

## REVISION BIBLIOGRAFICA

### Envejecimiento humano y farmacología de los opioides. Un tema para reflexionar Human Aging and Pharmacology of Opioids. A Point for Reflexion

Dra. Belkys Quintana López.

*Especialista de I Grado en Geriatria y Gerontología. Profesora Instructora. Dirección Provincial de Salud Pública. Cienfuegos.*

*Second Professional Degree in Geriatrics and Gerontology. Instructor. Provincial Direction of Public Health. Cienfuegos.*

#### RESUMEN

La esperanza de vida ha aumentado considerablemente a escala mundial, fenómeno que ha ocasionado cambios en los patrones de enfermedad, con una gran prevalencia del dolor crónico en mayores de 65 años, específicamente el no oncológico. Los retos que se imponen para su tratamiento no son eludibles y el éxito de lograrlo se encuentra en el conocimiento de las peculiaridades del anciano y en las de los fármacos que se empleen para su tratamiento, lo que será alcanzado si los profesionales dominan los principales cambios fisiológicos y patológicos que acompañan al envejecimiento, así como la farmacología de los opioides, interrelación más importante para estos fines que la prescripción en sí, pues los cambios provocados por la edad y las enfermedades presentes en cada anciano en particular pueden afectar todos los procesos del ciclo intraorgánico de los fármacos, factores a tener en consideración al inicio y durante los tratamientos.

Este trabajo constituye una aproximación a las recomendaciones en el abordaje terapéutico de los opioides, sin adentrarse en las individualidades de cada uno, teniendo en cuenta que no existen pruebas del uso de todos en los ancianos, por lo tanto solo aborda aquellos sobre los cuales sí se tienen evidencias.

**Palabras clave:** envejecimiento; analgésicos opioides; farmacología; anciano

**Límites:** humanos; adulto; anciano

#### ABSTRACT

Life expectancy has been significantly increased worldwide. This phenomenon has caused changes in disease patterns, with a high prevalence of chronic pain in over 65 years old patients, specifically non-oncological pain. The challenges imposed for their treatment are not avoidable and potential success lays in the knowledge of the peculiarities of the elderly and the drugs used to treat pain. All these can be achieved if professionals know the major physiological changes and pathological conditions associated with aging, as well as the pharmacology of opioids, an interaction that is more important for these purposes than prescription itself, as the changes caused by aging and the diseases present in each patient in particular may affect all processes in the intraorganic cycle of drugs. All of these factors should be taken into consideration at the beginning and during the treatment.

This work approaches to recommendations for the therapeutic approach of opioids, not getting deep in the individuality of each product considering that there is no evidence of the use of all them the elderly. Therefore, only those for which there is evidence are addressed.

**Key words:** aging; analgesics, opioid; pharmacology; aged

**Limits:** humans; adult; aged

**Recibido:** 2 de noviembre de 2012

**Aprobado:** 16 de noviembre de 2012

#### Correspondencia:

Dra. Belkys Quintana López.  
Dirección Provincial de Salud.  
Cienfuegos. CP: 55 100.

**Dirección electrónica:** [amayor@dps.cfg-sld.cu](mailto:amayor@dps.cfg-sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida ha aumentado considerablemente a escala mundial, lo que ha propiciado un cambio en el modo de vida de las familias, ante lo cual las personas mayores han quedado vulnerables a diversos fenómenos. <sup>(1,2)</sup> Este es un grupo heterogéneo de pacientes en el que a menudo coexisten múltiples enfermedades, las cuales en su inmensa mayoría son de carácter crónico. <sup>(3-5)</sup>

Ya es conocido que este fenómeno demográfico ha ocasionado cambios en los patrones de enfermedad, con un claro predominio de enfermedades cada vez más discapacitantes, terminales y con una gran prevalencia del dolor como síntoma predominante. <sup>(1-5)</sup>

Numerosas publicaciones hacen referencia a la prevalencia del dolor crónico en mayores de 65 años, específicamente al dolor crónico no oncológico. <sup>(6-9)</sup>

Sin embargo es conocido que existen subregistros de su presencia, motivado por diversas causas como: los médicos tienden a no tratarlo, priorizando solo el relacionado con el cáncer, por otra parte existe disminución de la percepción del dolor en los ancianos, explicable por la pérdida de los receptores nociceptores. <sup>(9-13)</sup>

Los retos que se imponen para su tratamiento no son eludibles, y el éxito de lograrlo se encuentra en el conocimiento de las peculiaridades del anciano y las de los fármacos que se empleen para su tratamiento.

Pero ¿estamos preparados para asumir estos retos? ¿Nuestros profesionales tienen suficientes conocimientos sobre la medicina geriátrica y la asistencia paliativa?

Los analgésicos opioides son conocidos desde épocas inmemoriales y han representado un arma terapéutica fundamental contra el dolor moderado-severo, con clara eficacia analgésica y alto perfil de seguridad. Sin embargo, menos del 3 % de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos randomizados para evaluar fármacos en el control del dolor son mayores de 65 años, a pesar de ser el grupo poblacional de mayor crecimiento demográfico en la actualidad. <sup>(8,14)</sup>

Las últimas revisiones acerca de estos temas hacen alusión a que las únicas guías internacionales disponibles provienen de la Sociedad Americana de Geriátrica, del año 2002, las cuales han dejado un número importante de recomendaciones. <sup>(10)</sup>

Según publicaciones recientes no existen guías europeas para el uso de analgésicos contra el dolor crónico, la mayor cantidad de recomendaciones y prácticas clínicas para ello están sustentadas en las opiniones de los expertos, las cuales parten del tratamiento del dolor oncológico. Recientemente han propuesto el uso de opioides contra el dolor de larga duración, siempre con evaluación riesgo-beneficio. <sup>(10,15,16)</sup>

Wilder-Smith OH y colaboradores, en su estudio, basados en los anteriores resultados, proponen nuevas reformas de sus guías. <sup>(17)</sup>

No obstante, la efectividad de los opioides ha sido demostrada con el empleo de bajas dosis en las neuralgias posherpéticas de intensidad moderada o severa secundarias a afecciones propias de la ancianidad. Estas evidencias han alentado la ampliación de su uso. <sup>(10)</sup>

Las actuaciones correctas en el tratamiento del dolor crónico en los ancianos se lograrán con excelentes resultados si los profesionales dominan los principales cambios fisiológicos y patológicos que acompañan al envejecimiento, así como la farmacología de los opioides, interrelación más importante para estos fines que la prescripción en sí, pues los cambios provocados por la edad y las enfermedades presentes en cada anciano en particular pueden afectar todos los procesos del ciclo intraorgánico de los fármacos (absorción, distribución, metabolización y eliminación) y son factores a tener en consideración al inicio y durante los tratamientos. <sup>(8,10)</sup>

Para aproximarnos a las recomendaciones en el abordaje terapéutico de estos fármacos se realizó esta revisión, sin embargo este trabajo no pretende adentrarse en las individualidades de cada opioide, teniendo en cuenta que no existen pruebas del uso de todos ellos en los ancianos, por lo tanto solo aborda aquellos sobre los cuales sí se tienen evidencias.

## DESARROLLO

### UNA BREVE MIRADA A LA TERMINOLOGÍA DE OPIOIDES, SUS RECEPTORES Y SU HISTORIA

Historia: aunque es posible que los antiguos sumerios hayan conocido los efectos psicológicos del opio, las primeras referencias se encuentran en los escritos de Teofrasto del siglo III a.c. <sup>(18)</sup>

#### Primera etapa:

Siglo III a.c. Teofrasto.

1493-1541: Paracelso.

1580: aparición del opio.

#### Segunda etapa:

1806: aislamiento de la morfina.

1885: aparece la cocaína intrarraquídea.

#### Tercera etapa:

1940: origen de la naloxona.

1976-77: postulado sobre el origen de los receptores.

1979: infusiones intratecales.

1993: estudios genéticos.

2006: avances tecnológicos.

Opiáceos: es un término más restringido que designa a los alcaloides del fenantreno del opio y sus derivados. Algunos incluyen a las sustancias endógenas (morfino

similes) tales como encefalinas, endorfinas, dinorfinas y otros pentapéptidos similares con acción biológica.<sup>(18)</sup>  
 Opioides: el término genérico es preferido al referirse a sustancias exógenas, naturales o sintéticas, cuyos efectos son mediatizados por receptores específicos en

los Sistemas Nervioso Central (SNC) y Periférico (SNP). Se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad del tipo de la morfina, lo que ha permitido clasificarlos.<sup>(18)</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1.** Clasificación de los opioides según derivación de la droga

Clasificación	Derivados de:	Medicamentos
Naturales	Fenantreno	Morfina, codeína
	Benzillisoquinolínicos	Papaverina, tebaína
Semisintéticos	Morfina	Oxymorfona, hidromorfona, heroína
Sintéticos	Morfinan	Levorfamol, nalbulfina, naloxona, natreloxona
	Benzomorfan	Pentazocina
	Fenilheptilamina	Metadona, propoxifeno
	Fenilpeiredina	Mepiridina, fentanil, alfentanil, remifentanil

Basado en clasificaciones tomadas de: Reisine T, Pasternat G. Analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Hardman JG, Limbird Le, eds. Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México, DF: Mc Graw Hill; 2003. p. 557-92. Cátedra extraordinaria del dolor. Fundación Grunenthal. Manejo de opioides en el dolor osteoarticular. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2003.

Receptores múltiples de opioides: pruebas convincentes demuestran que en el Sistema Nervioso Central hay tres clases principales de receptores de opioides, designados como los receptores opiáceos Mu, Kappa y Delta.<sup>(18)</sup>

**MECANISMO DE ACCIÓN**

Unión a receptores

Los estudios de fijación en receptores revelan perfiles de selectividad en cada clase, en tanto que los estudios funcionales han establecido sus peculiares perfiles farmacológicos.<sup>(18,19)</sup>

Se han clonado miembros de cada receptor de los opioides a partir del DNA humano, lo que ha originado diferentes subtipos de receptores, actualmente se menciona por algunas bibliografías un cuarto receptor.<sup>(18)</sup>

La gran mayoría son relativamente selectivos de los receptores Mu, lo que refleja su semejanza con la morfina; sin embargo es importante señalar que los fármacos que son relativamente selectivos, en dosis estándar interactúan con subtipos adicionales de receptores cuando se administran en dosis suficientemente altas, dando por resultado posibles cambios en sus perfiles farmacológicos. En particular los agonistas y antagonistas mixtos interactúan con más de una clase de receptor en dosis clínicas ordinarias.

Son de interés particular las acciones de estos fármacos, puesto que pueden actuar como agonista en un receptor y antagonistas en otro.<sup>(18)</sup> (Tabla 2).

**Tabla 2.** Clasificación de los opioides según su unión a receptores

Acción o unión a receptores	Tipo de fármacos
Agonistas puros	Propoxifeno, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, morfina, hidromorfina, levorfanol, fenilpiperidinas
Agonistas/antagonistas mixtos	Pentazocina, butorfanol, nalbulfina, dezocina
Agonistas parciales	Buprenorfina

Basado en clasificaciones tomadas de: Reisine T, Pasternat G. Analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Hardman JG, Limbird Le, eds. Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México, DF: Mc Graw Hill; 2003. p. 557-92. Cátedra extraordinaria del dolor. Fundación Grunenthal. Manejo de opioides en el dolor osteoarticular. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2003.

Existe un grupo de receptores que aumentan relativamente con la edad; se dice relativamente pues en realidad los que disminuyen son los componentes de la célula, como el agua, lo cual explica el incremento del número de receptores por unidad de superficie. Esto, unido a los cambios que propicia el envejecimiento sobre la farmacocinética y farmacodinamia permitirá el incremento de estas drogas. <sup>(8,10)</sup>

Otros autores plantean que su densidad, sobre todo en los Mu, disminuye con la edad y se acompañan de incrementos en la afinidad. <sup>(7,8,10)</sup>

Estos receptores de localización neuronal endógena se vinculan por medio de proteínas fijadoras de GTP, provocando la inhibición de la adenilciclase y modulando la liberación de neurotransmisores responsables en la aparición del dolor, así como la hiperpolarización del potencial de membrana, mecanismos que probablemente explican el bloqueo de los opioides a la descarga de neurotransmisores y la transmisión del dolor en diversas vías neuronales. <sup>(18,19)</sup>

### **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LOS OPIOIDES. RELACIÓN CON EL ENVEJECIMIENTO**

Las alteraciones más importantes en la composición corporal que influyen en la respuesta terapéutica a estos fármacos se centran en dos procesos:

- 1- El volumen de distribución (VD).
- 2-El metabolismo y la excreción e indirectamente la vida media plasmática.

#### **Absorción**

En general los opioides se absorben por diferentes vías, lo que permite su variada administración. <sup>(8,18,19)</sup>

Vías de administración de los opioides:

- Oral.
- Sublingual.
- Rectal.
- Transdérmica.
- Intranasal.
- Transmucosa oral.
- Subcutánea.
- Intravenosa.
- Intramuscular.
- Epidural.
- Intratecal.
- Intracerebroventricular.

Fonzo -Christe y colaboradores, como resultado de sus investigaciones, exponen el incremento en el uso de la vía subcutánea. En dichos estudios, el 83 % de los pacientes tratados pertenecían al grupo de asistencia paliativa. <sup>(20)</sup>

La buprenorfina transdérmica para el alivio del dolor crónico parece también mostrar resultados alentadores, ha sido efectiva en el 38,1 % de los pacientes con dolor no oncológico. <sup>(7,21)</sup>

Sin embargo la utilización de estas vías en ancianos se pudiera ver limitada por edemas generalizados, trastornos de la coagulación, mala circulación periférica, atrofiás musculares de gran relevancia, malnutrición, deshidrataciones, entre otros. <sup>(8,22)</sup>

Con el envejecimiento también se pudiera afectar la absorción oral pues se produce una disminución en el número de células absorptivas, en el transporte activo, en el tiempo de vaciamiento gástrico, velocidad de tránsito, se reduce el flujo sanguíneo gastrointestinal y aumenta el PH gástrico, todo lo cual influye en el efecto del primer paso de los opioides. <sup>(7,8,10,19)</sup>

No obstante, estas consideraciones tienen poca relevancia clínica, ya que no se han observado modificaciones en la velocidad de absorción de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral en el anciano sano. Se pudiera ver afectado en presencia de determinadas condiciones como la administración con alimentos, medicamentos y otras condiciones patológicas y alteraciones quirúrgicas. <sup>(8)</sup>

El no considerar estos cambios traería implicaciones en la práctica clínica pues estas variaciones de la absorción y de las vías de administración propician que las primeras dosis no proporcionen una analgesia suficiente y se repita la dosificación, provocando acumulación de dosis y la aparición no deseada de efectos secundarios.

#### **Distribución**

La mayoría de los fármacos opioides se fijan a las proteínas plasmáticas, específicamente a la albúmina y un menor número de fármacos a las alfa y beta globulinas. En la ancianidad se modifican las proteínas plasmáticas, por ende el descenso de estas origina que aumente la porción de fármaco no unida a proteína y como consecuencia se modificará la respuesta clínica del medicamento. <sup>(10-19)</sup>

La solubilidad de estos fármacos en el plasma también es variable pues existen compuestos hidrofílicos como la morfina y lipofílicos como el fentanyl, la hidromorfona, entre otros. El envejecimiento trae consigo un aumento proporcional de grasa corporal, disminución de masa magra y contenido hídrico. De esta forma aumenta el volumen de distribución de los fármacos lipofílicos y disminuye el volumen de distribución de los hidrofílicos. <sup>(10,18,19)</sup>

Estas modificaciones son cruciales ya que en el paciente anciano una dosis única de morfina alcanza un pico más alto de concentración y un descenso más lento que si se administra en un adulto joven. Además es conocido que los compartimientos corporales ricos en agua y electrolitos se modifican en contra de la dinámica de los fármacos hidrofílicos. La falta de conocimiento acerca de estos principios farmacológicos nos conduciría a serios errores en la prescripción. <sup>(10,18,19)</sup>

No obstante resulta conveniente mencionar que los fármacos lipofílicos se absorben con facilidad a través de las mucosas nasal, bucal y transdérmica, permitiendo

ampliar su uso en la tercera edad. <sup>(10,18,19)</sup>

**Metabolismo hepático**

Como es conocido que los fármacos opioides sufren un metabolismo hepático, citado ampliamente en la literatura, este trabajo no se detiene a detallarlo. Pero sí es preciso conocer que el envejecimiento hace mella en el hígado, produce una disminución de su masa y tamaño, disminución del flujo hepático, de la capacidad metabólica del número de hepatocitos funcionales, y como consecuencia de esto en el anciano existe un menor aclaramiento hepático.

Ocurre una reducción de monooxigenasas y citocromos (CYP) (en particular la metabolizada por P 450), pero con una relativa preservación de la enzimas conjugasas, dando como resultado una reducción del 30 % al 40 % de eliminación de agentes metabolizados por el hígado. <sup>(10)</sup>

Estos cambios originan una variabilidad de concentraciones de metabolitos activos de estas drogas, lo que unido a los cambios anteriormente citados incrementa el riesgo de las reacciones adversas.

La literatura consultada no evidencia nuevos cambios en el envejecimiento hepático, sin embargo no podemos decir lo mismo del riñón que envejece.

**Excreción renal**

Los opioides tienen variadas vías de eliminación como: la orina, las heces fecales, la bilis y la leche materna. Sin embargo es la excreción renal de estos fármacos la más referenciada en la literatura médica geriátrica, posiblemente por la repercusión que tienen los cambios del envejecimiento en este sistema y su relación con el uso de los opioides.

La disminución de flujo sanguíneo renal, filtrado glomerular (FG), función tubular, masa renal, aclaramiento de creatinina y el número de células del parénquima son relevantes cambios del sistema excretor renal, lo que parece ser responsable, en parte, de la disminución de la función renal. Sin embargo, la disminución simultánea de la masa muscular renal dificulta las mediciones de estos parámetros. <sup>(10)</sup>

El FG disminuye alrededor de 8 mL /min/ 1,73 metros cuadrados por década de vida a partir de la cuarta, pero

existen estudios que difieren de que esta disminución sea universal y inevitable. <sup>(23)</sup>

Gómez Carracedo cita diferentes estudios que es necesario mencionar: uno de ellos es el *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, en el que los sujetos fueron estudiados por más de veinte años y se llegó a la conclusión de que, si bien la mayoría presentaba deterioro progresivo de la función renal con la edad, existía un número considerable de ancianos en que su filtrado glomerular se mostró sin deterioro. <sup>(23)</sup>

Este mismo autor hace referencia al estudio de Fliser y colaboradores quienes dejan evidencia de que el deterioro del filtrado glomerular manifestó más estrecha relación con la coexistencia de hipertensión arterial (HTA) y cardiopatía isquémica que con los cambios del envejecimiento en sí. <sup>(23)</sup>

Otros de los trabajos citados en el mencionado artículo es el de Heras, donde se concluye que gran parte de los ancianos objeto de estudio, con diagnóstico de enfermedad renal crónica, no presentaban manifestaciones clínicas de insuficiencia renal. Lo que justifica el ajuste individualizado de las dosis de diferentes fármacos con eliminación renal. <sup>(23)</sup>

Con estas evidencias parece difícil aplicarle el calificativo de deterioro renal fisiológico, pues en lo que respecta a lo antes mencionado el riñón envejecido en condiciones de salud mantiene una capacidad funcional suficiente y que pudiera reducirse ante cualquier situación anómala, tanto fisiológica como patológica. <sup>(23)</sup>

A pesar de ello se recomienda reducir las dosis o alargar los intervalos de diferentes fármacos, sobre todo en los opioides, o de lo contrario se debe monitorizar el aclaramiento de creatinina, de ser posible. <sup>(10)</sup>

Al respecto es conveniente mencionar que es conocida la infra y sobreestimación de la función renal con este monitoreo. Hoy se maneja la cistatina C como marcador indirecto en la morbimortalidad renal, sobre todo en aquellos grupos de pacientes con reducción fisiológica y patológica de la masa muscular. <sup>(24)</sup>

**FÁRMACODINAMIA**

Las reacciones adversas de las drogas tienen el doble de frecuencia en los ancianos, por razones conocidas. <sup>(8,3,25)</sup> (Tabla 3).

**Tabla 3. Reacciones adversas de los opioides**

<p><b>Sistema Nervioso Central</b> Analgésia, alteraciones del humor, náuseas y vómitos, distermia/diaforesis, miosis, antitusígeno, somnolencia, neurotoxicidad, vértigos.</p> <p><b>Sistema Respiratorio</b> Depresión respiratoria, rigidez torácica, disminución del aclaramiento mucociliar.</p> <p><b>Sistema Inmunológico</b> Inmunosupresión</p>	<p><b>Sistema Cardiovascular</b> Vasodilatación, bradicardia, inotropismo, ortostatismo.</p> <p><b>Sistema Digestivo</b> Estreñimiento, disminución del vaciamiento gástrico, boca seca.</p> <p><b>Piel</b> Rubor y prurito</p>
<p><b>Sistema Genitourinario</b> Retenciones, disminución de las contracciones.</p>	

Basado en: Reisine T, Pasternak G. Analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Hardman JG, Limbird Le, eds. Goodman Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México, DF: Mc Graw Hill; 2003. p. 557-92. Cátedra extraordinaria del dolor. Fundación Grunenthal. Manejo de opioides en el dolor osteoarticular. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2003.

Sabemos que en la producción de los efectos tóxicos por opioides están involucrados varios factores, pero la toxicidad conocida como "clásica" es citada en varias publicaciones donde se involucran el M6G y el M3G. Ambos compuestos se relacionan con la potencia analgésica (M6G) y con la aparición de efectos neurotóxicos (M3G).<sup>(10,18,19)</sup>

La mayor parte de las reacciones adversas producidas por los opioides son características de cualquier agente perteneciente a este grupo de fármacos y por tanto, tienden a considerarse "efectos de clase" pues suelen presentarse con frecuencia similar cuando se utilizan dosis equianalgésicas de cualquiera de ellos.

Aunque no se conoce bien la razón, las reacciones adversas aparecidas en un individuo en particular tienden a mejorar o, incluso, desaparecer, con el cambio a una dosis equipotente de otro opioide.<sup>(10)</sup>

Reacciones adversas en presencia de disfunción hepática y renal

Ya se han mencionado las alteraciones de estos dos sistemas que predisponen al incremento de las reacciones adversas. En la actualidad se plantea que al incrementarse la acumulación de metabolitos por disminución de su excreción se incrementa el riesgo de dichas reacciones. Fármacos como la oxicodona y la hidromorfona se sitúan como ejemplos de aquellos que pudieran originar reacciones adversas; los riesgos de neurotoxicidad por hidromorfona se incrementan ante disfunciones renales.<sup>(10)</sup>

Al igual que los anteriores, el uso del fentanyl eleva los riesgos de aparición de reacciones adversas en pacientes con disfunciones renales y el amplio uso en el anciano se ha visto limitado por la carencia de suficientes evidencias clínicas.<sup>(10)</sup>

Sin embargo no parece suceder lo mismo con la buprenorfina donde las evidencias demuestran lo contrario pues se recomienda como primera línea de tratamiento en el paciente anciano con estas características.<sup>(26,10)</sup>

Reacciones adversas en el Sistema Respiratorio

Varios autores reconocen que las depresiones respiratorias son raras en los tratamientos a largo plazo con opioides para el manejo del dolor, pero siempre es un riesgo latente a considerar, debido a los cambios que ocurren con el envejecimiento, entre los que pudieran citarse: la disminución de la elasticidad pulmonar, de la elastina y el aumento del tejido conectivo, así como la coexistencia de múltiples afecciones respiratorias crónicas o sistémicas con repercusión pulmonar que incrementan el riesgo de hipoxemia y depresión.<sup>(8,10)</sup>

No todos los opioides tienen efectos iguales en las vías respiratorias; según evidencias, la buprenorfina, por ejemplo, es el único que demuestra un techo para la depresión respiratoria cuando se utiliza sin otros depresores del SNC.<sup>(8,10)</sup>

Reacciones adversas en el Sistema Cardiovascular

Los cambios consecuentes a la edad en este sistema potencian la aparición de las reacciones adversas y no en pocas ocasiones nos hemos vistos obligados a cambiar las conductas al usar opioides, por riesgos de hipoxemia e hipotensiones severas.

En ausencia de enfermedad evidente, las principales alteraciones anatómicas en el corazón humano envejecido son: un incremento en el grosor de la pared ventricular, desarrollo de fibrosis miocárdica

y calcificaciones valvulares, lo que, unido a las alteraciones del sistema nervioso autónomo con disminución de la actividad barorreceptora refleja, permite la potenciación de lo anteriormente comentado. Las causas de estos cambios no están claras, pero se comportan con importantes implicaciones clínicas.

En otro sentido, el gasto cardiaco se reduce un 1 % aproximadamente por cada año transcurrido a partir de los 50 a 55 años compensado con un incremento del volumen diastólico del ventrículo izquierdo y de la precarga, mecanismos que ante cualquier desajuste desencadenan una serie de implicaciones que propician la prolongación del tiempo circulatorio y la aparición de las reacciones adversas.<sup>(10)</sup>

Reacciones adversas en el Sistema Digestivo

Nos detendremos en la constipación, reacción adversa frecuentemente relacionada con el uso de los opioides, potenciada en los ancianos por los cambios del envejecimiento en el Sistema Digestivo.

Hoy se habla a favor de que estas reacciones pudieran ser atenuadas con el uso del fentanyl transdérmico y la buprenorfina.<sup>(10)</sup>

Reacciones adversas en el Sistema Nervioso Central y Periférico

El Sistema Nervioso Central es ostensiblemente frágil a cambios en concentraciones de electrolitos, neurotransmisores y catecolaminas centrales, lo que, junto a los cambios del envejecimiento como la disminución de la población neuronal, el número de axones en los nervios periféricos y el deterioro de las vainas de mielina, permiten la aparición de las reacciones adversas.<sup>(10)</sup>

La neurotoxicidad es significativa en los ancianos, provoca alucinaciones, confusión y agravamiento cognitivo aumentando el riesgo de caídas y fracturas.<sup>(10,27)</sup>

Existen registros daneses que coinciden en que la mayoría de los opioides ocasionan estas reacciones, excepto la buprenorfina.<sup>(10)</sup>

Reacciones adversas en el Sistema Inmunológico

La influencia de los opioides sobre el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal se ha comportado con un descenso en el nivel de testosterona plasmática mayormente atribuido al uso de la morfina. La depleción hormonal

puede provocar hipogonadismo, disminución de la libido, agresividad y amenorrea. <sup>(8,10)</sup>

Los opioides alteran las funciones inmunológicas mediante su unión a los receptores opioides, los cuales también se localizan en las células del sistema inmune. Estas poblaciones de células mediadoras de las respuestas inmunes son muy sensibles al efecto opioide; por otra parte, la inmunosenescencia potencia el riesgo de inmunosupresión.

Además, la aparición del dolor se considera un agravante por ser considerado un factor estresante. <sup>(8,10,19)</sup>

Por lo que es razonable que si aliviemos el dolor se beneficiará la respuesta inmune, sin embargo no podemos olvidar la inmunosupresión intrínseca que muchos opioides poseen, principalmente la morfina. <sup>(10)</sup>

Los pocos estudios de experimentación animal y humana realizados han sido con el fentanyl y su respuesta ha sido relativa. En otro sentido no se ha aclarado por qué la oxycodona, buprenorfina y hidromorfona han sido reportadas como menos inmunosupresoras. En espera de mayores evidencias solo se recomienda el uso de la

buprenorfina en estos pacientes, de forma individualizada. <sup>(10)</sup>

Interacciones medicamentosas

Se ha descrito un grupo considerable de interacciones y sinergismo de estas drogas pero parece ser que las de más frecuente aparición ocurren con la rifampicina, ranitidina, ritonavir, carbamazepina y quinidina. <sup>(10)</sup>

## CONCLUSIONES

El incremento de la edad en las personas no debe ser un sinónimo de privación en la inclusión de estudios que permitan mostrar con mayor evidencia cuales serían los mejores protocolos de actuación en las prescripciones de fármacos, como hasta hoy resulta, ni excluir a los ancianos de los beneficios de la analgesia de medicamentos como los opioides, por tan solo ser ancianos. Sería mucho mejor ampliar los conocimientos en materia de envejecimiento y su relación con farmacología, aplicando los principios prácticos de individualización en las prescripciones, evaluación geriátrica y riesgo- beneficio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Mejores cuidados paliativos para personas mayores. Ginebra: OMS; 2004.
2. Romero Cabrera J. La fragilidad como punto de corte en geriatría. *Geriatría*. 2006;22(2):42-6.
3. Álamo C. Opioides y dolor crónico en el paciente geriátrico. Del reto al éxito. *Rev Soc Esp Dolor*. 2008;15(7):437-9.
4. Romero Cabrera AJ, Espinosa Roca A, Fresneda Quintana O, Misas Menéndez M. Atención hospitalaria al paciente con enfermedad terminal. *Finlay*. 2005;10(Esp):144-7.
5. Espinosa SE, Fried LP. Risk factors for frailty in the older adult. *Clinical Geriatrics*. 2007;15(6):37-44.
6. Kitahara M, Kojima KK, Ohmura A. Efficacy of interdisciplinary treatment for chronic nonmalignant pain patients in Japan. *Clin J Pain*. 2006;22(7):647-55.
7. Salazar R. Opioides en el adulto mayor. Bogotá: ACED; 2009.
8. Mencías AB, Rodríguez JL. Consideraciones sobre el empleo de opioides en el dolor crónico del paciente geriátrico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2008;15(7):463-74.
9. Carceller Ruíz J. Opioides en el anciano. Galicia: Sociedad Española del Dolor; 2006.
10. Pergolizzi J, Boger R, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III Opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*. 2008;8(4):287-313.
11. Lynch ME, Watson PN. The pharmacotherapy of chronic pain: A review. *Pain Res Manage*. 2006;11(1):11-38.
12. Nauck F, Ostgathe C, Klaschik E, Bausewein C, Fuchs M, Lindena G, et al. Drugs in palliative care: results from a representative survey in Germany. *Palliat Med*. 2004;18(2):100-7.
13. Jost L, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl 5):v257-60.
14. Sullivan MD, Gaster B, Russo J, Bowlby L, Rocco N, Sinex N, et al. Randomized trial of we-based training about opioid therapy for chronic pain. *Clin J Pain*. 2010;26(6):512-7.
15. Hakonsen GD, Strelec P, Campbell D, Hudson S, Loennechen T. Adherence to medication guideline criteria in cancer pain management. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(6):1006-18.
16. Furlan A, Reardon R, Weppler C. Opioids for chronic non cancer pain: a new Canadian practice guideline. *CMJA*. 2010;182(9):923-30.
17. Wilder-Smith OH. Opioid use in the elderly. *Eur J Pain*. 2005;9(2):137-40.
18. Gutstein H, Akil H. Analgésicos opioides. En: Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman Gilman. Las bases farma-



cológicas de la terapéutica. México, DF: Mc Graw Hill; 2003. p. 577-628.

19. Cátedra extraordinaria del dolor. Fundación Grunenthal. Manejo de opioides en el dolor osteoarticular. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2003.
20. Fonzo-Christe C, Vukasovic C, Wasilewski-Rasca AF, Bonnabry P. Subcutaneous administration of drugs in the elderly. *Palliat Med.* 2005;19(3):208-19.
21. Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med.* 2006;20:25-30.
22. Breivik H. Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies. *Eur J Pain.* 2005;9(2):127-30.
23. Gómez Carracedo A, Baztán Cortés JJ. Métodos de evaluación de la función renal en el paciente anciano: fiabilidad e implicaciones clínicas. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44(5):266-72.
24. Heras M, Guerrero MT, Fernández Reyes MJ, Sánchez R, Muñoz A, Macías MC, et al. Las manifestaciones analíticas asociadas a la insuficiencia renal crónica: ¿a partir de qué grado de filtrado glomerular estimado las detectamos en ancianos?. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44(3):143-5.
25. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44(5):273-9.
26. Plancarte Sánchez R, Gutiérrez Velásquez H. Buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor oncológico. *Cancerología.* 2006;1:253-71.
27. Heretogh CM. Advance care planning and the relevance of a palliative care approach in dementia. *Age Ageing.* 2006;35(6):553-5.