotation: Conclusions of an Expert Panel. *J Pain Symptom Manage* 2009 Sep; 38(3):418-25.
5. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, et al.; American Pain Society-American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009; 10:113-30.
6. Srinivas R. Namalachu. Opioid Rotation in Clinical Practice. *Adv Ther* 2012; 29(10):849-63.
7. Gallagher R. Opioid-induced neurotoxicity. *Cam Fam Physician* 2007 Mar; 53(3):426-7.
10. Camilleri M. Opioid-induced constipation: Challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol* 2011 May; 106(5):835-42; quiz 843.
11. Mercandante S, Sapio M, Serretta R. Treatment of pain in chronic bowel subobstruction with self-administration of methadone. *Support Care Cancer* 1997 Jul; 5(4):327-9.
12. Tartacu D, Tamasdan C, Moryl N, Obbens E. Are we still scratching the surface? A case of intractable pruritus following systematic opioid analgesia. *J Opioid Manag* 2007 May-Jun; 3(3):167-70.
13. Porta-Sales J, Rodríguez-Mesa D, Sala-Rovira C. Dolor. In: Porta-Sales J, Gómez-Batiste X, Tuca-Rodríguez A, eds. *Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. 2nd ed. Madrid: Arán Ediciones S.L.; 2008; 45-111.
14. Dedeo L. Prescribing opioids safely in patients with an opiate allergy. *JAAPA* 2012 Jan; 25(1):17.
15. Mercandante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: A systematic review. *Palliat Med* 2011 Jul; 25(5):504-15.
16. Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman R.L. Opioid equianalgesic tables: Are they equally dangerous? *J Pain Symptom Manage* 2009; 38:409-17.

17. Webster LR, Fine PG. Overdose deaths demand a new paradigm for opioid rotation. *Pain Med* 2012 Apr; 13(4):571-4.
18. González-Barboteo J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gómez-Batiste X. Opioid rotation: A therapeutic choice in the management of refractory cancer pain. *Med Clin (Barc)* 2010 Nov 6; 135(13):617-22.
19. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy to chronic pain. *N Engl J Med* 2003; 349:1.943.

MITOS SOBRE EL USO DE OPIOIDES EN EL ANCIANO. TOLERANCIA, DEPENDENCIA Y ADICCIÓN. OPIOFOBIA

DRA. AURORA VILORIA JIMÉNEZ
DRA. HELENA BARAHONA ÁLVAREZ

■ INTRODUCCIÓN

La prevalencia de dolor en el paciente anciano es muy elevada: 25-76% en la comunidad (1), 83-93% de los ancianos institucionalizados (2). Respecto al dolor no oncológico, los trastornos musculoesqueléticos constituyen la causa más frecuente (localizado en espalda, rodilla o cadera fundamentalmente). En cuanto al dolor oncológico, el 80% de los pacientes va a presentar dolor en la fase avanzada de la enfermedad y es más frecuente en aquellos con tumores sólidos con afectación ósea.

El uso inadecuado o insuficiente de analgésicos produce que esta desagradable sensación no se pueda controlar satisfactoriamente y que tenga repercusión y consecuencias nefastas para la calidad de vida del paciente. Entre los profesionales sanitarios y la población general existen todavía muchas reticencias al uso de opioides por creencias erróneas, formación inadecuada y mitos que deben ser eliminados para un correcto abordaje del dolor en el paciente anciano.

El diagnóstico y tratamiento del dolor en el anciano requiere un abordaje específico en relación con las características de esta población, entre otras: menor reserva fisiológica, farmacocinética y farmacodinamia alteradas, la coexistencia de pluripatología y polifarmacia, el riesgo de interacciones (fármaco-fármaco, fármaco-enfermedad, fármaco-nutriente), la dificultad de la valoración en pacientes con dolor con presentación atípica o con deterioro cognitivo y la dificultad en la adherencia y correcto cumplimiento terapéutico.

Existe probada evidencia del infra-diagnóstico del dolor en el paciente anciano (sobre todo en aquellos con deterioro cognitivo) y el consecuente infratratamiento, con el deterioro en el bienestar y calidad de vida del paciente y las múltiples consecuencias que puede conllevar a nivel físico, psicológico, social, sanitario y económico. Estos pacientes tienden a recibir menos medicación que los pacientes más jóvenes y el número de opioides prescritos en población anciana es menor, a pesar

de la elevada prevalencia en este grupo de población y de tratarse del tratamiento de elección en el dolor oncológico y no oncológico de intensidad moderada-severa.

El infradiagnóstico e infratratamiento del dolor en el anciano deben ser erradicados, ya que no debemos olvidar que, a día de hoy, el dolor y fundamentalmente, el crónico, es considerado como el quinto signo vital, una enfermedad en sí misma y un síndrome geriátrico. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain) reconoce el alivio del dolor como un derecho humano fundamental, constituyendo una responsabilidad de todos, un deber de los profesionales y una negligencia el considerar que es un síntoma relacionado con la edad y no intentar un alivio.

A pesar de la eficacia más que comprobada del tratamiento opioide en la práctica clínica en los pacientes ancianos, existen una serie de mitos, algunos también presentes en otros grupos etarios de población, que han marginado y reducido su uso. El objetivo es evitar en la medida de lo posible las restricciones y limitaciones infundadas en el acceso y uso de dichos fármacos y que los pacientes ancianos puedan beneficiarse de su empleo cuando esté indicado, erradicando de una vez por todas los “mitos y leyendas urbanas” que impiden un adecuado

acceso a fármacos que, correctamente empleados y siguiendo la máxima de la prescripción en los ancianos “*start slow, go slow*”, han demostrado sobradamente su eficacia y seguridad en este grupo de población.

En el presente capítulo se describen y desarrollan los mitos y barreras para el correcto uso del tratamiento opioide en la población anciana.

CONSIDERACIÓN DEL DOLOR COMO SÍNTOMA DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA SUBYACENTE

Dicha consideración lleva a focalizar el tratamiento en la enfermedad en vez del dolor asociado en sí, salvo en aquellos pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, en que esta ya no puede ser tratada y prevalece entonces el tratamiento del síntoma. Actualmente el dolor crónico es considerado una enfermedad en sí misma a nivel epidemiológico, social y por su repercusión en todas las esferas. Si hacemos referencia simplemente a nivel de conceptualización y relacionado con la definición de salud y enfermedad por parte de la WHO (World Health Organization) (3), se define salud como “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solo la ausencia de enfermedad o dolencia”. Por otro lado, la definición aceptada de enfermedad expresa:

“un deterioro de la salud o una condición anormal de funcionamiento”.

Por lo tanto, en conclusión, si una persona es víctima del dolor crónico no tiene “un estado de completo bienestar físico, mental y social”, por lo tanto, cuando nos referimos al dolor crónico, hablamos de una enfermedad en sí misma y debe ser tratada y abordada como tal (4).

■ ACTITUDES Y CREENCIAS RESPECTO AL DOLOR Y SU REPERCUSIÓN EN LA VIVENCIA, EXPRESIÓN, EXPECTATIVAS Y TRATAMIENTO DEL MISMO

Es importante un modelo biopsicosocial del dolor y tener en cuenta la evidencia de cómo el acercamiento cognitivo y conductual nos aporta una forma racional para examinar las creencias y actitudes de los profesionales y de los pacientes con dolor y su entorno sociofamiliar. Las creencias y actitudes juegan un rol fundamental en la manera en que los ancianos manifiestan o no su dolor, su experiencia del dolor en líneas generales (intensidad, *distress* o disconfort psicológico, deterioro funcional y estrategias de afrontamiento) y la adherencia al tratamiento.

Se pueden definir las “actitudes” como las respuestas afectivas a un objeto (cosa, idea, persona o actividad).

Las “creencias” se pueden conceptualizar como ideas mantenidas por los individuos sobre el mundo en global, que también actúan como un marco para interpretar experiencias y emplear estrategias de afrontamiento (cognitivas o conductuales) para manejar y enfrentarse a los cambios y acontecimientos en el día a día. Dichas creencias y actitudes de los pacientes y profesionales pueden ser facilitadoras de un adecuado manejo y abordaje del dolor o todo lo contrario, constituir auténticas barreras que dificulten enormemente su valoración y tratamiento.

■ ¿LOS ANCIANOS EXPERIMENTAN EL DOLOR DE MANERA DIFERENTE O EXPERIMENTAN MENOS DOLOR? MITO O REALIDAD

En la población anciana, por diversos motivos, la percepción del dolor puede ser diferente a aquellos pacientes más jóvenes, es decir, la experiencia cualitativa puede ser distinta, pero en ningún caso podemos afirmar que “los ancianos sienten menos dolor”, cuantitativamente el dolor alcanza la misma intensidad y, como ya se ha referido, con mayor frecuencia.

Existen una serie de cambios que pueden modificar cualitativamente la experiencia del dolor en el anciano, según se evidencia en la siguiente tabla:

TABLA 1. CAMBIOS EN LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR EN EL ANCIANO (5)

CAMBIOS EN LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR EN EL ANCIANO
1. Sistema nervioso periférico: pérdida de fibras de mielina, atrofia axonal, disminución de la perfusión y reducción de la función. Los ancianos refieren dolor tras activación de las fibras C (A- δ en jóvenes).
2. Alteración de los potenciales cerebrales (CERP) en respuesta a estímulos dolorosos en el anciano.
3. Reducción en el <i>turnover</i> de los neurotransmisores relacionados con la nocicepción. La alteración y déficits de serotonina y norepinefrina y su rol en las vías inhibitorias del control pueden alterar los mecanismos naturales de supresión del dolor.
4. Disminución del metabolismo, pérdida neuronal y dendrítica en el córtex cerebral.
5. Reducción en la densidad del receptor mu opioide y aumento de la afinidad en relación con el envejecimiento.

Existe evidencia de un aumento del umbral del dolor con la edad. La respuesta al dolor de intensidad leve está reducida, pero se objetiva una disminución en la tolerancia al dolor severo. “El dolor no aparece cuándo ni cómo debe aparecer”. El aumento en el umbral del dolor y creencias erróneas respecto al dolor en el anciano pueden conducir a un retraso en el diagnóstico, infratratamiento y abordaje incorrecto, junto con un aumento de la morbilidad, pobre recuperación y peor pronóstico. A su vez, la menor tolerancia al dolor severo conduce a una mayor dificultad en el manejo del dolor en el anciano.

¿SON LOS ANCIANOS MÁS SENSIBLES A LOS OPIOIDES? CAMBIOS FISIOLÓGICOS Y ALTERACIÓN EN LA FARMACOLOGÍA

En cuanto a la farmacocinética, respecto a la absorción y metabolismo,

existe una disminución en la velocidad del vaciamiento gástrico, velocidad de tránsito gastrointestinal y efecto de primer paso hepático que aumenta la biodisponibilidad de los fármacos, disminuye la capacidad metabólica, el flujo plasmático hepático y la masa hepática; esto último, junto con la alteración de las reacciones de fase I metabolizadas por el citocromo P450, resulta en una reducción del 30-40% en la eliminación de los fármacos metabolizados por el hígado, con un menor aclaramiento y un aumento de la vida media.

Igualmente, la edad se asocia con una reducción del tamaño corporal, agua corporal y volumen plasmático, lo que disminuye la distribución de los fármacos hidrosolubles y un aumento en la grasa corporal que resulta en un aumento de distribución de los fármacos lipofílicos.

En cuanto a la eliminación, la disminución de la masa renal, la pérdida de células del parénquima renal, la reducción del flujo plasmático renal, la disminución del aclaramiento de creatinina y la reducción de la secreción tubular, disminuyen el aclaramiento renal de fármacos, lo que puede aumentar la vida media de los fármacos que se eliminan por vía renal.

Existe además una disminución de la vasopresina hipotalámica, con disminución de la sensación de sed. La acumulación del fármaco o metabolitos activos aumenta el riesgo de toxicidad y de efectos adversos.

En cuanto a los cambios farmacodinámicos, se objetiva una mayor sensibilidad a los fármacos con acción sobre el sistema nervioso central (SNC).

Todos estos cambios asociados al envejecimiento pueden afectar a la farmacología de los opioides, su inicio de acción, respuesta, posibilidad de efectos secundarios, rango de eliminación y vida media. Por ello, en el anciano, es fundamental una titulación cuidadosa y ajustes sucesivos en función de la respuesta y aparición o no de efectos adversos. Teniendo en cuenta sobre todo estos aspectos, el empleo de opioides debe ser considerado como primera elección en aquellos pacientes con dolor moderado-severo oncológico y cada vez más en pacientes con dolor no oncológico moderado-severo.

OPIOFOBIA

El término opiofobia fue acuñado por el farmacólogo John Morgan (1983), quien objetivaba que sus alumnos en la Universidad de Nueva York no aplicaban tratamientos con morfina por miedo a sus efectos secundarios.

Describe el fenómeno del recelo a ser tratado con opioides por parte de los pacientes, junto con la ausencia de conocimientos por parte de los profesionales en su manejo y el miedo exagerado de emplearlos por el riesgo de efectos secundarios, abuso y adicción (6). La opiofobia es, en gran parte, la responsable del infratratamiento del dolor crónico en los pacientes ancianos y en aquellos más jóvenes por el miedo que los fármacos opiáceos producen tanto en la población en general como en los profesionales sanitarios.

John Bonica, en su primer tratado publicado en 1953 (*The management of pain*), exponía que entre las causas del dolor crónico rebelde representaba un papel extremadamente relevante el miedo tanto de los pacientes como de los profesionales al uso de fármacos potentes como opioides. Más de 70 años después, no hemos conseguido eliminar este recelo. Es frecuente en los pacientes preguntas del tipo: "¿me haré adicto?", o en los profesionales sanitarios, e incluso en la propia dispensación en oficinas de farmacia, se percibe todavía el miedo manifiesto al empleo de este tipo

de fármacos. No se ha erradicado a pesar del tiempo transcurrido, de la evidencia científica sobre su eficacia y seguridad, de la creación específica de Unidades del Dolor y Unidades de Cuidados Paliativos y de una implicación y concienciación cada vez mayor de un nutrido grupo de profesionales de forma interdisciplinar, de la experiencia de numerosos pacientes y sus familias, y la consideración actual de que el adecuado control del dolor es un derecho fundamental del ser humano. A pesar de todo ello, los opioides continúan siendo infrautilizados por la persistencia de estas creencias.

Existe todavía un inadecuado conocimiento respecto a dichos fármacos por parte de una parte importante de profesionales sanitarios y organismos responsables que regulan su prescripción, y errores de concepto y escasa formación en relación con la adicción, tolerancia, dependencia física, efectos adversos, uso indebido, abuso, intoxicación..., que limitan en gran parte su uso. El desconocimiento estigmatiza a los pacientes como “adictos”, cuando lo que presentan es tolerancia, dependencia física o progresión de la enfermedad. La distinción entre cada una de ellas es importante para diseñar un buen plan de tratamiento en el paciente con dolor crónico.

Una adecuada valoración inicial y sucesivas revaluaciones del dolor, uso racional del medicamento, conocimientos para la adecuada titulación,

manejo de vías de administración y rotación de opioides, así como prevención y tratamiento de los efectos secundarios, junto con formación sobre la influencia de otros factores en la respuesta al tratamiento (factores psicosociales, creencias y experiencias previas, comorbilidad, polifarmacia...), constituyen aspectos fundamentales para un abordaje adecuado y basado en la evidencia, para que un adecuado conocimiento y manejo de opioides en la población anciana pueda corregir y erradicar los problemas actuales sobre la opiofobia e infratratamiento en esta población (7), aunque progresivamente, y gracias a la evidencia de su seguridad y eficacia, cada vez se está extendiendo más su uso, hacia un adecuado tratamiento del dolor (8).

■ BARRERAS HABITUALES EN EL ABORDAJE DEL DOLOR EN EL ANCIANO Y EL MANEJO DE OPIOIDES

Se han identificado múltiples barreras que pueden interferir en la adecuada valoración y el correcto control del dolor y uso de opioides en la población anciana. Se trata de barreras relacionadas con los profesionales, los pacientes, la disponibilidad terapéutica y con el propio sistema de salud.

- **Profesionales:** según un estudio realizado en Atención Primaria en EE.UU., dentro de las princi-

pales preocupaciones a la hora de prescribir opioides en pacientes con dolor crónico, se encuentra el mal uso de los mismos y la inadecuada adherencia al tratamiento (9). Los médicos de cabecera, en relación con la prescripción de opioides, expresaron su preocupación sobre el mal uso o abuso (89%), manifestaron que el manejo de pacientes con dolor crónico puede resultar estresante (84%); igualmente, a un elevado porcentaje les preocupaba la posibilidad de adicción (82%), y menos de la mitad consideraban que tenían suficiente entrenamiento en la prescripción de opioides (46%). Aquellos con menor experiencia en la práctica clínica manifestaron mayor reticencia a prescribir opioides, mayor estrés, menor confianza en el manejo de pacientes con dolor crónico y mayor preocupación sobre la posibilidad de crear dependencia en los pacientes. Aunque con diferentes matices (ya que el abuso de opioides es a día de hoy un problema raro en nuestro medio y menos frecuente todavía en los ancianos, mientras que constituye un gravísimo problema de salud en EE.UU.), en líneas generales, los datos de este estudio se podrían extrapolar a nuestro medio en relación con las preocupaciones y temores que suscita en los profesionales el empleo de estos fármacos.

Según otro estudio (10), realizado también entre médicos de Atención Primaria en EE.UU., respecto a la adherencia de los clínicos a las guías de manejo de opioides y cuyo objetivo es entender las perspectivas de los profesionales y pacientes en la práctica recomendada para el uso de opioides e identificar las barreras limitantes potenciales y los elementos facilitadores de las guías en Atención Primaria, las tres principales barreras fueron: tiempo y recursos inadecuados y dificultad para el acceso a dicho tratamiento, el riesgo de abuso del fármaco y la visión de la monitorización del opioide como una medida legal impuesta (dadas las características específicas del uso de opioides en EE.UU.). Las creencias respecto a la necesidad de proteger a los pacientes en relación a los potenciales daños o efectos adversos emergieron como el mayor elemento facilitador del uso de las guías. Los autores consideran que intervenciones futuras para mejorar el manejo de opioides en Atención Primaria serán más efectivas si se dirigen a las barreras identificadas y a los potenciales efectos adversos como objetivo primario.

En la tabla 2 se recogen las barreras relacionadas con los profesionales, que, en líneas generales, se han identificado para una correcta valoración del dolor y el uso de opioides para su tratamiento:

TABLA 2. BARRERAS DE LOS PROFESIONALES

Barreras de los profesionales	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ignorancia sobre la fisiología del dolor. 2. Considerar que el dolor es consecuencia de la edad. 3. Conocimientos limitados en la valoración del dolor. Falta de instrumentos de valoración estandarizados o, por el contrario, “abuso de las escalas”. 4. Falta de comunicación adecuada (sobre todo en pacientes con deterioro cognitivo y/o déficits sensoriales). 5. Ausencia de formación adecuada en el manejo del dolor (sobre todo en grupos especiales, como deterioro cognitivo). 6. Miedo a provocar adicción a opioides. 7. Miedo a los efectos secundarios de la medicación y reacciones adversas. 8. Preocupación respecto al desarrollo de tolerancia. 9. Titulación del fármaco incorrecta. 10. Creencias sobre cómo deben responder apropiadamente los pacientes (“el buen paciente”). Falsas creencias sobre el dolor en el anciano (al anciano le duele menos, se quejan sin razón, son llamadas de atención, si no se quejan es que no tienen dolor...). 11. Fallo en identificar el dolor como una “prioridad” a tratar.
--------------------------------------	--

- **Pacientes:** Shinjo trató de determinar los motivos que llevan a los individuos a aceptar el tratamiento con opioides, tomando como muestra aquellos familiares de pacientes que habían fallecido y habían precisado tratamiento opioide, y objetivó que los motivos fundamentales en dichas personas para aceptar su uso en un futuro si fuera necesario, eran los siguientes: el reconocimiento de la utilidad de los fármacos al ser testigos de una mejoría en la calidad de vida de su familiar como resultado de un buen

control analgésico, la información facilitada por los profesionales respecto a que el tratamiento opioide podía ser discontinuado en caso de efectos secundarios y la creencia de que la “buena muerte” es aquella libre de dolor y de desconfort (11).

En la tabla 3 quedan reflejadas las barreras que dificultan el correcto abordaje del dolor por parte de los pacientes.

- **Sistema de salud:** igualmente, existen barreras por parte del propio sistema de salud, como evidencia la tabla 4:

TABLA 3. BARRERAS DE LOS PACIENTES

<p>Barreras por parte de los pacientes</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Etiología multifactorial. Comorbilidad. 2. Presencia de polifarmacia. 3. Deterioro sensorial (visual o auditivo). 4. Dificultades en la comunicación. 5. Deterioro cognitivo o trastorno afectivo. 6. Manifestación atípica del dolor. 7. Reticencias a comunicar el dolor. 8. Expectativas respecto al dolor y experiencias con tratamientos previos. 9. Rechazo al uso de determinados fármacos. 10. Creencias culturales o religiosas (interpretación del dolor como castigo por acciones pasadas, como parte inevitable de la vejez, miedo ante una posible “adicción”...). 11. Fatalismo respecto al dolor. 12. “MIEDO” respecto al significado del dolor como signo de debilidad, progresión de enfermedad, sin posibilidad de cura o tratamiento o cercanía de la muerte. 13. Suelen tener peor pronóstico y manejo más complejo aquellos institucionalizados en residencias (ancianos más frágiles) y los pacientes con deterioro cognitivo asociado y/o consumo habitual de psicofármacos.
---	--

TABLA 4. BARRERAS DEL PROPIO SISTEMA DE SALUD

<p>Barreras por parte del sistema</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fallo en el Sistema de Salud para una adecuada formación continuada a los profesionales en el alivio del dolor. 2. Tiempo disponible limitado de consulta por cada paciente. 3. Demora en tiempo de espera y de interconsulta con otros especialistas. Necesidad de criterios claros de derivación a Unidades del Dolor, Unidades de Paliativos. Abordaje interdisciplinar. 4. Accesibilidad: acceso limitado a los especialistas en los momentos de crisis, imprevistos o mal control del dolor en pacientes ambulatorios. 5. Costes y cobertura inadecuada de fármacos según el nivel asistencial (domicilio/residencia/hospital). 6. Diferencias de cobertura de fármacos y disponibilidad de recursos según medio (urbano/rural, diferentes regiones geográficas). 7. Coste por receta a financiar por el paciente en algunos fármacos. 8. Obstáculos legales: receta de estupefacientes (actualmente retirada, se precisa cumplimentar una única receta, añadiendo un sello especial de estupefacientes junto al del médico prescriptor). Esta última medida ha simplificado el trámite administrativo a realizar por el profesional. 9. Criterios economicistas: que la política de uso racional del medicamento este en consonancia con la mejor evidencia disponible y no por criterios economicistas.
--	---

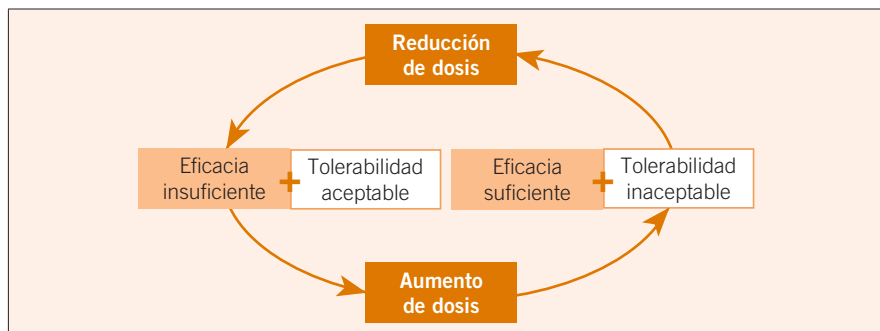
Según el estudio realizado por Duthey (12), a pesar de considerarse el control del dolor un derecho fundamental y de la evidencia científica más que demostrada de la eficacia y seguridad de los opioides, tras analizar la idoneidad del tratamiento con dichos fármacos según países y regiones de la WHO en el año 2010 comparado con el año 2006, es evidente que, en muchos países, el acceso a dichos fármacos continúa resultando muy restringido por las barreras del propio sistema sanitario ante el miedo de un potencial abuso de sustancias, valga el ejemplo de EE.UU. Según este estudio, en una situación hipotética de necesidad de uso de estos fármacos la mayoría de las personas no tendrían acceso al tratamiento opioide para el dolor; el 66% de la población virtualmente no tendría consumo, el 10% muy bajo consumo, el 3% bajo, el 4% moderado, y solo el 7,5% dispondría de

un tratamiento adecuado. Entre 2006 y 2010, 67 países aumentaron la adecuación del consumo de opioides per cápita. El estudio revela también que estos cambios son totalmente independientes del nivel del desarrollo de dichos países.

- **Círculo vicioso del dolor:** un punto a tener también en cuenta como barrera en el uso de los opioides, es el llamado “círculo vicioso del dolor”. El resultado de este modelo es el siguiente: un manejo del dolor insuficiente con dosis o fármacos inadecuados, que se caracteriza por una elevada tasa de interrupciones del tratamiento ante la ausencia o limitada respuesta al mismo, y la consiguiente falta de adherencia y mal cumplimiento o incumplimiento terapéutico que conduce a la perpetuación del dolor y ausencia de alivio del mismo.

Dicho círculo queda reflejado en la siguiente figura:

FIGURA 1. CÍRCULO VICIOSO DEL DOLOR



AUSENCIA DE INVESTIGACIÓN SOBRE USO DE OPIOIDES EN EL ANCIANO. ¿EXISTEN ESTUDIOS AL RESPECTO? MITO O REALIDAD

Globalmente, los datos basados en la evidencia y los ensayos clínicos en este grupo de población son muy limitados. Los estudios sobre efectividad de los fármacos específicamente excluyen a la población geriátrica debido a la preocupación sobre la comorbilidad. Lo que es más, el beneficio del tratamiento en ancianos, especialmente cuando se trata de medidas preventivas, puede no estar establecido o no ser reconocido por los clínicos.

Muchos ensayos randomizados hasta la actualidad excluyen a ancianos y prácticamente la totalidad a aquellos mayores de 85 años, solo en función de la edad, con un criterio exclusivamente ageísta. En la mayoría de los ensayos clínicos, los criterios de exclusión son tales que únicamente individuos ancianos “sanos” o con mínima comorbilidad pueden ser incluidos. Teniendo en cuenta dichos criterios y el hecho de que los ancianos suelen presentar pluripatología y polifarmacia, la representación de dicha población en ensayos clínicos suele ser mínima, e incluso en aquellos diseñados para patologías propias de la población anciana, el grupo mayoritario de ancianos con múlti-

ples comorbilidades, polifarmacia y mayor riesgo de interacciones, efectos adversos y respuesta limitada quedan excluidos de dichos estudios.

Por lo tanto, en líneas generales, debido a la limitación de la participación de ancianos en ensayos clínicos y el escaso número de revisiones y metaanálisis, no existe realmente un abordaje basado en la evidencia para el uso de opioides en este grupo etario. Actualmente, la práctica en la población geriátrica con respecto al uso de estos fármacos se basa en la experiencia clínica y en la extrapolación de datos de estudios en población más joven o en ancianos sanos. Esto puede contribuir al aparente conservadurismo, inmovilidad e incluso restricción de su uso a veces en la prescripción a ancianos.

Como quedó patente en el metaanálisis de Papaleontiou (13), es prioritario valorar la eficacia y seguridad de los opioides en la población anciana. Por lo tanto, es fundamental la inclusión de pacientes ancianos en los estudios sobre dolor.

OPIOIDES Y POLIFARMACIA. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAM)

¿TIENEN LOS ANCIANOS CON TRATAMIENTO OPIOIDE MAYOR RIESGO DE RAM? MITO O REALIDAD

La polifarmacia es muy frecuente en el paciente anciano. Dada la plu-

riopatología que suelen presentar, es muy frecuente la coexistencia de varios fármacos, con diferentes pautas posológicas y además la intervención de diferentes médicos prescriptores, en ocasiones sin un seguimiento exhaustivo ni monitorización o reevaluación periódica de los mismos, lo que añade además el hecho de que ciertas prescripciones sean inadecuadas y se prolonguen mayor tiempo de lo indicado, con el riesgo de interacciones añadidas. Según algunos estudios, al menos el 25% de los fármacos pautados en la población anciana son inadecuados.

En líneas generales, los ancianos que necesitan tratamiento con

opioides suelen ser pacientes con comorbilidad añadida y, en muchas ocasiones, polifarmacia, como reflejan algunos estudios (14), por lo que debemos tener en cuenta siempre dicha condición cuando iniciemos un tratamiento opioide a la hora de la elección del fármaco, vía de administración y correcta titulación, revisión periódica y correcta monitorización de todos los fármacos para maximizar la seguridad y eficacia y minimizar los posibles riesgos.

Existen múltiples razones por las que la polifarmacia tiene grandes repercusiones en los ancianos, según se refleja en la siguiente tabla:

TABLA 5. MOTIVOS DE LAS CONSECUENCIAS DE LA POLIFARMACIA EN EL PACIENTE ANCIANO

1. La polifarmacia aumenta el potencial para interacciones fármaco-fármaco y para la prescripción de fármacos potencialmente inadecuados.
2. Constituye un factor de riesgo independiente para fracturas de cadera en ancianos en estudios caso-control, aunque el número de fármacos puede haber supuesto un indicador de mayor probabilidad de exposición a tipos específicos de fármacos asociados con caídas.
3. La polifarmacia aumenta la posibilidad de prescripción en cascada. La prescripción en cascada se desarrolla cuando un efecto adverso se malinterpreta como una nueva condición médica y se añade un fármaco adicional para tratar dicha condición.
4. El uso de múltiples fármacos puede conducir a problemas con la adherencia a la medicación, relacionado con las limitaciones características de los ancianos (físicas, cognitivas, sociales).

La comorbilidad y la polifarmacia aumentan la posibilidad de interacciones y reacciones adversas (RAM). De hecho, las reacciones adversas son dos veces más frecuentes en los ancianos que en los jóvenes. Existe

una elevada asociación entre el número de fármacos usados y la existencia de interacciones medicamentosas y reacciones adversas. Según la literatura, aproximadamente el 42% de las RAM son prevenibles.

A pesar de las connotaciones negativas y la opiofobia todavía imperante por parte de un número no desdeñable de profesionales y pacientes, entre las reacciones adversas motivadas por tratamientos analgésicos, son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y no los opioides los causantes de la mayor proporción de estas RAM en ancianos. Los AINE, fármacos que son dispensados sin receta médica con cierta frecuencia, son los causantes del mayor número de RAM, cuestión paradójica al menos, cuando el rechazo y miedo continúa relacionado con los opioides. Según un estudio sobre RAM que motivaron hospitalización, el 23,5% fueron secundarias a AINE (15).

■ ¿DETERIORO COGNITIVO Y OPIOIDES?

En el anciano con deterioro cognitivo, la capacidad para manifestar el dolor está alterada, con manifestaciones diferentes. El deterioro cognitivo conduce a manifestaciones diferentes del dolor, como puede ser trastornos de conducta. En estos pacientes son preferibles los fármacos de liberación retardada, y precisan de una reducción de dosis inicial, así como una titulación cuidadosa. Igualmente, la presentación transdérmica puede ser una buena opción en estos pacientes para asegurar el cumplimiento terapéutico (bupre-

norfina, fentanilo) y en aquellos con trastorno de la deglución.

Los opioides están contraindicados en los pacientes ancianos con deterioro cognitivo que viven solos, por el riesgo de mal cumplimiento terapéutico e incremento de los efectos secundarios, a menos que tengan una supervisión cercana de los fármacos; pero son fármacos, por supuesto, a tener en cuenta siempre que haya dolor, puedan beneficiarse de dicho tratamiento y se pueda asegurar su correcto cumplimiento terapéutico.

■ CONCEPTOS IMPORTANTES. ¿DEPENDENCIA, ADICCIÓN, ABUSO, MAL CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO? MITO O REALIDAD EN EL ANCIANO

Cuando se plantea la posibilidad de inicio de un tratamiento opioide, existen varias cuestiones y conceptos que generan preocupación en el manejo con dichos fármacos:

- **Adicción:** enfermedad crónica que representa una reacción adversa idiosincrásica en individuos biológicamente y psicosocialmente vulnerables, caracterizada por el abuso de una determinada sustancia, que incluye el uso compulsivo y fuera de control de un fármaco a pesar del daño producido. Aproximadamente el 3,3% de los pacientes en tratamiento opioide son adictos al mismo, (del 3-16% de la población tiene

una vulnerabilidad genética para la adicción). La adicción en el paciente anciano en tratamiento opioide es muy rara.

El diagnóstico de la adicción puede ser difícil, ya que los pacientes suelen ser reticentes a manifestar los síntomas. El miedo de algunos profesionales a que los pacientes sean adictos a un determinado fármaco contribuye de una forma importante a un infratratamiento del dolor. Igualmente continúa constituyendo un motivo importante de preocupación por parte de los pacientes y sus familias, incluso en aquellas personas al final de la vida. Cabe destacar su percepción subjetiva respecto a las distintas formulaciones, de forma que en general las presentaciones transdérmicas generan menos recelo respecto a la posible adicción que los comprimidos, en algunos pacientes y cuidadores evita el estigma que todavía persiste respecto al empleo de “morfina”, no identificando el parche transdérmico con dichas connotaciones negativas (16).

- **Pseudoadicción:** el infratratamiento puede llevar también a provocar dicho fenómeno, que consiste en que el paciente puede requerir analgésicos antes de la dosis correspondiente, intentar comprarlos o solicitarlos a familiares y conocidos. Se caracteriza por determinados comportamientos, como acumular

fármacos, que parecen adicción, pero que realmente están motivados por el deseo de obtener alivio del dolor y normalmente revelan un mal control del mismo. Se diferencia claramente de la adicción porque cuando el dolor es tratado correctamente, dichos comportamientos desaparecen.

- **Comportamiento aberrante:** en general indican adicción, pero en el caso de los ancianos suelen, por el contrario, ser señal de alarma de mal control analgésico, existencia de deterioro cognitivo o patología psiquiátrica subyacente u otra comorbilidad añadida.
- **Abuso de opioides:** patrón mal adaptado de uso de sustancias que conduce a daño o *distress*. En Estados Unidos, el coste total del abuso de opioides se ha estimado en 9,5 billones de dólares, constituyendo un problema de salud pública devastador que conduce a políticas restrictivas en el acceso a dichos fármacos. Sin embargo, en nuestro país, y en general en Europa, es muy poco frecuente el abuso de opioides en ancianos. Además, el riesgo de adicción a opioides parece ser mínimo en aquellos sin historia previa de abuso de sustancia.

En EE.UU., como se ha referido, el uso potencial de opioides con fines lúdicos supone un grave problema de salud, con escasa presencia en Europa.

Aproximadamente, una estimación del 4,5% de una muestra representativa de adultos a nivel nacional refirió uso sin fines médicos de la prescripción de opioides durante 2002-2004, de los cuales el 12,9% cumplía criterios DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*) de abuso de opioides (17). Estos datos han llevado a plantear diferentes estrategias en EE.UU. para reducir y prevenir dicho uso, como el apoyo a programas de monitorización de prescripción de opioides, la mejora del entrenamiento de los clínicos en el manejo del dolor, extender los programas de prevención primaria para reducir la demanda de opioides y expandir el acceso a terapias agonistas opioides efectivas y fármacos antagonistas para tratamiento y sobredosis (18).

- **Dependencia física:** entendida como la condición en que la suspensión de un fármaco puede provocar síndrome de abstinencia (grupo de signos y síntomas que ocurren con la rápida reducción o retirada brusca de un opioide o administración de un antagonista opioide). El síndrome de abstinencia a opioides puede ocurrir en cualquier momento en que se interrumpa o se reduzca cualquier consumo crónico. Se caracteriza por: inquietud psicomotriz, agitación, ansiedad, irritabilidad, insomnio, sudoración,

rinorrea, castañeteo de dientes, *flash* frío-calor, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea. Si una persona desarrolla un síndrome de abstinencia cuando se suspende el fármaco de forma brusca, esa persona es dependiente físicamente de dicho fármaco. La mejor manera de evitar el síndrome de abstinencia es una retirada progresiva.

Es importante tener en cuenta que la dependencia física (y el síndrome de abstinencia) es extraordinariamente rara en pacientes con dolor que necesite ser controlado y un adecuado manejo farmacológico.

- **Mal uso de opioides:** uso inapropiado de un fármaco, de forma deliberada o no intencionada. En líneas generales, en el anciano el mal uso de opioides no es en absoluto intencionado, sino más bien se encuentra en relación con su propia comorbilidad, polifarmacia, deterioro cognitivo o limitaciones funcionales y carencias psicosociales, que limitan en gran medida el uso adecuado de dichos fármacos.
- **Automedicación:** uso de un fármaco sin prescripción facultativa. Aunque la automedicación es muy frecuente en el paciente anciano, no lo es en líneas generales en el caso de los opioides, debido a la dificultad de acceso a los mismos, junto con la preocu-

pación por los efectos secundarios o adicción.

- **Mal cumplimiento o incumplimiento terapéutico:** cuestión muy importante a tener en cuenta a la hora de pautar tratamiento opioide en el paciente anciano, ya que con frecuencia nos encontramos con un indebido cumplimiento terapéutico en relación con múltiples motivos: pautas poco claras, polifarmacia, comorbilidad (deterioro cognitivo, patología psiquiátrica), ausencia de cuidador válido para la supervisión y toma de la medicación, expectativas de tratamiento no cumplidas o experiencias previas. Al iniciar un tratamiento analgésico, debemos siempre conocer las creencias, expectativas y experiencias previas, ya que esto puede condicionar el uso posterior del fármaco y la respuesta al mismo.

- **Tolerancia:** consiste en la disminución subjetiva y objetiva del efecto de la misma dosis de opioide con el tiempo de uso, que concomitantemente requiere incrementar la dosis del fármaco para conseguir el mismo efecto. El receptor NMDA juega un papel fundamental en el desarrollo de la tolerancia. Los ancianos, en relación con este aspecto, son capaces de mantener dosis estables de opioides durante periodos largos de tiempo, con incrementos de dosis que reflejan los incrementos

en nocicepción en relación con la progresión de la enfermedad, por lo que la tolerancia es rara en el paciente anciano.

■ EFECTOS SECUNDARIOS DE OPIOIDES

En la práctica clínica, como se ha objetivado en el artículo realizado por Pepin (8), cuando pacientes en tratamiento opioide sufren un deterioro en su situación funcional o cognitiva, con demasiada frecuencia dicho problema es atribuido al tratamiento opioide, aunque haya presentado una buena respuesta analgésica con dosis estables y sin efectos secundarios previos. Aunque muchas otras patologías y fármacos pueden constituir la etiología subyacente de dicho cuadro clínico en el paciente geriátrico, con demasiada frecuencia dichos cuadros son atribuidos exclusivamente al fármaco con acción sobre el SNC, en este caso el tratamiento opioide. Efectivamente, debe descartarse dicha posibilidad, pero no justifica que casi como “norma” se considere el opioide como causa del deterioro en un importante número de pacientes, cuando se trata de tratamientos con una cuidadosa titulación previa, dosis estables y buena respuesta analgésica, y que dichos tratamientos sean retirados de forma aguda, con las posibles consecuencias que dicha retirada brusca puede tener en el control del dolor.

Los potenciales efectos adversos pueden constituir una barrera para el uso a largo plazo, continuación del tratamiento y un adecuado cumplimiento terapéutico. Los ancianos tienen un 10-25% más riesgo de desarrollar efectos adversos que los jóvenes. Con una cuidadosa titulación, prevención e información adecuada sobre los posibles efectos secundarios podemos asegurar la adherencia al tratamiento y eficacia del mismo en la mayoría de los casos. La mayoría de los efectos adversos disminuyen con el uso a largo plazo (excepto el estreñimiento). El estreñimiento constituye el efecto adverso más frecuente y persistente (se debe administrar siempre tratamiento laxante concomitante cuando se inicie tratamiento opioide). Las náuseas y vómitos son frecuentes al inicio del tratamiento, pero desaparecen en pocos días. La neurotoxicidad, caracterizada por alteración en el nivel de conciencia, trastornos de la percepción, delirium, mioclonías, crisis comiciales, alodinia e hiperalgesia, debe ser tenida en cuenta, y si aparece, reducir el tratamiento opioide, rotar de opioide o suspender el tratamiento, pero suele evitarse con una titulación cuidadosa. En cuanto a la temida depresión respiratoria, un uso adecuado en función del dolor, con una titulación cuidadosa y monitorización adecuada, evita el riesgo de depresión respiratoria en el paciente anciano, y además, hay que tener en cuenta que el propio

efecto adverso es directamente proporcional a la dosis e inversamente proporcional al dolor, por lo tanto, mientras haya dolor que controlar, el propio dolor va a frenar el desarrollo de depresión respiratoria.

■ SOBREDOSIS OPIOIDE

Caracterizada por disminución de los ruidos intestinales, pupilas mióticas, disminución del nivel de conciencia y de las respiraciones por minuto, hipotensión e hipotermia. El estado mental puede variar de la euforia al coma, pero también puede ser normal.

Según un estudio sobre el riesgo de sobredosis opioide en un grupo de pacientes con dolor crónico no oncológico, no solo la dosis diaria, sino la dosis total según el periodo de tratamiento, deben ser tenidas en cuenta a la hora de prevenir dicho riesgo (19).

Existe una serie de puntos que pueden ayudar a reducir el riesgo de sobredosis en el paciente anciano:

- Evitar opioides en pacientes con deterioro cognitivo que vivan solos, o en los que no se identifique un cuidador válido responsable del manejo del fármaco.
- Monitorizar la función renal, sobre todo con morfina.
- Informar a los pacientes y cuidadores de la necesidad de solicitar ayuda urgente si se objetiva algún signo de sobredosis.

- Valorar con los pacientes y familias de forma precoz los signos de sedación.
- La dosis inicial en el anciano no debe ser mayor del 50% de la dosis inicial en jóvenes.
- Se han identificado múltiples barreras y mitos que pueden interferir en la valoración y el correcto control del dolor y manejo de opioides en la población anciana (relacionados con los profesionales, los pacientes, la disponibilidad terapéutica y con el propio sistema de salud).

■ PUNTOS CLAVE

- La prevalencia de dolor en el paciente anciano es muy elevada: 25-76% en la comunidad (1), 83-93% de los ancianos institucionalizados.
- A día de hoy existe probada evidencia del infradiagnóstico e infratratamiento del dolor en el paciente anciano y las múltiples consecuencias que pueden conllevar a nivel físico, psicológico, social, sanitario y económico.
- El dolor crónico es considerado como el quinto signo vital, una enfermedad en sí misma y un síndrome geriátrico. El alivio del dolor constituye un derecho humano fundamental.
- En la población anciana, la experiencia cualitativa del dolor puede ser distinta a los pacientes más jóvenes, pero en ningún caso podemos afirmar que “los ancianos sienten menos dolor”.
- La opiofobia es, en gran parte, la responsable del infratratamiento del dolor crónico en los pacientes ancianos.
- Actualmente, la práctica en la población geriátrica con respecto al uso de opioides se basa en la experiencia clínica y en la extrapolación de datos de estudios en población más joven o en ancianos sanos, dada la escasa representación de la población anciana en ensayos clínicos en líneas generales.
- La comorbilidad y la polifarmacia aumentan la posibilidad de interacciones y reacciones adversas (RAM). Las reacciones adversas más frecuentes en relación con fármacos analgésicos están provocadas por los AINE y no por los opioides.
- La adicción, el abuso de opioides y el desarrollo de tolerancia son muy raros en el paciente anciano en nuestro medio.
- El estreñimiento, las náuseas y los vómitos constituyen los efectos secundarios más frecuentes en relación con el tratamiento opioide. La depresión respiratoria es muy rara en pacientes con una adecuada titulación y con necesidad de control de dolor.

BIBLIOGRAFÍA

- Blay SL, Andreoli SB, Gasta FL. Chronic painful physical conditions, disturbed sleep and psychiatric morbidity: results from an elderly survey. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19:169-74.
- Zanocchi M, Maero B, Nicola E, et al. Chronic pain in a sample of nursing home residents: prevalence, characteristics, influence on quality of life (QoL). *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 47:121-8.
- Preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud tal y como fue adoptada en la Conferencia Internacional sobre la Salud, Nueva York Junio 19-22, 1946; firmada el 22 de Julio de 1946 por los representantes de 61 gobiernos (Récorods Oficiales de la Organización Mundial de la Salud, n.º 2, p. 100) entrada en efecto el 7 de abril de 1948. La definición no ha sido enmendada desde 1948.
- Ibarra E. Una nueva definición de "Dolor". Un imperativo en nuestros días. *Rev Soc Esp Dolor* 2006; 2:65-72.
- McCleane G. Pain Perception in the Elderly Patient. *Clin Geriatr Med* 2008; 24:203-11.
- Walwyn WM, Miotto KA, Evans CJ. Opioid pharmaceuticals and addiction: The issues, and research directions seeking solutions. *Drug Alcohol Depend* 2010; 108(3):156-65.
- Auret K, Schug SA. Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain: approaches to correcting the problem. *Drugs aging* 2005; 22(8):641-54.
- Pepin JF. The marginalization of Chronic Patients on Chronic Opioid Therapy. *Pain Physician* 2009; 12:493-8.
- Jamison RN, Sheehan KA, Scanlan E, Matthews M, Ross EL. Beliefs and attitudes about opioid prescribing and chronic pain management: survey of primary care providers. *J Opioid Manag* 2014 Nov-Dec; 10(6):375-82.
- Krebs EE, Bergman AA, Coffing JM, Campbell SR, Frankel RM, Matthias MS. Barriers to guideline-concordant opioid management in primary care--a qualitative study. *J Pain* 2014 Nov; 15(11):1.148-55.
- Shinjo T, Morita T, Hirai K, Miyashita M, Shimizu M, Tsuneto S, Shima Y. Why people accept opioids: role of general attitudes toward drugs, experience as a bereaved family, information from medical professionals, and personal beliefs regarding a good death. *J Pain Symptom Manage* 2015 Jan; 49(1):45-54.
- Duthey B, Scholten W. Adequacy of opioid analgesic consumption at country, global, and regional levels in 2010, its relationship with development level, and changes compared with 2006. *J Pain Symptom Manag* 2014 Feb; 47(2):283-97.
- Papaleontiou M, Henderson CR, Turner BJ, Moore A, Olkhovskaya Y, Amanfo L, Carrington M. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: A systematic Review and Meta-Analysis. *JAGS* 2010; 58:1.353-69.
- Neutel CI, Skurtveit S, Berg C. Polypharmacy of potentially addictive medication in the older persons-quantifying usage. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2012; 21:199-206.
- Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 298:1.107-16.
- Passik SD. Issues in long-term opioid therapy: unmet needs, risks and solutions. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(7):593-601.
- Kalapatapu RJ, Sullivan MA, M.D. Prescription Use Disorders in Older

- Adults. *Am J Addict* 2010 Nov-Dec; 19(6):515-22.
18. Compton WM, Boyle M, Wargo E. Prescription opioid abuse: Problems and responses. *Prev Med* 2015 Apr 11. pii: S0091-7435(15)00103-6. DOI: 10.1016/j.ypmed.2015.04.003. [Epub ahead of print].
19. Liang Y, Turner BJ. Assessing risk for drug overdose in a national cohort: role for both daily and total opioid dose? *J Pain* 2015 Apr; 16(4):318-25.

Patrocinado por

